

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.377

Посттравматичний стресовий розлад, метаболічний синдром і вегетативна нервова система

В.О. Сергієнко,
В.Б. Сегін,
Л.М. Сергієнко,
О.О. Сергієнко

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Патофізіологічні особливості взаємозв'язків між посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) і метаболічним синдромом (МС) залишаються активною галуззю досліджень. Вплив травматичних життєвих подій має серйозні негативні наслідки для функціонування фізіологічних систем, зокрема, ендокринної та вегетативної нервової системи (ВНС). Дисрегуляція ВНС може пов'язувати патофізіологічні та психологічні особливості ПТСР. Зокрема, порушення функціонування ВНС спостерігаються при різних психологічних розладах, зокрема ПТСР. Останнім часом значна увага приділяється пошуку і з'ясуванню особливостей взаємозв'язків між метаболічними дисфункціями та психічними розладами, зокрема ПТСР, який може становити групу ризику МС. ПТСР і МС можуть мати схожі біологічні механізми, що лежать в їх основі. Ймовірно, що зміни запальної та нейроендокринної систем пов'язані з ПТСР. Однак, незрозуміло, чи є ці зв'язки причинно-наслідковими. Крім того, біологічні та поведінкові механізми, що лежать в основі цих асоціацій, недостатньо вивчені. Правдоподібною є гіпотеза, що дисфункціональна індивідуальна адаптація до стресу може підвищувати вразливість до метаболічних дисфункцій, які, своєю чергою, здатні сприяти виникненню психопатологічних змін у посттравматичний період. Підхід до ПТСР і МС як до системних станів, що включають дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової вісі (ГГПВ), хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ), інсулінової резистентності (ІР), симпато-адреналової системи, інших метаболічних порушень і зміни ВНС, а також значний психологічний тягар, має важливі наслідки з точки зору медичних проблем та прогнозу захворювання. Необхідні подальші дослідження для тестування нових методів діагностики, спрямованих на нейроендокринну та імунно-метаболічну системи. Цей огляд має на меті обговорити значення й особливості ПТСР і МС. Особлива увага приділена опису наявних доказів епідеміологічних, експериментальних і клінічних випробувань щодо їх взаємозв'язків. Розглянуті питання спільних патогенетичних ланок ПТСР і МС, зокрема, значення порушень функціонування ГГПВ, ХЗНІ, ІР, симпато-адреналової системи та ВНС.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, метаболічний синдром, вегетативна нервова система.

Огляди

Внутрішній біологічний годинник людини тісно і двонаправлено пов'язаний зі стресовою системою. Критична втрата гармонійного часового порядку на різних рівнях організації може вплинути на фундаментальні властивості нейроендокринної, імунної та вегетативної систем, що призводить до порушення біоповедінкових адаптаційних механізмів із підвищеною чутливістю до стресу й уразливості [1, 2]. Поєднання кількох хвороб призводить до двонаправленості патофізіологічних змін. Поширеність поліморбідності, згідно з результатами перспективних досліджень, становить до 69% у молодих людей, близько 93% у пацієнтів середнього віку і до 98% у літніх пацієнтів. До одних із провідних класів поліморбідності належать захворювання ендокринної системи, розлади харчування й обміну речовин [3].

ПТСР становить значну частку структури поліморбідності й часто вимагає призначення кількох груп лікарських засобів, що, своєю чергою, збільшує ризик побічних ефектів і неефективності терапії [4]. У осіб із ПТСР більш поширеним є МС та його складові компоненти. Зокрема, МС у пацієнтів із ПТСР, порівняно з контрольною групою, відповідною за віком і статтю, діагностується майже вдвічі частіше [5]. Одночасно повідомляється, що в учасників бойових дій частіше розвивається ожиріння, МС і ПТСР [6]. Крім того, спалах COVID-19 внаслідок стресу сприяв розвитку ПТСР у 6,0-53,8% населення планети [7].

Психологічний стрес викликає патофізіологічні зміни в центральній та периферичній нервовій, імунній, ендокринній та серцево-судинній системах [8]. Зокрема, ПТСР підвищує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) в 1-3 рази, а також тісно пов'язаний із підвищеним ризиком серцево-судинних подій (гострим коронарним синдромом та інсультом), хронічною серцевою недостатністю та передчасною смертю [7, 9, 10]. ПТСР збільшує ризик ХКС на 61%; небезпеку інсульту, спричиненого гострим коронарним синдромом, у 2,37 рази [11, 12]. Розвиток коморбідних захворювань, зокрема ПТСР та ССЗ, значно підвищує ризик смерті [8, 13]. Патофізіологічні зміни при ССЗ супроводжуються зростанням тривожно-подібної поведінки та когнітивних порушень. До того, ССЗ позитивно корелюють із лейкоенцефалопатією та когнітивними порушеннями [7, 10, 11].

