



UDK: 616.89-008.44:616-092

**NEVROZ VA UNING KLINIK PATOFIZIOLOGIK NEVROLOGIK
TAHLILI: SISTEMA, ORGAN, TO‘QIMA, HUJAYRA VA MOLEKULYAR
DARAJALARDA O‘ZGARISHLAR**

¹ Rakhmonova.G.E ² Bozorboyeva.F.M ³ Musinov.A.A.

**¹Professor of the Department of Medical Radiology №1, Tashkent State Medical
University, Doctor of Medical Sciences**

E-mail: angel0904@mail.ru

**² Tashkent State Medical University, Master’s Student of the Department of
Medical Radiology No. 1**

E-mail: bfotima4@gmail.com

**³Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti,
2-son davolash ishi fakulteti 227-guruh talabasi**

E-mail: akobirmusinov739@gmail.com

+998906170076

Annotatsiya

Nevroz – surunkali psixoemosional stress ta’sirida rivojlanadigan, funksional va strukturaviy o‘zgarishlar bilan kechadigan chegara darajasidagi ruhiy buzilish bo‘lib, uning patofiziologiyasi neyrobiologiyaning barcha darajalarini – sistema, organ, to‘qima, hujayra va molekulyar darajalarni qamrab oladi. Ushbu maqolada nevrozning zamonaviy patofiziologik modeli integrativ yondashuv asosida tahlil qilinadi. Asosiy e’tibor stress-gipotalamus-gipofiz-buyrak usti (HPA) o‘qi, limbik tizim, neurotransmitter disbalansi (serotonin, noradrenalin, GABA, glutamat), neyroplastisitet o‘zgarishlari, mitoxondrial disfunksiya, oksidlovchi stress, yallig‘lanish kaskadlari va epigenetik modifikatsiyalarga qaratilgan.

Kalit so‘zlar: Nevroz, psixoemosional stress, HPA o‘qi, limbik tizim, neurotransmitter disbalansi, serotonin, noradrenalin, GABA, glutamat, neyroplastisitet, mitoxondrial disfunksiya, oksidlovchi stress, yallig‘lanish, sitokinlar, epigenetik modifikatsiyalar

Abstract

Neurosis is a borderline mental disorder that develops under the influence of chronic psychoemotional stress and is characterized by functional and structural alterations. Its



pathophysiology encompasses all levels of neurobiology, including systemic, organ, tissue, cellular, and molecular levels. This article analyzes the modern pathophysiological model of neurosis based on an integrative approach. Particular attention is given to the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, the limbic system, neurotransmitter imbalance (serotonin, norepinephrine, GABA, glutamate), alterations in neuroplasticity, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, inflammatory cascades, and epigenetic modifications.

Keywords: Neurosis, psychoemotional stress, HPA axis, limbic system, neurotransmitter imbalance, serotonin, norepinephrine, GABA, glutamate, neuroplasticity, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, inflammation, cytokines, epigenetic modifications

Аннотация

Невроз — это пограничное психическое расстройство, развивающееся под воздействием хронического психоэмоционального стресса и характеризующееся функциональными и структурными изменениями. Его патофизиология охватывает все уровни нейробиологии: системный, органнй, тканевой, клеточный и молекулярный. В данной статье анализируется современная патофизиологическая модель невроза на основе интегративного подхода. Особое внимание уделено гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси, лимбической системе, дисбалансу нейромедиаторов (серотонин, норадреналин, ГАМК, глутамат), изменениям нейропластичности, митохондриальной дисфункции, окислительному стрессу, воспалительным каскадам и эпигенетическим модификациям.

Ключевые слова: Невроз, психоэмоциональный стресс, ГГН-ось, лимбическая система, дисбаланс нейромедиаторов, серотонин, норадреналин, ГАМК, глутамат, нейропластичность, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс, воспаление, цитокины, эпигенетические модификации

1. SISTEMA DARAJASI: INTEGRATIV NEYROENDOKRIN VA VEGETATIV O‘ZGARISHLAR

1.1. Stress-gipotalamus-gipofiz-buyrak usti (HPA) o‘qining giperaktivligi Surunkali psixogen stress omillari ta’sirida gipotalamusning paraventrikulyar yadrosida (PVN)



kortikoliberin (CRH) va arginin-vazopressin (AVP) sintezi sezilarli darajada kuchayadi [1, 4]. CRH va AVP gipofizning oldingi bo'lagidagi kortikotrop hujayralarga ta'sir qilib, adrenokortikotrop gormon (ACTH) sekretsiyasini rag'batlantiradi [4]. ACTH esa buyrak usti po'stlog'ining fasciculata zonasidan glyukokortikoidlar (odamda kortizol, kemiruvchilarda kortikosteron) chiqarilishini oshiradi [1]. Normal fiziologik sharoitda kortizol gipofiz va gipotalamus darajasida musbat va manfiy teskari aloqa mexanizmlari orqali CRH va ACTH sekretsiyasini bostiradi [4]. Biroq surunkali stressda gipokampdagi glyukokortikoid retseptorlari (GR va MR) desensitizatsiyaga uchraydi, natijada teskari aloqa susayadi va HPA o'qi giperaktiv holatda qoladi [1, 5].

Ushbu giperkortizolemiya nevroz patogenezida markaziy o'rin tutadi [5]. Kortizolning uzoq muddatli yuqori darajasi neyronlarga toksik ta'sir ko'rsatadi, ayniqsa gipokampda – bu sohada GR zich joylashgan [1]. Klinik tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, nevroz va surunkali anksiyete buzilishlarida ertalabgi kortizol darajasi sog'lom nazorat guruhiga nisbatan 30-50% yuqori bo'lishi mumkin [5]. Shuningdek, deksametazon supressiya testi (DST) ko'pincha normal supressiyaning buzilishini namoyish etadi, bu esa HPA o'qining tartibga solinishidagi defektni tasdiqlaydi [4].

1.2. Vegetativ nerv tizimi disfunksiyasi Nevrozda HPA o'qi giperaktivligi bilan bir qatorda, vegetativ nerv tizimining simpatik bo'limi ham faollashadi [6]. Surunkali stress medulla oblongatadagi locus coeruleus (ko'k dog') neyronlarining tonik faolligini oshiradi, bu esa noradrenalin (NA) chiqarilishining kuchayishiga olib keladi [6]. Natijada periferik organlarda simpatik efferent impulslar ortadi: yurak urish tezligi oshadi, qon bosimi ko'tariladi, ter bezlari faollashadi, oshqozon-ichak trakti harakati pasayadi [6, 7].