В останні роки медична модель ПТСР змінюється з простої біомедичної на медичну біопсихосоціальну модель. В умовах зростання смертності пацієнтів із коморбідністю ПТСР та МС, значення надається медичній концепції «двох сердець», що зумовлює необхідність посилення уваги до високої частоти коморбідності [8].

Посттравматичний стресовий розлад і метаболічний синдром

Останнім часом значна увага приділяється пошуку і встановленню особливостей взаємозв'язків між метаболічними дисфункціями та психічними розладами [14], зокрема ПТСР, який може становити групу ризику з точки зору метаболічних захворювань та ССЗ [15].

Згідно з визначенням Американської психіатричної асоціації (American Psychiatric Association, APA), ПТСР – це стан психічного здоров'я, пов'язаний із впливом травматичних подій, який характеризується різними посттравматичними симптомами, включаючи симптоми вторгнення, уникнення зв'язаних із травмою стимулів, негативні зміни в когнітивних процесах і настрої, зміни збудження і реактивності [16]. Це хронічний психічний розлад, від якого страждають приблизно 5% чоловіків і 10% жінок у США. ПТСР часто пов'язаний із реальною фізичною шкодою або загрозою її заподіяння, із дуже високим рівнем поширеності. Зокрема, в учасників бойових дій, поширеність ПТСР становить від 12% до 30% порівняно з ризиком 7,8% серед загального населення США [17]. У пацієнтів із ПТСР спостерігається підвищений рівень смертності, який у 2-3 рази перевищує аналогічний у загальній популяції [18]. ПТСР корелює з незадовільним фізичним здоров'ям, приєднанням і прогресуванням ССЗ [19]. ПТСР і пов'язані з ним ССЗ та їх наслідки призводять до зниження якості життя, а також роблять значний внесок у рівень смертності, який у 2-3 рази вищий, ніж у загальній популяції [20].

Поширеність ПТСР зростає під час трагічних подій, що охоплюють масове число населення. Деякі автори вважають, що хоча б одну травматичну подію у своєму житті пережили 61% чоловіків і 49% жінок, 25-48% дві або більше психологічних травм. На жаль, прогнозується подальше зростання психічних розладів у відповідь на психічні травми [21]. Працівники системи охорони

здоров'я зазнали величезного травматичного стресу під час пандемії COVID-19. Серед 26 174 опитаних працівників охорони здоров'я в США 53% повідомили про симптоми принаймні одного психічного розладу, особливо ті, хто відчував перевантаження [22]. Цей результат вказує на те, що переважно пов'язана з негативним впливом травматичного стресу.

Пандемія COVID-19, російська військова агресія зумовила і надалі зумовлюють збільшення рівня захворюваності на МС та цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) серед населення України. В Україні з'явився новий термін «Donetsk syndrome» [23], а воєнні дії, що тривають, спричинили різке зростання числа психоемоційних порушень, зокрема й серед цивільного населення; розвиток дистресу та складових МС, які спостерігаються при ПТСР [24].

Результати епідеміологічних випробувань показали, що травматичний стрес часто зустрічається серед населення, яке пережило війну, біженців, особливо жінок, та працівників охорони здоров'я [25]. Серед населення, яке пережило/переживає війну, спостерігається високий рівень поширеності ПТСР і депресії. Це підтверджується систематичним літературним пошуком та метааналізом епідеміологічних досліджень, що включало вибірки в жителів 43 країн, які нещодавно пережили війну. Зокрема, продемонстровано, що жертви війни з діагнозом ПТСР або депресії переважно проживають у країнах із нижчим/середнім рівнем доходу [26]. Таким чином, матеріальний або соціальний статус можуть впливати на виразність травматичного стресу. Гендерні відмінності також пов'язані з ризиком. Зокрема, у жінок-біженок, які пережили сексуальну травму, спостерігається вищий рівень ПТСР [25].

ПТСР характеризується стійкими дезадаптивними реакціями після впливу важких природних або психологічних травматичних подій. Травматичні події, зокрема насильницькі особисті напади, природні та антропогенні катастрофи, а також воєнні дії сприяють розвитку ПТСР [8]. ПТСР може бути висококоморбідним з аутистичними захворюваннями [27] та ССЗ [13]. Повідомляється про зв'язок між ПТСР та ССЗ, а також основними наслідками ССЗ, зокрема, хронічним і гострим коронарним синдромами та серцевою недостатністю [15]. Однак, незрозуміло, чи є ці зв'язки причинно-наслідковими. Крім того, біологічні та поведінкові механізми,

що лежать в основі цих асоціацій, недостатньо вивчені. Деякі дослідники припускають, що метаболічні порушення та імунні запальні реакції відіграють важливу роль у коморбідності ПТСР та хронічного коронарного синдрому [8, 12].