Parasimpatik (vagal) tonus esa aksincha pasayadi [7]. Bu holat yurak ritmi o'zgaruvchanligi (HRV) parametrlarida aniq namoyon bo'ladi: nevrozli bemorlarda HRV spektrining yuqori chastotali (HF – parasimpatik faollik) komponenti kamayadi, past chastotali (LF – simpatik faollik) komponenti esa ortadi [7]. HRV pasayishi nevrozda kardiovaskulyar xavf omili sifatida qaraladi va uzoq muddatli prognoz bilan bog'liq [7].

1.3. Limbik tizim va prefrontal korteks o'rtasidagi muvozanat buzilishi Zamonaviy neyrovizualizatsiya tadqiqotlari nevrozda limbik tizim va yuqori kognitiv markazlar o'rtasidagi funktsional muvozanatning sezilarli buzilishini ko'rsatadi [8]. Amigdala (tashvish va qo'rquvning subkortikal markazi) surunkali stress ta'sirida giperaktiv bo'lib qoladi [1, 8]. Funktsional MR-tomografiya (fMRI) ma'lumotlariga ko'ra, nevrozli bemorlarda emotsional stimullarga (masalan, qo'rqinchli yuz ifodalariga)



javoban amigdaladagi qon oqimi va oksigenatsiya darajasi (BOLD signal) sogʻlom nazorat guruhiga nisbatan 2-3 baravar yuqori [8].

Prefrontal korteks (PFC), ayniqsa uning ventromedial (vmPFC) va dorsolateral (dlPFC) qismlari esa funktsional hipoaktiv holatda boʻladi [9]. vmPFC amigdalaga inhibitiv taʼsir koʻrsatuvchi asosiy tuzilma hisoblanadi. Nevrozda vmPFC ning amigdalaga tushuvchi GABA-ergik va glutamatergik inhibitiv proyeksiyalari susayadi [9]. Buning natijasida amigdala “tormozdan chiqadi” va haddan tashqari faollashadi. dlPFC esa kognitiv nazorat va diqqatni boshqarishda muhim rol oʻynaydi; uning hipoaktivligi nevrozda kuzatiladigan diqqatni jamlash qiyinligi, rejalashtirish buzilishi va impulsivlik bilan bogʻliq [9].

Gipokamp (xotira va stressga adaptiv javob uchun asosiy tuzilma) surunkali stressda eng koʻp zarar koʻradigan hududlardan biridir [1, 10]. Uzun muddatli stress gipokampda neyrogenezni (yangiy neyronlar hosil boʻlishini) bostiradi, dendritlarning atrofiyasiga olib keladi va hatto neyronlar oʻlimini keltirib chiqarishi mumkin [10]. Strukturaviy MR-tadqiqotlari nevroz (ayniqsa, surunkali anksiyete va depressiya bilan komorbid) bilan ogʻrigan bemorlarda ikkala gipokamp hajmi sogʻlom shaxslarga nisbatan oʻrtacha 5-12% kichik ekanligini koʻrsatgan [10].

2. ORGAN DARAJASI: MIYA VA PERIFERIK ORGANLARDA STRUKTURAVIY-FUNKSIONAL OʻZGARISHLAR

2.1. Miya tuzilmalarida hajm va qon oqimi oʻzgarishlari Surunkali nevrozda miyaning ayrim sohalarida hajm kamayishi (atrofiya) kuzatiladi [10, 11]. Eng koʻp oʻrganilgan hudud – gipokamp. Meta-analiz maʼlumotlariga koʻra, nevroz (xususan, umumlashgan anksiyete buzilishi va obsesif-kompulsiv buzilish) bilan ogʻrigan bemorlarda chap gipokamp hajmi 8-10% ga, oʻng gipokamp hajmi 5-7% ga kichik boʻladi [10]. Prefrontal korteks, ayniqsa subgenual singulat poʻstlogʻi (Brodman maydoni 25) hajmi ham kamayadi [11]. Ayrim tadqiqotlarda amigdala hajmining oshishi qayd etilgan – bu uning giperaktivligi va strukturaviy remodeling bilan bogʻliq boʻlishi mumkin [8]. Miya qon oqimi (CBF) notekis taqsimlanadi [12]. Nevrozli bemorlarda amigdala, insula va singulat poʻstlogʻida perfuziyaning oshishi (giperperfuziya) kuzatiladi, bu esa ushbu hududlarning gipermetabolizmini aks ettiradi [12]. Aksincha, dorsolateral va ventromedial prefrontal kortekslarda perfuziyaning pasayishi (gipoperfuziya) aniqlangan [12]. Pozitron-emission tomografiya (PET) tadqiqotlari vmPFC da glyukoza utilizatsiyasining 15-25% ga kamayganligini koʻrsatgan [9, 12].

2.2. Neyroendokrin organlar HPA oʻqining giperaktivligi gipofiz va buyrak usti bezlarida ham strukturaviy oʻzgarishlarga olib keladi [4]. Surunkali stressda



gipofizning oldingi bo‘lagi (adenogipofiz) hajmi bir oz oshishi mumkin, chunki kortikotrop hujayralar gipertrofiyalanadi va CRH ga javoban ACTH ishlab chiqarishni kuchaytiradi [4]. Buyrak usti bezlari esa uzoq muddatli ACTH stimulyatsiyasi tufayli giperplaziyaga uchraydi – ularning po‘stloq qatlami (ayniqsa fasciculata zonasi) qalinlashadi [4]. Klinik tadqiqotlarda kompyuter tomografiya (KT) yordamida nevrozli bemorlarda buyrak usti bezlari hajmining 20-30% gacha oshishi aniqlangan [4].

Qalqonsimon bez va jinsiy bezlar funksiyasi ham o‘zgarishi mumkin [13]. Surunkali stress qalqonsimon bezning tiroksin (T4) va triyodtironin (T3) sintezini bostiradi – bu “euthyroid sick syndrome” deb ataladigan holatga o‘xshaydi [13]. Ayollarda nevroz ko‘pincha gipotalamus-hipofiz-jinsiy bez (HPG) o‘qining buzilishi bilan kechadi: gonadotropin-relizing gormon (GnRH) pulsatsiyasi pasayadi, natijada luteinizatsiyalovchi gormon (LH) va follikulostimulyatsiyalovchi gormon (FSH) darajasi o‘zgaradi, bu esa menstrual sikl buzilishlariga olib kelishi mumkin [13].

2.3. Periferik organlardagi o‘zgarishlar Nevrozda vegetativ va endokrin o‘zgarishlar periferik organlarning disfunktsiyasiga sabab bo‘ladi [7, 14]. Yurak-qon tomir tizimida surunkali simpatik gipertonus miokarddagi beta-adrenoretseptorlarning desensitizatsiyasiga va ularning sonining kamayishiga olib keladi [7]. Bu esa yurakning katexolaminlarga javobini o‘zgartiradi. Klinik jihatdan bu o‘zgarishlar nevrozli bemorlarda ortostatik gipotenziya, emotsional stressga paradoksal yurak javobi va uzoq muddatda gipertenziya rivojlanish xavfining oshishi bilan namoyon bo‘ladi [7, 14].