В одному з метааналізів продемонстровано, що в пацієнтів із ПТСР спостерігається підвищений ризик розвитку МС порівняно із загальною популяцією (відношення шансів (OR)=1,37, 95% довірчий інтервал (CI)=1,03-1,82, n=528) [5]. Кілька досліджень виявили позитивний зв'язок між ПТСР та артеріальною гіпертензією (АГ) як у чоловіків, так і в жінок [28], а депресивний синдром обернено пропорційно пов'язаний з АГ у чоловіків [29]. Існує кілька чинників, пов'язаних із гендерними відмінностями. Зокрема, синдром менопаузи та вживання відповідних лікарських препаратів впливають на ризик розвитку ПТСР і МС [30]. Обстеження 1456 чоловіків і 1411 жінок, які зазнали травми, виявило, що в жінок ПТСР пов'язаний із МС (OR=1,53, 95% CI=1,01-1,95, p=0,047) і рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності (OR=1,98, 95% CI=1,04-2,12, p=0,002), а в чоловіків асоціюється з АГ (OR=0,54, 95% CI=0,31-0,92, p=0,023). Також спостерігався зв'язок між тяжкістю ПТСР і порушеннями метаболізму (OR=1,141, 95% CI=1,002-1,280, p=0,037) в жінок, а в чоловіків ПТСР обернено пов'язаний з АГ (OR=0,54, 95% CI=0,31-0,92, p=0,023) [29].

Однак, гендерні відмінності не можна пояснити лише цими факторами. Слід враховувати спосіб життя, зокрема, паління і недостатня фізична активність сприяють розвитку ПТСР, і патерни цієї поведінки відрізняються між чоловіками і жінками [31]. Крім того, чоловіки, як правило, занижують ступінь тяжкості ПТСР, що потенційно призводить до класифікаційної похибки [29]. АГ, дисліпопротеїнемія та ожиріння, що спостерігаються при ПТСР, можуть бути проявом індивідуальної моделі підвищеної чутливості до екологічного навантаження [32, 33].

ПТСР асоціюється з підвищеною захворюваністю на ЦД2 [34]. Зокрема, повідомляється, що поширеність переддіабету, ЦД2 та ПТСР, а також ССЗ дуже висока серед ветеранів війни [17, 35]. Результати ретроспективного обсерваційного дослідження продемонстрували, що серед 72 604 осіб із порушеною толерантністю до глюкози, у 29% діагностовано ПТСР. Подальше спостереження виявило, що в 35% пацієнтів

Огляди

спостерігалась маніфестація діабету. Основні асоційовані ризики включали ожиріння й АГ, причому швидкість прогресування ЦД2 виявилась вищою серед осіб із ПТСР [35]. Згідно з аналізом результатів опитувальників скринінгу ПТСР, зниження суми балів пов'язане з меншим ризиком виникнення ЦД2 [36].

Вважається, що наслідки травматичного стресу однаково впливають як на фізичне, так і на психічне здоров'я. Вплив стресових факторів є поширеним у загальній популяції, однак лише в невеликій частині схильних до нього осіб розвивається ПТСР [32, 37]. Однак, механізми, що лежать в основі сприйнятливості та стійкості ПТСР, все ще залишаються нез'ясованими.

Метаболічний синдром і посттравматичний стресовий розлад

МС є кластером факторів ризику розвитку ССЗ і ЦД2, зокрема абдомінального ожиріння, високого рівня тригліцеридів, глюкози, АТ і низького вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності [14]. МС, як поширений стан і предиктор ССЗ у расових, гендерних і вікових групах, дає можливість ідентифікувати популяції високого ризику ССЗ і запобігти прогресуванню деяких основних причин захворюваності та смертності [5]. Проблема МС в пацієнтів із ПТСР викликає все більшу зацікавленість, що зумовлено підвищеною вразливістю до метаболічних порушень при різних психічних розладах [37]. Однак, більшість досліджень були проведені серед ветеранів-учасників бойових дій, а інформації, отриманої серед цивільних громадян, значно менше. Результати ряду метааналізів свідчать про значний зв'язок МС, ожиріння та ПТСР [32]. Зокрема, поширеність МС коливається від 32,1% до 45,6%, причому проаналізовано також внесок відповідних субкомпонентів, зокрема абдомінального ожиріння (29,7-69,0%), гіперглікемії (18,8-55,6%), гіпертригліцеридемії (12,2-81,9%), низького рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (26,4-67,0%) та АГ (67,9-84,8%) [5].