Me‘da-ichak trakti (GIT) nevrozda tez-tez zarar ko‘radi, chunki GIT o‘zining enterik nerv tizimiga ega va markaziy nerv tizimi bilan ikki tomonlama bog‘langan [15]. Surunkali stress GIT motilikasini o‘zgartiradi (ba’zida tezlashadi, ba’zida sekinlashadi), visseral sezgirlikni oshiradi va mikrobiota tarkibini o‘zgartirishi mumkin [15]. Nevrozli bemorlarda irritable ichak sindromi (IBS) tarqalishi 2-3 baravar yuqori [15]. Serotonin (5-HT) ning GITdagi roli ayniqsa muhim: GITda ishlab chiqarilgan 5-HT ning 95% i mahalliy neyronlarga ta’sir qiladi; surunkali stress 5-HT retseptorlari (ayniqsa 5-HT3 va 5-HT4) ekspressiyasini o‘zgartiradi, bu esa diareya, qabziyat va qorin og‘rig‘iga olib keladi [15].

3. TO‘QIMA DARAJASI: NEYROTO‘QIMANING REMODELLANISHI

3.1. Neyrodegeneratsiya va neyroplastisitet o‘zgarishlari Surunkali stress neyroto‘qimada strukturaviy remodelingga olib keladi, bu asosan dendritlarning orqaga tortilishi va sinaptik plastisitetning buzilishi bilan ifodalanadi [16, 17]. Gipokampdagi CA3 sohasi piramidal neyronlari ayniqsa sezgir: surunkali stress (3



hafta yoki undan ko‘proq) bu hujayralarning apikal dendritlarida tikanchalar (spines) sonining 20-40% ga kamayishiga va dendritik tarmoqlanish murakkabligining pasayishiga olib keladi [16]. Medial prefrontal korteksdagi piramidal neyronlarda ham shunga o‘xshash o‘zgarishlar kuzatiladi [17].

Neyroplastisitetning molekulyar asosi – uzun muddatli potentsiallanish (LTP) va uzun muddatli depressiya (LTD) o‘rtasidagi muvozanat buziladi [16, 18]. Surunkali stress gipokamp va PFC da LTP ni bostiradi, LTD ni esa kuchaytiradi [16, 18]. Bu o‘zgarishlar NMDA retseptorlari subuniti tarkibining o‘zgarishi (GluN2B ning GluN2A ga nisbatan ortishi) va AMPA retseptorlari membranaviy tashilishining buzilishi bilan bog‘liq [18]. Natijada o‘rganish va xotira jarayonlari, ayniqsa, kontekstual qo‘rquvni o‘chirish (fear extinction) buziladi – bu nevrozda tashvishning surunkali davom etishining asosiy mexanizmlaridan biridir [18].

3.2. Glial reaktivatsiya Nevroto‘qimada neyronlardan tashqari, glial hujayralar ham surunkali stressga kuchli reaksiya beradi [19, 20]. Mikroglial hujayralar – miyaning rezident immun hujayralari – surunkali stress ta‘sirida faollashadi [19]. Ular ameboid (faol) shaklga o‘tadi, CD68, Iba-1, CD11b kabi faollanish markerlari ekspressiyasini oshiradi va pro-yallig‘lanish sitokinlari – interleukin-1 β (IL-1 β), tumor nekroz omili alfa (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) – ishlab chiqarishni boshlaydi [19]. Mikroglial faollanish ayniqsa gipokamp, amigdala va PFC da kuchli bo‘ladi [19, 20].

Astrositlar ham reaktiv holatga o‘tadi [20]. Dastlabki bosqichlarda astrositlarda GFAP (glial fibrillary acidic protein) ekspressiyasi pasayishi mumkin (atrofik fenotip), ammo uzoq muddatli surunkali stressda astrositlarning reaktiv gliozis rivojlanadi: GFAP va vimentin ekspressiyasi ortadi, hujayralar gipertrofiyalanadi [20]. Eng muhimi, astrositlarning glutamat tashish funksiyasi buziladi: EAAT1 (GLAST) va EAAT2 (GLT-1) tashuvchi oqsillarning ekspressiyasi kamayadi [20]. Bu esa sinaptik yoriqda glutamat to‘planishiga va eksitotoksiklikka olib keladi.

3.3. Oligodendrotsitlar va miyelinizatsiya So‘nggi yillarda nevroz patogenezida oligodendrotsitlar va miyelin qobig‘ining roliga katta e‘tibor qaratilmoqda [21]. Surunkali stress oligodendrotsit progenitor hujayralarining differentsiatsiyasini bostiradi va etuk oligodendrotsitlarning apoptozini kuchaytiradi [21]. Natijada medial prefrontal korteks va gipokampda miyelin qobig‘ining yupqalashishi (demyelinizatsiya) kuzatiladi [21]. Diffuziya-tenzor MR-tomografiya (DTI) tadqiqotlari nevrozli bemorlarda fraksiyonel anizotropiyaning (FA – miyelin yaxlitligi ko‘rsatkichi) pasayishini ko‘rsatgan [21]. Bu o‘zgarishlar neyronlararo tez o‘tkazuvchanlikning susayishiga va kognitiv buzilishlarga hissa qo‘shadi.

3.4. Qon-miya to‘sig‘i (BBB) o‘tkazuvchanligi Surunkali stress qon-miya to‘sig‘ining



(BBB) oʻtkazuvchanligini oshiradi [22]. Normalda BBB kapillyar endotelial hujayralari orasidagi tight junction (TJ) oqsillari – claudin-5, occludin, ZO-1 – tufayli deyarli impermeabeldir [22]. Stress taʼsirida (ayniqsa, kortizol va yalligʻlanish sitokinlari) TJ oqsillarining ekspressiyasi pasayadi, bazal membrananing komponentlari oʻzgaradi va peritsitlarning funksiyasi buziladi [22]. BBB oʻtkazuvchanligining oshishi natijasida qon plazmasidagi albumin, immunoglobulinlar va sitokinlar miya parenximasiga kiradi, bu esa neyroyalligʻlanishni kuchaytiradi va nevroz patogenezini surunkali holga keltiradi [22].