МС і ПТСР часто мають спільні нейробіологічні та клінічні ознаки [38]. Цей збіг можна частково пояснити спільними патогенетичними механізмами, характерними для обох станів, які залучені до розвитку несприятливих серцево-судинних подій, пов'язаних із МС та погіршенням

клінічного перебігу ПТСР [39]. Однак, вважається, що зовнішні чинники, зокрема, вплив навколишнього середовища, здатні модулювати ефекти біологічних факторів на вираженість МС і ПТСР, що сприяє гетерогенній клінічній картині [40]. Зокрема, ступінь виразності клінічної симптоматики МС у ветеранів армії та морської піхоти США, які брали участь у війнах, не передбачав розвиток симптомів ПТСР надалі. Водночас, ступінь важкості ПТСР корелює зі збільшенням тяжкості МС [32, 41].

МС при ПТСР також може впливати на стан центральної нервової системи (ЦНС). Нейровізуалізаційні дослідження, проведені серед 274 американських ветеранів, які брали участь у бойових діях в Іраці та Афганістані, продемонстрували, що МС прогнозує розвиток ПТСР, який, своєю чергою, асоціюється зі зменшенням товщини кори головного мозку [41]. Крім того, ветерани-учасники бойових дій із коморбідним МС, незалежно від статусу ПТСР, виявляють незадовільні результати при вирішенні завдань, пов'язаних із виконавчою функцією і миттєвою вербальною пам'яттю [42].

Високий рівень метаболічних дисфункцій при ПТСР зумовлює зацікавленість до можливих механізмів, що лежать в основі взаємозв'язків МС і ПТСР. Видається цілком правдоподібним, що до таких слід віднести:

- нераціональне харчування, малорухливий спосіб життя і паління можуть сприяти підвищенню ризику серцево-судинних порушень і метаболічних розладів. Крім того, продемонстровано, що фізичні вправи, схоже, покращують не лише «метаболічне» здоров'я, але й клінічний перебіг ПТСР [43]. З іншого боку, дотримання дієтичних рекомендацій, збільшення фізичної активності зменшують частоту виникнення ЦД2 при ПТСР [44];
- «метаболічні» ефекти лікування. Антидепресанти, як відомо, ефективні при ПТСР, однак здатні сприяти збільшенню індексу маси тіла. Метаболічні побічні ефекти, спричинені антипсихотичними препаратами, можуть принаймні частково пояснити більшу ймовірність збільшення маси тіла, гіперглікемії та дисліпопротеїнемії при ПТСР [45];
- стресові життєві події самі по собі можуть бути індикаторами незадовільного «метаболічного» здоров'я, оскільки пов'язані з ІР, ожирінням і дисліпопротеїнемією.

Правдоподібною виглядає гіпотеза про роль біологічної вразливості до стресу, яка може визначати як ймовірність розвитку ПТСР, так і метаболічних дисфункцій після пережитого травматичного досвіду [32].

Таким чином, МС може бути наслідком індивідуальної нейроендокринної адаптації до хронічного стресу [32]. Одночасно, клінічні та трансляційні дані підтверджують думку про те, що ПТСР, ймовірно, сам по собі є метаболічним розладом. Зокрема, дисфункції запальних реакцій можуть бути загальним механізмом, що лежать в основі цього розладу [39]. Порушення, пов'язані з нейроендокринною системою та системним ХЗНІ при ПТСР, схожі на ті, що виникають при МС, ожирінні та ЦД2 [39]. Зокрема, все більше доказів підтверджують гіпотезу про те, що травматичні події можуть бути пов'язані з імунною системою та маркерами ХЗНІ. Отримані результати здатні пояснити імунометаболічні порушення в пацієнтів із ПТСР [32, 33, 46].

Патофізіологічні особливості взаємозв'язків між посттравматичним стресовим розладом і метаболічним синдромом

Патофізіологічні особливості взаємозв'язків між ПТСР і МС залишаються активною галуззю досліджень, яка нині зосереджена, в основному, на вивченні стану ГГВ, системного ХЗНІ та порушення імунної регуляції, ІР, симпато-адреналової системи та ВНС [30, 47].

Гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова вісь

Експозиція загрози, яка може бути або фізичною, або психологічною, викликає фізіологічну реакцію. «Реакція на стрес» призводить до активізації біологічних механізмів, які дозволяють реагувати на загрозу. Центральне регулювання цього процесу забезпечує ГГВ, функціональні зміни якої пов'язані з такими станами/захворюваннями, як депресія, тривога та ПТСР [48]. Стресорні чинники впливають на нейрони паравентрикулярного ядра в гіпоталамусі, які реагують шляхом вивільнення кортиколіберину, аргінін вазопресину в портальну систему судин і сприяють виділенню кортикотропіну в загальний кровообіг. Кортикотропін впливає на надниркові залози, стимулюючи синтез і вивільнення глюкокортикоїдів, серед яких основним

є кортизол. Регулювання активності ГГВ зумовлюється кортизол-опосередкованим негативним зворотним зв'язком між передньою часткою гіпофіза, паравентрикулярним ядром і гіпокампом, що призводить до гальмування вивільнення кортиколіберину, аргінін вазопресину і кортикотропіну [49].

Глюкокортикоїди організовують діяльність кількох фізіологічних функцій через сигналізацію глюкокортикоїдних рецепторів (ГР). Таким чином, чутливість зворотного зв'язку сигналізації глюкокортикоїдів, серед інших факторів, може впливати на подальші наслідки впливу стресу. Сигналізація ГР регулюється на транскрипційному та епігенетичному рівнях і порушується при розладах, пов'язаних із ГГВ. Кілька молекулярних процесів можуть сприяти зміні чутливості ГР. Зокрема, це внутрішньоклітинна доступність гормонів, рівень їх експресії, експресія ізоформ рецепторів, конформаційні зміни через мультибілковий комплекс теплового шоку (білки стресу), афінність зв'язування гормонів, фосфорилування ГР та ядерна транслокація [50]. Крім того, підкреслюється важливість зв'язку між генетичними поліморфізмами гена ГР із метаболічними порушеннями та ПТСР [51].

Дисрегуляція ГГВ сприяє накопиченню вісцерального жиру, що провокує системне запалення, опосередковане підвищеною секрецією адипокінів, здатних викликати дисбаланс системи стресових/антистресових гормонів (кортизолу і дегідроепіандростерону). Це хибне коло може стати поштовхом до розвитку МС [52]. Вплив травми, ймовірно, є поштовхом до розвитку нейроендокринних реакцій та довготривалих змін у регуляції ГГВ [39]. Зокрема, повідомляється, що порушення функцій симпатичної й адренергічної нервової систем, що впливають на вивільнення гормонів через ГГВ, здатні відігравати певну роль у метаболічних дисфункціях в осіб із ПТСР. Крім того, стимуляція кортизолу може сприяти змінам біомаркерів запалення, зокрема С-реактивного білка, а також розвитку центрального ожиріння та МС [38].

Однак результати низки досліджень неоднозначно підтверджують цю гіпотезу, демонструючи зниження або відсутність змін рівня кортизолу в осіб із ПТСР. Зокрема, об'єднані дані 37 випробувань, що включали 828 осіб із ПТСР і 800 із релевантних контрольних груп,

Огляди

не виявили жодних відмінностей у рівнях кортизолу в плазмі/сироватці крові при ПТСР [32]. Висловлено припущення, що гіпоактивність ГГВ у претравматичний період може сприяти розвитку ПТСР. Приєднання ПТСР, ймовірно, призводить до нездатності організму мобілізувати адекватні енергетичні ресурси для подолання стресових розладів та відновлення гомеостазу після усунення травматичного виклику(ків) [46]. Крім того, зменшення рівня кортизолу може сприяти адаптації ГГВ до підвищення чутливості ГР у гіпофізі [53].

Існують два ГР: мінералокортикоїдні, які функціонують як високоафінне депо кортизолу, і функціонально-активні рецептори. Кодований геном білок FK506 (FKBP5) функціональний інгібітор функціонально-активних рецепторів запобігає їх активації шляхом зниження афінності ГР до зв'язування кортизолу. Дослідження експресії мРНК FKBP5 у когорті військово-службовців показало, що низька експресія мРНК FKBP5 перед розгортанням військових подій є прогностичною ознакою розвитку ПТСР [48]. Це, ймовірно, свідчить, що гальмування стресової відповіді ГГВ може сприяти патофізіологічним змінам і розвитку ПТСР.

Хронічне запалення низької інтенсивності

Існує достатня кількість доказів, що підтверджують причетність прозапальних шляхів до розвитку нейрозапалення і безпосереднього ураження нервової тканини. Однак все більше дослідників припускає, що нейрогліальні клітини виступають в якості сполучної ланки між оксидантним стресом і нейрозапальними процесами. Зокрема, оксидантне пошкодження глії сприяє надмірній продукції прозапальних цитокінів, які, зі свого боку, впливають на рецептори мембран нервових клітин й, отже, активують прозапальні шляхи, викликаючи нейрозапалення [34].