4. HUYAYRA DARAJASI: NEYRONLAR VA GLIYALAR DARAJASIDAGI OʻZGARISHLAR

4.1. Neyronlarning elektr qoʻzgʻaluvchanligi va sinaptik plastisiteti Nevrozda neyronlarning membran potentsiali va qoʻzgʻaluvchanlik xususiyatlari oʻzgaradi [18, 23]. Amigdala neyronlarida bazal qoʻzgʻalish darajasi oshadi: ular past stimullarga ham kuchli impulslar bilan javob beradi [23]. Bu oʻzgarish qisman GABA-ergik inhibitiv sinapslar sonining kamayishi (GABA-A retseptorlari ekspressiyasining pasayishi) va glutamatergik qoʻzgʻatuvchi sinapslarning kuchayishi bilan bogʻliq [23]. Gipokamp va PFC neyronlarida esa aksincha, qoʻzgʻaluvchanlik pasayishi mumkin [18]. Surunkali stress ularning dendritlarida kaltsiy kanallari (L-tipi, T-tipi) va kaltsiy bilan bogʻliq signalizatsiya oqsillarining ekspressiyasini oʻzgartiradi [18]. Uzun muddatli potentsiallanish (LTP) induksiyasi uchun zarur boʻlgan kaltsiy oqimlari kamayadi, bu esa xotira va oʻrganish jarayonlarining buzilishiga olib keladi [18].

4.2. Neyronlarda apoptoz va hujayra oʻlimi Uzoq muddatli surunkali stress gipokamp va PFC da neyronlarning apoptozini (dasturlashtirilgan hujayra oʻlimi) keltirib chiqarishi mumkin [24]. Apoptozning mitoxondrial (intrinsik) yoʻli faollashadi: mitoxondriyalardan sitokrom c ajralishi oshadi, pro-apoptotik oqsillar (Bax, Bak) ekspressiyasi ortadi, anti-apoptotik oqsil Bcl-2 ekspressiyasi esa kamayadi [24]. Kaspaza kaskadi (kaspaza-9, keyin kaspaza-3) faollashadi, natijada DNK fragmentatsiyasi va hujayra oʻlimi yuz beradi [24]. Apoptoz ayniqsa gipokampning CA3 va dentat girus sohalarida kuchli boʻlib, bu strukturaviy atrofiyaning hujayra asosini tashkil qiladi [24].

4.3. Astrositlarning funksional oʻzgarishlari Yuqorida qayd etilgan reaktiv astroglyozdan tashqari, astrositlarning bir qator boshqa funksiyalari ham buziladi [20, 25]. Astrositlar neyronlarga laktat (neyronlarning energiya manbai) yetkazib beradi; surunkali stressda laktat tashilishi va glikogen metabolizmi oʻzgaradi [25]. Astrositlarning glutamin sintetaza (GS) faolligi pasayadi – bu ferment glutamatni



glutaminga aylantiradi; GS kamayishi glutamatning to'planishiga hissa qo'shadi [20]. Shuningdek, astrositlarning antioksidant himoyasi (glutatyon sintezi) ham susayadi, bu esa oksidlovchi stressni kuchaytiradi [25].

4.4. Mikroglial polarizatsiya va yallig'lanish fenotipi Mikroglial hujayralar surunkali stressda klassik M1 (pro-yallig'lanish) fenotipiga polarizatsiyalanadi [19, 26]. M1 fenotipidagi mikroglial hujayralar yuqori darajada IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-12, va iNOS (inducible NO sintaza) ekspressiya qiladi [26]. Bu sitokinlar neurotransmitter sinteziga (masalan, serotonin va dopamin sintezini bostiradi), sinaptik plastisitetga (LTP ni bostiradi) va neyrogenezga (hipokampda yangi neyronlar hosil bo'lishini bostiradi) bevosita ta'sir qiladi [19, 26]. M2 (anti-yallig'lanish, to'qima tiklovchi) fenotipga o'tish esa bostiriladi [26].

Ayniqsa muhim mexanizm – NLRP3 inflammasomasi aktivatsiyasi [27]. Surunkali stress mitoxondrial ROS va hujayradan tashqari ATP orqali NLRP3 inflammasomasini faollashtiradi, bu esa kaspaza-1 ni aktivlashtiradi, kaspaza-1 esa pro-IL-1 β va pro-IL-18 ni yetuk, biologik faol shakllarga aylantiradi [27]. IL-1 β neyronal qo'zg'aluvchanlikni oshiradi, GABA-ergik inhibitsiyani pasaytiradi va tashvishga o'xshash xulq-atvorni kuchaytiradi [27].

4.5. Oligodendrotsitlar va ularning progenitorlari Oligodendrotsitlar va ularning progenitorlari (OPC) surunkali stressga sezgir [21]. Stress gormonlari (kortizol) OPC larning proliferatsiyasini va ularning etuk oligodendrotsitlarga differentsiatsiyasini bostiradi [21]. Etuk oligodendrotsitlarda esa apoptoz kuchayadi. Natijada miyelin ishlab chiqarish pasayadi va miyelin qobig'ining yangilanishi (remiyelinizatsiya) susayadi [21]. DTI ma'lumotlari va postmortem tadqiqotlar nevroz va depressiyada PFC va gipokampda miyelin qobig'i qalinligining 10-20% ga kamayishini ko'rsatgan [21].

5. MOLEKULYAR DARAJADA PATOFIZIOLOGIK JARAYONLAR

5.1. Neurotransmitter tizimlarining disbalansi 5.1.1. Serotonergik tizim Nevroz patogenezida serotonergik tizimning disfunktsiyasi markaziy o'rin tutadi [28]. Surunkali stress raphe yadrolarida triptofan gidroksilaza (TPH2 – serotonin sintezining kalit fermenti) faolligini pasaytiradi, natijada serotonin (5-HT) sintezi kamayadi [28]. Bundan tashqari, 5-HT_{1A} (autoreseptor) va 5-HT_{2A} (postsinaps) retseptorlarining desensitizatsiyasi va ularning sonining kamayishi kuzatiladi [28]. PET tadqiqotlari nevrozli bemorlarda (ayniqsa umumlashgan anksiyete buzilishida) miya po'stlog'i va limbik hududlarda 5-HT_{1A} retseptorlari bilan bog'lanishning 15-30% ga kamayganligini ko'rsatgan [28]. 5-HT transporteri (SERT) ekspressiyasi ham



o'zgarishi mumkin, bu esa sinaptik yoriqda 5-HT ning tozalanish tezligiga ta'sir qiladi [28].

5.1.2. Noradrenergik tizim Locus coeruleus (LC) – miyaning asosiy noradrenergik markazi – surunkali stressda tonik faollikni oshiradi [6, 29]. LC neyronlari fazik (stimulga javoban) o'rniga tonik (doimiy) ravishda noradrenalin (NA) chiqaradi [6]. Natijada periferiyada simpatik faollik ortadi, markaziy darajada esa diqqat, arousal va tashvish kuchayadi [29]. Uzoq muddatli NA chiqarilishi alfa-2 adrenoretseptorlari (presinaptik avtoretseptorlar) desensitizatsiyasiga olib keladi, bu esa teskari aloqaning buzilishi va NA chiqarilishining yanada kuchayishiga sabab bo'ladi [29].

5.1.3. GABA-ergik tizim GABA – asosiy inhibitiv neurotransmitter – nevrozda uning tizimi susayadi [30]. Surunkali stress gipokamp, amigdala va PFC da glutamat dekarboksilaza (GAD65 va GAD67) fermentlari ekspressiyasini pasaytiradi, natijada GABA sintezi kamayadi [30]. GABA-A retseptorlari subuniti tarkibi o'zgaradi: alfa1, alfa2, gamma2 subuniti ekspressiyasi pasayadi, alfa4 subuniti esa ortadi – bu o'zgarish retseptorlarning benzodiazepinlarga va barbituratlarga sezgirligini o'zgartiradi [30]. Postsinaptik inhibitsiyaning pasayishi neyronlarning giperqo'zg'aluvchanligiga olib keladi [30].

5.1.4. Glutamatergik tizim Glutamat – asosiy qo'zg'atuvchi neurotransmitter – nevrozda uning ekstrasellyulyar kontsentratsiyasi oshadi [31]. Surunkali stressda astrositlarning EAAT1/EAAT2 tashuvchilari ekspressiyasi pasayganligi sababli, glutamatning sinaptik yoriqdan tozalanishi sekinlashadi [20, 31]. Natijada NMDA retseptorlarining uzoq muddatli (tonik) stimulyatsiyasi yuz beradi, bu esa hujayra ichiga kaltsiyning haddan tashqari kirishiga olib keladi [31]. Kaltsiy ortiqcha yuklanishi mitoxondrial disfunktsiyani keltirib chiqaradi, ROS hosil bo'lishini oshiradi va eksitotoksik hujayra o'limini faollashtiradi [31]. Shu bilan birga, AMPA retseptorlarining membrana yuzasiga tashilishi o'zgaradi, bu esa sinaptik plastisitetga ta'sir qiladi [31].

5.1.5. Dopaminergik tizim Dopamin tizimidagi o'zgarishlar nevrozning kognitiv va motivatsion simptomlari bilan bog'liq [32]. Surunkali stress mezokortikal yo'lda (VTA → PFC) dopamin chiqarilishini pasaytiradi, natijada kognitiv nazorat, ishchi xotira va diqqat buziladi [32]. Mezolimbik yo'lda (VTA → nucleus accumbens) esa o'zgarishlar ikki tomonlama bo'lishi mumkin: ba'zi modellarda dopamin chiqarilishi oshadi (bu motivatsiyani o'zgartirishi va kompulsiv xulq-atvorga hissa qo'shishi mumkin), boshqalarida esa pasayadi (anksiyedozor holatlarda) [32].

5.2. Neyrotrofik omillar va BDNF signalizatsiyasi Neyrotrofik omillar, ayniqsa miyadan kelib chiqadigan neyrotrofik omil (BDNF), nevroz patogenezida asosiy rol



o'ynaydi [33, 34]. Surunkali stress gipokamp va PFC da BDNF mRNK va oqsil darajasini 30-50% gacha kamaytiradi [33]. BDNF pasayishi bir necha mexanizmlar bilan bog'liq:

Epigenetik bostirish: BDNF promotorida (ayniqsa promotor IV) DNK metillanishi oshadi [34].

Transkripsiya omillari: CREB (cAMP response element-binding protein) fosforillanishi va aktivligi pasayadi, chunki surunkali stress adenilyl siklaza-cAMP-PKA yo'lini bostiradi [33, 35].

miRNK lar: miR-124 va miR-132 kabi BDNF ni nishonga oluvchi miRNKlarning ekspressiyasi oshadi [34].

BDNF ning tropomiozin kinaz retseptori B (TrkB) bilan bog'lanishi kamayadi, bu esa quyi oqimdagi signalizatsiya yo'llarining susayishiga olib keladi [33, 35]:

MAPK/ERK yo'li: ERK1/2 fosforillanishi pasayadi → neyronal omon qolish, differentsiatsiya va sinaptik plastisitet buziladi.

PI3K/Akt yo'li: Akt fosforillanishi pasayadi → hujayra omon qolish signali susayadi, apoptozga moyillik oshadi.

PLC γ /PKC yo'li: sinaptik plastisitet va neurotransmitter chiqarilishi buziladi.

5.3. Hujayra ichki signal kaskadlari 5.3.1. cAMP-PKA-CREB yo'li cAMP (siklik adenozin monofosfat) - PKA (protein kinaza A) - CREB kaskadi neyroplastisitet va neyroproteksiya muhim rol o'ynaydi [35]. Surunkali stress adenilyl siklaza (AC) faolligini pasaytiradi (ayniqsa AC1 va AC8 izoformlari) va Gs oqsilining funksiyasini o'zgartiradi [35]. Natijada cAMP darajasi kamayadi, PKA faolligi pasayadi, CREB (Ser133) fosforillanishi esa 40-60% gacha kamayadi [35]. CREB ning fosforillanishining pasayishi BDNF, Bcl-2, GAD67 va boshqa neyroprotektiv va neyroplastik oqsillarning transkripsiyasini bostiradi [35].

5.3.2. MAPK/ERK yo'li Mitogen-aktivlangan protein kinazalar (MAPK) yo'li, ayniqsa ERK1/2, surunkali stressda bostiriladi [36]. Gipokamp va PFC da ERK1/2 fosforillanishi 30-50% ga kamayadi [36]. Bu pasayish BDNF-TrkB signalizatsiyasining susayishi bilan bog'liq. ERK ning pasayishi sinaptik plastisitet (LTP), hujayra omon qolishi va sitoskeletal remodelingning buzilishiga olib keladi [36]. ERK yo'lining boshqa komponentlari – MEK, RSK – ham o'zgaradi [36].

5.3.3. GSK-3 β (glikogen sintaza kinaza 3 beta) GSK-3 β – ko'p funktsiyali kinaza – surunkali stressda faollashadi (fosforillanishining pasayishi tufayli) [37]. Faol GSK-3 β tau oqsilini giperfosforillaydi (bu mikrotubulalar beqarorligiga olib keladi), beta-kateninni fosforillaydi va uni degradatsiyaga yo'naltiradi (bu hujayra adgeziyasi va Wnt signalizatsiyasini buzadi), hamda mitoxondrial funktsiyani bevosita bostiradi



[37]. GSK-3 β ning faolligi antidepressantlar va litiyni o'z ichiga olgan ba'zi terapevtik vositalar tomonidan bostirilishi mumkin [37].