Цитокіни, зокрема такі як інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6 і ІЛ-17, здатні сенсibiliзувати периферичні рецептори. Крім того, активація нейрозапальних процесів призводить до пошкодження структур нервів унаслідок апоптозу, індукованого протеїназами, що активуються мітогенами [38]. Фактор некрозу пухлини (ФНП- α) також сприяє експресії молекул адгезії клітин, які здатні зменшувати швидкість перфузії крові й, у такий

спосіб, пригнічувати нейротрофічну підтримку [27]. Отже, активація запального каскаду, посилення активності прозапальних цитокінів і дисрегуляція нейроімунних шляхів сприяють ушкодженню функціональної та структурної організації структур нервової тканини. Висловлюється гіпотеза, що ПТСР супроводжується активацією процесів ХЗНІ. Активація цитотоксичних Т-лімфоцитів у відповідь на стрес (фізичний або психологічний), призводить до запальної реакції, домінування Т-клітин-хелперів типу Th2, які продукують необмежену кількість прозапальних цитокінів [54].

Результати метааналізу продемонстрували, що в осіб із ПТСР підвищується рівень деяких запальних цитокінів. Зокрема, рівні ІЛ-6, ІЛ-1 β та інтерферону- γ в пацієнтів із ПТСР були вищими, ніж у здорових. Крім того, у хворих із ПТСР, які не отримували антидепресанти, спостерігались вищі рівні ФНП- α . Це заслуговує на увагу, враховуючи, що особи з ПТСР і великим депресивним розладом, як правило, мають вищий ризик метаболічних порушень [37, 55].

Результати великого проспективного дослідження продемонстрували, що базові рівні С-реактивного білка в плазмі крові були значущими предикторами оцінки симптомів ПТСР у морських піхотинців після завершення військових операцій у зоні бойових дій. Зокрема, кожне 10-кратне зростання концентрації С-реактивного білка було пов'язано зі збільшенням ризику виникнення ПТСР [32]. Висновки метааналізу, що включав 36 незалежних вибірок і базувався на 14 991 учаснику, показали, що вплив травми позитивно асоціюється з С-реактивним білком, ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α , однак для фібриногену, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-8 або ІЛ-10 кореляційних взаємозв'язків не виявлено [37]. Результати іншого метарегресійного аналізу свідчать, що ступінь виразності симптомів психічних захворювань є значущими предикторами для збільшення вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-6. Крім того, виявлено позитивну кореляцію між ХЗНІ та впливом травми на різні психічні розлади.

Отримані результати свідчать на користь гіпотези, що ХЗНІ може бути одним із можливих механізмів, які лежать в основі ризику розвитку ПТСР [32]. Висновки метааналізу стану проблеми ХЗНІ при ПТСР свідчать про підвищення прозапального ІЛ-6, ІЛ-1 β , ФНП- α та інтерферону- γ [55]. Отримані результати

підтверджуються експериментально. Зокрема, встановлено, що моделювання ПТСП у щурів лінії Sprague-Dawley супроводжується активацією низки показників запалення й оксидантним стресом у периферичному кровообігу, надниркових залозах і тканинах структур ЦНС [13]. Крім того, підвищена частота ССЗ, МС, ЦД2, синдрому хронічної втоми у хворих із ПТСП (станів, при яких спостерігається дисрегуляція процесів запалення), додатково свідчить на користь гіпотези значення активації процесів ХЗНІ в патогенезі ПТСП [48].

Ймовірно, що при МС розвивається ХЗНІ, опосередковане численними екзогенними й ендогенними лігандами в поєднанні з дисфункцією ЦНС і ВНС. Втрата автономного контролю зі зниженням парасимпатичної активності, що є характерною ланкою порушення вегетативного балансу, ініціює розвиток запалення.

Інсулінова резистентність

Продемонстровано зв'язок між ПТСП, ІР, ХЗНІ, зниженням кількості копій мітохондріальної ДНК і пригніченням метилювання гена ГР [47, 51]. Результати експериментальних і клінічних випробувань свідчать про зв'язок між запаленням і МС [56]. Аналіз метаболіки виявив метаболічні зміни, що узгоджуються з дисрегуляцією функціонування мітохондрій при ПТСП [57]. Варіанти мітохондріальних генів і порушення регуляції пов'язаних із ними функцій були виявлені в тканинах мозку пацієнтів із ПТСП (автопсійний матеріал) [51].