5.4. Mitoxondrial disfunktsiya va energetik tanqislik Nevroz patogenezida mitoxondrial disfunktsiya markaziy o'rinlardan birini egallaydi [38, 39]. Surunkali stress mitoxondriyalarning morfologiyasini (shishgan, kristalar soni kamaygan) va funktsiyasini o'zgartiradi [38]. Asosiy o'zgarishlar:

Elektron tashish zanjiri (ETZ) faolligining pasayishi: Kompleks I, III, IV faolligi 30-60% ga kamayadi [38].

ATP sintezining pasayishi: F1F0 ATP sintaza faolligi kamayadi, natijada hujayra ichida ATP kontsentratsiyasi 20-40% ga tushadi [38].

Mitoxondrial membran potensialining ($\Delta\Psi_m$) pasayishi – bu mitoxondriyaning depolarizatsiyasini va shishishini ko'rsatadi [39].

Mitoxondrial dinamikaning buzilishi: fuziya (mitofusin 1/2, OPA1) va fissiya (Drp1, Fis1) jarayonlari o'rtasidagi muvozanat buziladi; fissiya kuchayadi, fuziya pasayadi [39].

Mitofagiya (mitoxondriyalarni tanlab autofagiya) – PINK1/Parkin yo'li faolligi o'zgaradi; ba'zi modellarda mitofagiya bostiriladi, bu esa defektlil mitoxondriyalarning to'planishiga olib keladi [39].

5.5. Oksidlovchi stress va antioksidant himoyaning pasayishi Mitoxondrial disfunktsiya va ETZ dan elektron sizib chiqishi natijasida reaktiv kislorod turlari (ROS) va reaktiv azot turlari (RNS) ishlab chiqarilishi ortadi [40, 41]. Asosiy o'zgarishlar:

ROS darajasi: superoksid ($O_2^{\bullet-}$), vodorod peroksid (H_2O_2), gidroksil radikal ($\bullet OH$) ortadi.

Lipid peroksidatsiyasi: malondialdegid (MDA) va 4-gidroksinonenal (4-HNE) darajasi 2-3 baravar oshadi [40].

Oqsil oksidlanishi: karbonillangan oqsillar darajasi ortadi.

DNK oksidlovchi shikastlanishi: 8-okso-2'-deoksiguanosin (8-OHdG) darajasi oshadi [40].

Antioksidant himoya tizimi esa pasayadi [41]:

Fermentativ antioksidantlar: superoksid dismutaza (SOD) faolligi o'zgaruvchan (ba'zan oshadi, keyin pasayadi), katalaza (CAT) faolligi pasayadi, glutation peroksidaza (GPx) faolligi pasayadi.

Glutation (GSH) – asosiy hujayra ichi tiol antioksidanti – uning darajasi 30-50% ga kamayadi [41].

Transkripsiya omili Nrf2 (antioksidant javob elementi – ARE – ni faollashtiradi) surunkali stressda bostiriladi, natijada NAD(P)H:xinon oksidoreduktaza 1 (NQO1),



gem oksigenaza 1 (HO-1), va glutamat-sistein ligaza (GCL) kabi antioksidant fermentlarning ekspressiyasi pasayadi [41].

5.6. Yallig‘lanish kaskadi (neuroinflammation) Surunkali stress miyada sust surunkali yallig‘lanishni (neuroinflammation) keltirib chiqaradi [42, 43]. Asosiy mexanizmlar: NF- κ B (nuclear factor kappa B) yo‘lining faollashishi: Surunkali stress IKK kompleksini faollashtiradi, bu esa I κ B ni fosforillaydi va uni degradatsiyaga yo‘naltiradi; bo‘shagan NF- κ B yadroga ko‘chadi va provospalitelnye genlarning transkripsiyasini faollashtiradi [42].

NLRP3 inflammsomasi (yuqorida tavsiflangan) faollashadi [27, 43].

Sitokinlar: IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-18 darajasi miya parenximasida va serebrospinal suyuqlikda 2-5 baravar oshadi [42, 43].

Kemokinlar: CCL2 (MCP-1), CXCL1, CX3CL1 ekspressiyasi oshadi, bu esa qon aylanishidan qo‘shimcha monotsitlarning miyaga infiltratsiyasiga olib kelishi mumkin [42].

Sitokinlar bevosita neyronlarga ta‘sir qiladi: IL-1 β NMDA retseptorlarining faolligini oshiradi va GABA-ergik inhibisiyani pasaytiradi; TNF- α AMPA retseptorlarini membranaga tashiydi va glutamatergik uzatilishni kuchaytiradi; IL-6 serotonergik va noradrenergik neyronlarning faolligini bostiradi [43]. Natijada tashvish, depressiv xulq-atvor va kognitiv buzilishlar kuchayadi.

5.7. Epigenetik o‘zgarishlar Nevroz patogenezida epigenetik mexanizmlar – DNK metillanishi, giston modifikatsiyalari va mikroRNK lar – muhim rol o‘ynaydi [44, 45].

5.7.1. DNK metillanishi Surunkali stress bir qator genlarning promotor hududlarida DNK metillanish darajasini oshiradi [44]:

BDNF (ayniqsa promotor IV): metillanish oshishi BDNF transkripsiyasini bostiradi [34, 44].

GAD67 (glutamat dekarboksilaza 67): metillanish oshishi GABA sintezini pasaytiradi [44].

NR3C1 (glyukokortikoid retseptor geni): metillanish oshishi gipokampda GR ekspressiyasini pasaytiradi va HPA o‘qining teskari aloqasini buzadi [44].

SLC6A4 (serotonin transporter geni): metillanish oshishi SERT ekspressiyasini o‘zgartirishi mumkin [45].

5.7.2. Giston modifikatsiyalari Surunkali stress giston asetillanishi va deasetilanihi muvozanatini o‘zgartiradi [45]:

Giston deasetilazalar (HDAC) faolligi oshadi, ayniqsa HDAC2 va HDAC5 [45].

HDAC faolligining oshishi gistonlarning deasetillanishiga olib keladi → xromatin kondensatsiyasi → transkripsiyaning umumiy bostirilishi.



Giston metiltransferazalar (G9a, EZH2) faolligi oshishi repressiv H3K9me2 va H3K27me3 markerlarini oshiradi [45].

Giston asetiltransferazalar (CBP, p300) faolligi esa pasayishi mumkin.

5.7.3. MikroRNK (miRNA) o'zgarishlari Nevrozda miyaning turli hududlarida miRNKlarning ekspressiyasi o'zgaradi [46]:

miR-124 oshadi → BDNF va SLC1A2 (EAAT2) ni nishonga olib bostiradi.

miR-132 o'zgaradi (ko'pincha kamayadi) → CREB va BDNF signalizatsiyasiga ta'sir qiladi.

miR-18 oshadi → glucocorticoid retseptorini bostiradi.

miR-134 oshadi → dendritik spine plastisitetini bostiradi [46].

miR-155 va miR-146a yallig'lanish bilan bog'liq miRNKlar oshadi [46].

Epigenetik o'zgarishlar surunkali va uzoq muddatli bo'lib, ular nevrozning terapiyaga chidamliligi va surunkalanishi uchun asos bo'lishi mumkin [45].

6. INTEGRATIV SINTEZ: DARAJALARARO O'ZARO BOG'LIQLIK

Yuqorida sistema, organ, to'qima, hujayra va molekulyar darajalarda tavsiflangan o'zgarishlar bir-biri bilan murakkab o'zaro ta'sirlar orqali nevrozning patofiziologik tarmog'ini tashkil qiladi [1, 3].

Vertikal integratsiya (yuqoridan pastga):

Sistema darajasidagi HPA o'qi giperaktivligi → kortizol → gipokampda GR desensitizatsiyasi → neyronal apoptoz (hujayra darajasi) → BDNF promotorida DNK metillanishi (molekulyar daraja) [1, 34, 44].

Gorizontal integratsiya (bir daraja ichida):

Molekulyar darajada: BDNF pasayishi → TrkB-MAPK-ERK yo'lining susayishi → CREB fosforillanishining pasayishi → BDNF transkripsiyasining yanada bostirilishi (ijobiy teskari aloqa) [33, 35].

Pastdan yuqoriga (bottom-up):

Mitoxondrial disfunksiya (hujayra darajasi) → ROS va ATP tanqisligi → neyronlarning qo'zg'aluvchanligi o'zgarishi → to'qima darajasida neyroplastisitet buzilishi → organ darajasida gipokamp atrofiyasi → sistema darajasida teskari aloqaning buzilishi [38, 40].

Nevroz – bu nafaqat funksional, balki aniq strukturaviy va molekulyar o'zgarishlar bilan kechadigan, miyaning barcha tarkibiy darajalarini qamrab oluvchi disregulyatsion patologiya [1, 3, 47]. Uning surunkali kechishi va terapiyaga nisbatan qisman chidamliligi aynan shu darajalararo o'zaro bog'liqlik va epigenetik o'zgarishlarning mustahkamligi bilan izohlanadi [45, 47].



7. KLINIK-NEVROLOJIK KORRELYATSIYALAR

Nevrozning klinik nevrologik ko‘rinishlari yuqorida tavsiflangan patofiziologik mexanizmlar bilan bevosita bog‘liq [48, 49].

Patofiziologik mexanizm (daraja)	Klinik nevrologik ko‘rinish
Prefrontal korteks hipofunksiyasi (organ/to‘qima)	Diqqatni jamlash qiyinligi, rejalashtirish buzilishi, impuls nazoratining pasayishi, kognitiv fleksibilite yetishmovchiligi
Amigdala giperaktivligi (organ)	Doimiy tashvish, haddan tashqari qo‘rquv reaksiyalari, emotsional stimullarga kuchaygan javob, panik ataklar
Gipokamp hajmi kamayishi va LTP pasayishi (organ/to‘qima/hujayra)	Epizodik xotira buzilishi, kontekstual qo‘rquvni o‘chirishning susayishi (travma xotiralarining qaytalanishi), stressga chidamsizlik
GABA-ergik tonus pasayishi (molekulyar/hujayra)	Ichki titroq, mushak kuchlanishi, bezovtalik, uyqusizlik, startle refleksining kuchayishi
Glutamatergik eksitotoksiklik (molekulyar/hujayra)	Kognitiv buzilishlar, neyronal giperqo‘zg‘aluvchanlik, migren o‘xshash bosh og‘rig‘i, paresteziyalar
Simpatik gipertonus va parasimpatik hipotonus (sistema)	Taxikardiya, gipertenziya, terlash, quruq og‘iz, akrosiyanoz, HRV pasayishi, ortostatik reaksiyalar
BDNF pasayishi va neyroplastisitet tanqisligi (molekulyar/to‘qima)	O‘rganish qobiliyatining pasayishi, terapiyaga chidamlilik, surunkali kechish tendensiyasi
Neuroyallig‘lanish va sitokinlar (molekulyar)	“Sickness behavior” – charchoq, anedoniya, psixomotor retardatsiya, tana og‘rig‘i, isitmasiz subfebrilitet

Nevrozga zamonaviy patogenetik terapiya yuqoridagi darajalarga ta’sir qilishi kerak [50]:

Sistema darajasi: SSRI (sertralin, fluoksetin – serotonergik tizim), SNRI (venlafaksin – serotonin va noradrenalin), pregabalin/gabapentin (GABA analogi), beta-blokatorlar



(simpatik gipertonus uchun) [50].

To‘qima va hujayra darajasi: neyrotrofik stimulyatorlar (masalan, antidepresantlar BDNF ni oshiradi; ketamin – o‘tkir davrda), neyrogenez stimulyatorlari (fizik aktivlik, zolpidem – hayvon modellarida) [33, 50].

Molekulyar darajada: antioksidantlar (N-asetilsistein, vitamin E, koenzim Q10), mitoxondrial protektorlar (meksidol, elkar), epigenetik modulyatorlar (HDAC ingibitorlari – eksperimental bosqichda; folat, metionin – metil donorlar), yallig‘lanishga qarshi vositalar (minosiklin, aspirin – eksperimental) [41, 45, 50].

8. XULOSA

Nevroz – surunkali psixoemosional stress ta’sirida rivojlanadigan, sistema (HPA o‘qi, vegetativ tizim, limbik tizim), organ (miya tuzilmalarida atrofiya, qon oqimi o‘zgarishlari), to‘qima (neyrodegeneratsiya, glioz, demiyelinizatsiya), hujayra (neyronal apoptoz, mikroglial M1 polarizatsiya, astroglia disfunktsiyasi) va molekulyar (neyrotransmitter disbalansi, BDNF pasayishi, mitoxondrial disfunktsiya, oksidlovchi stress, neuroyallig‘lanish, epigenetik modifikatsiyalar) darajalarda murakkab o‘zgarishlar bilan kechadigan integrativ neyrobiologik patologiyadir [1, 3, 47, 48].

Ushbu multidarajali patofiziologik tahlil nevrozning nafaqat “funktional”, balki aniq strukturaviy va molekulyar asosga ega ekanligini ko‘rsatadi. Kelajakdagi tadqiqotlar epigenetik va mitoxondrial modulyatorlarni klinik amaliyotga tatbiq etish, shuningdek, darajalararo o‘zaro ta’sirlarni modellashtirish (masalan, tizimli biologiya yondashuvi) orqali nevroz terapiyasini optimallashtirishga qaratilishi kerak [47, 50].