ІР, одна з важливих складових МС, може бути однією із провідних ланок патофізіологічних механізмів у зв'язках між ПТСП та МС. Зокрема, продемонстровано, що ІР асоціюється з ПТСП у ветеранів-учасників бойових дій молодого віку [58]. Повідомляється, що збільшення вираженості симптомів ПТСП у змішаній гендерній групі цивільних осіб літнього віку передбачало помірне зниження чутливості до інсуліну [59]. Результати метааналізу демонструють зв'язок між депресивними симптомами або загальним дистресом, МС і ЦД2. У хворих із депресією, незалежно від змін індексу маси тіла, спостерігається розвиток ІР, причому зв'язок між депресією та ІР виявлено навіть в осіб без надмірного накопичення вісцерального жиру. Вищий рівень негативного афекту або емоційного дистресу

та нижчий рівень позитивного афекту або позитивних емоцій, що оцінювались за допомогою шкали позитивного та негативного афектів, пов'язані з підвищенням маси тіла [58].

Хронодеструкція сну, тривога і депресивні розлади, а також розлади харчування є частиною патогенезу ІР, ожиріння, МС і ЦД2 [58]. Дефіцит сну, у поєднанні зі зміною циркадних ритмів, взаємопов'язаний зі зниженням швидкості обміну речовин у спокої та збільшенням постпрандіальної глікемії [60]. Крім того, порушення якості сну негативно впливає на циркадний ритм метаболічних модифікаторів [61]. Зокрема, спостерігається зниження рівня лептину, водночас, експресія греліну збільшується, що, своєю чергою, сприяє відчуттю голоду, попри меншу потребу в енергії для відпочинку [62]. Важливо, що тяжкість цих змін пов'язана з ожирінням і МС, а резистентність до лептину відіграє важливу роль в ІР, ожирінні, МС і ЦД2 [63, 64].

Циркадна регуляція рівня глюкози в крові підкреслює важливість циркадних ритмів не тільки для клітинного вуглеводного обміну, але й для складних механізмів, за допомогою яких узгоджуються біоритми функціонування різних органів. Це торкається головним чином гіпоталамуса, печінки, підшлункової залози та посмугованих м'язів, які узгоджено функціонують із метою дотримання оптимального контролю енергетичного гомеостазу [65].

Циркадний осцилятор, розташований у супрахіазматичному ядрі гіпоталамуса, контролює циркадні ритми рухової активності організму та секрецію гормонів, зокрема мелатоніну та інсуліну [66]. Внаслідок хронодеструкції сну знижується секреція мелатоніну, який залучений до патогенезу ожиріння, МС та ЦД2 [67]. Мелатонін регулює циркадні біоритми, а також впливає на інсулін-індуковану експресію лептину, ліполіз, ліпогенез і диференціювання адипоцитів. У клітинах жирової тканини, як відомо, синтезується адипонектин, вісфатин, резистин, ліпопротеїнліпаза, аполіпопротеїн Е, білок-транспортер ефірів холестерину, інгібітор активатора плазміногену-1 та прозапальні ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-α тощо [39]. Ці біологічно активні речовини є важливими чинниками, що впливають на циркадний ритм метаболічної активності організму, об'єм (калорійність) споживаної їжі, енергетичний гомеостаз, чутливість до інсуліну,

Огляди

вуглеводний і жировий обміни, стан мікроциркуляторного русла, АТ і розвиток системного ХЗНІ [68, 69].

Симпато-адреналова система і вегетативна нервова система

Центральна ланка циркадної системи шляхом проєкції на нейрони, відповідальні за автономний контроль серцево-судинної системи, контролює фізіологічні коливання циркадної автономної активності. Порушення хронодинаміки пов'язані з підвищеною симпато-адреналовою активністю, зниженою автономною та серцево-судинними ритмічністю та реактивністю, є основним фактором ризику ССЗ [49]. У пацієнтів із ПТСР спостерігаються порушення діяльності ВНС у вигляді гіперактивності, гіперреактивності на занепокоєння, підвищеного базального ритму серця, симпато-вагального дисбалансу вдень і вночі, підвищеної реакції ВНС на травматичні подразники, збільшення рівня норадреналіну, порушень ритмічності сну та пробудження, зниження варіативності ритму серця (ВРС) [1]. Отже, хронічна нейроавтономна дисрегуляція при ПТСР, пов'язана з порушенням хронодинаміки, може бути відповідальною за вищий ризик ССЗ, що спостерігається при цьому розладі [70].