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. McEwen BS. Neurobiological and systemic effects of chronic stress. *Chronic Stress*. 2017;1:1–11. DOI: 10.1177/2470547017692328
2. Duman RS. Pathophysiology of depression and novel treatments. *Am J Psychiatry*. 2014;171(7):716–718. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.14060723
3. Marques AH, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in stress and disease. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2009;4(5):465–477. DOI: 10.1586/eem.09.53
4. Herman JP, et al. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. *Compr Physiol*. 2016;6(2):603–621. DOI: 10.1002/cphy.c150015
5. Yehuda R, et al. Cortisol levels in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2015;77(5):430–438. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.07.006
6. Goddard AW, et al. The central noradrenergic system in anxiety disorders. *Neuropharmacology*. 2010;58(1):91–96. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2009.06.019



7. Thayer JF, Lane RD. Claude Bernard and the heart-brain connection. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(2):81–88. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.08.004
8. Etkin A, et al. Functional neuroimaging of anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36(1):286–301. DOI: 10.1038/npp.2010.191
9. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):169–191. DOI: 10.1038/npp.2009.83
10. Kempton MJ, et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(7):675–690. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.60
11. van Tol MJ, et al. Gray matter volume in anxiety disorders. *Biol Psychiatry.* 2010;68(1):25–31. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.02.008
12. Drevets WC, et al. Functional neuroimaging of anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2008;10(4):294–301. DOI: 10.1007/s11920-008-0048-7
13. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(7):374–381. DOI: 10.1038/nrendo.2009.106
14. Ginty AT, et al. Cardiovascular reactivity to acute psychological stress. *Psychosom Med.* 2017;79(6):619–628. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000464
15. Mayer EA, et al. Brain-gut interactions in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1195–1207. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.02.031
16. McEwen BS, Morrison JH. The brain on stress: vulnerability and plasticity. *Neuron.* 2013;79(1):16–29. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.06.028
17. Radley JJ, et al. Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. *J Neurochem.* 2006;98(5):1406–1416. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03949.x
18. Kim JJ, Yoon KS. Stress and synaptic plasticity. *Mol Brain.* 2019;12(1):35. DOI: 10.1186/s13041-019-0440-7
19. Kreisel T, et al. Dynamic microglial alterations underlie stress-induced behavioral changes. *Biol Psychiatry.* 2014;75(10):760–770. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.09.018
20. Sanacora G, Banasr M. From pathophysiology to novel antidepressants. *Neuropharmacology.* 2013;73:246–254. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.05.017
21. Liu J, et al. Oligodendrocyte dysfunction in stress-related disorders. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):234. DOI: 10.1038/s41398-018-0282-1
22. Menard C, et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci.* 2017;20(12):1752–1760. DOI: 10.1038/s41593-017-0010-3



23. Ressler KJ. Amygdala activity, fear, and anxiety. *Biol Psychiatry*. 2010;67(12):1117–1119. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.04.016
24. Lucassen PJ, et al. Stress, depression and hippocampal apoptosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010;9(5):562–572. DOI: 10.2174/187152710793237458
25. Wang Q, et al. Astrocyte dysfunction in stress-induced behavioral changes. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:354. DOI: 10.3389/fncel.2017.00354
26. Wohleb ES, et al. Microglia and stress-induced neuroinflammation. *J Neurochem*. 2016;138(6):808–820. DOI: 10.1111/jnc.13646
27. Iwata M, et al. Psychological stress activates the inflammasome via the NLRP3 pathway. *Brain Behav Immun*. 2016;54:11–18. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.12.019
28. Lanzenberger R, et al. Serotonin-1A receptor imaging in anxiety disorders. *Biol Psychiatry*. 2012;72(7):584–590. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.03.014
29. Morris LS, et al. Noradrenergic dysfunction in anxiety disorders. *J Psychopharmacol*. 2016;30(8):752–761. DOI: 10.1177/0269881116658976
30. Mohler H. The GABA system in anxiety disorders. *Neuropharmacology*. 2012;62(1):42–53. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.040
31. Popoli M, et al. The stressed synapse. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(1):22–37. DOI: 10.1038/nrn3138
32. Belujon P, Grace AA. Dopamine system dysregulation. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):299–315. DOI: 10.1038/npp.2016.79
33. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2006;59(12):1116–1127. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.02.013
34. Tsankova NM, et al. Sustained hippocampal chromatin regulation. *Nat Neurosci*. 2006;9(4):519–525. DOI: 10.1038/nrn1659
35. Carlezon WA, et al. The many faces of CREB. *Trends Neurosci*. 2005;28(8):436–445. DOI: 10.1016/j.tins.2005.06.005
36. Frodl T, et al. ERK signaling in stress and depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015;265(2):119–128. DOI: 10.1007/s00406-014-0552-4
37. Jope RS. Glycogen synthase kinase-3 in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(1):341–342. DOI: 10.1038/npp.2010.180
38. Manji H, et al. Mitochondrial dysfunction in psychiatric disorders. *Biol Psychiatry*. 2012;71(12):1041–1043. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.03.010
39. Picard M, McEwen BS. Mitochondria and stress. *Curr Opin Psychol*. 2018;18:20–25. DOI: 10.1016/j.copsyc.2017.08.020
40. Black CN, et al. Oxidative stress in depression and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;53:163–176. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.03.015



41. Maes M, et al. Oxidative stress in anxiety disorders. *Neuropsychobiology*. 2011;63(4):205–212. DOI: 10.1159/000323780
42. Miller AH, Raison CL. Inflammation in depression. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22–34. DOI: 10.1038/nri.2015.5
43. Felger JC, Miller AH. Cytokine effects on basal ganglia. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36(1):138–152. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.04.012
44. Nestler EJ. Epigenetic mechanisms of depression. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(4):454–456. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.4291
45. Sun H, et al. Epigenetic regulation of stress-induced behaviors. *Biol Psychiatry*. 2013;73(7):656–663. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.09.032
46. Issler O, Chen A. MicroRNAs in stress and anxiety. *Curr Opin Neurobiol*. 2015;30:43–50. DOI: 10.1016/j.conb.2014.08.005
47. Krishnan V, Nestler EJ. Molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008;455(7215):894–902. DOI: 10.1038/nature07455
48. Stein DJ, et al. Anxiety disorders: clinical and neurobiological aspects. *Lancet*. 2015;386(9995):914–925. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60203-6
49. Millan MJ. Neurobiology of anxiety disorders. *Neuropharmacology*. 2009;57(4):301–307. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2009.06.012
50. Bandelow B, et al. Treatment of anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2017;18(3):162–189. DOI: 10.1080/15622975.2015.1117653