Посттравматичний стресовий розлад, вегетативна нервова система і метаболічний синдром

Серцево-судинна система, травний тракт, дихальна система і регуляція метаболізму контролюються і регулюються ВНС [71]. Симпатична нервова система (СНС) і парасимпатична нервова системи (ПСНС) впливають на показники стандартного відхилення сусідніх RR-інтервалів, що відображають загальну гнучкість ВНС [72]. Активація СНС може підвищувати працездатність організму під час зростання активності або стресу, про що свідчить підвищення АТ, частоти скорочень серця (ЧСС) і дихання [73]. ПСНС відповідає за зберігання та накопичення енергії в періоди відпочинку або відновлення. Активація ПСНС сприяє сповільненню ЧСС і зниженню АТ [74]. Збалансована взаємодія обох ланок ВНС забезпечує адаптивне пристосування людини до мінливого середовища [75].

Висока функціональна активність ВРС є ознакою адекватної адаптивності серцево-судинної системи, що дозволяє організму пристосовуватися до внутрішніх і зовнішніх подразників [76, 77]. Одночасно, надмірна активація СНС та зниження ПСНС здатні сприяти пригніченню ВРС. Відомо, що низький рівень ВРС є фактором ризику ССЗ [78]. Таким чином, зниження ВРС може підвищувати ризик розвитку коморбідних ССЗ у пацієнтів із ПТСР. Повідомляється, що ВНС належить важливе значення у виникненні та прогресуванні ПТСР [79]. Вважається, що СНС забезпечує найшвидшу відповідь на стресовий фактор через симпато-адреналовий механізм. Постстресовий період характеризується швидким зниженням активності ВНС, оскільки спостерігається активація ПСНС і вивільнення ацетилхоліну. Зміна гострої фази стресу на хронічну може супроводжуватись активацією СНС (без протистояння з ПСНС). Постійна гіперактивність СНС і порушення роботи ПСНС в осіб із ПТСР супроводжується підвищенням рівня катехоламінів (адреналіну і норадреналіну) і зниженням вмісту ацетилхоліну [80].

Порушення регуляції ВНС спостерігаються при різних психічних розладах, зокрема, ПТСР [81]. Зміни збудження та реактивності в пацієнтів із ПТСР свідчать про порушення стану ВНС. Повідомляється, що в пацієнтів із ПТСР спостерігається збільшення рівня дофаміну і норадреналіну, що може сприяти змінам активності ВНС. Крім того, продемонстровано, що у хворих із ПТСР, порівняно зі здоровими особами, ЧСС у стані спокою збільшена. Зміни збудливості можуть також впливати на активність і реактивність серцево-судинної системи під час стресу. Це може призвести до підвищеної реакції або емоційного притуплення в пацієнтів із ПТСР на життєві та стресові ситуації [82].

ВРС – це неінвазивний, а також простий для моніторингу метод оцінки функціонального стану ВНС [83]. ВРС переважно контролюється ВНС і виступає індикатором вегетативної активності [72]. Баланс між симпатичною та парасимпатичною гілками ВНС має важливе значення для гомеостазу та загального фізіологічного і психологічного балансу [84]. Висока ВРС, як правило, відображає симпато-вагальний баланс або добре обумовлену адаптивність ВНС, тоді як низька ВРС є ознакою дефіциту та патофізіологічної регуляції ВНС [83, 85]. Докази свідчать

про те, що в людей із високим рівнем ВРС у стані спокою, спостерігаються вищі показники результатів аналізу психометричних шкал життєстійкості [86].

Продемонстровано, що у хворих із ПТСП спостерігається зниження потужності високочастотної (HF)-компоненти спектра ВРС і кореня квадратного із суми різниць послідовної низки кардіоінтервалів (RMSSD), причому зменшення показників RMSSD було більш стійким. Крім того, повідомляється, що ПТСП асоціюється з порушеннями стану парасимпатичного контролю міокарда, що зазвичай торкається HF-компоненти [84]. RMSSD відображає загальний ступінь активності ВНС. Значно знижений RMSSD в осіб із ПТСП також може бути наслідком зниження функції ПСНС внаслідок травматичних подій [87]. Результати низки метааналізів свідчать, що функціональний стан ВРС у пацієнтів із ПТСП пригнічений [75, 88]. RMSSD, HF-компонент спектра ВРС і парасимпатична (вагусна) активність взаємопов'язані [89]. Метааналіз із використанням моделі випадкових ефектів продемонстрував, що у хворих із ПТСП спостерігається значно вища ЧСС, а також показники співвідношення середніх значень низькочастотної (LF) та HF-компоненти (LF/HF) спектру ВРС. Агреговані показники розміру ефекту для SDNN виявились середніми, що свідчить про зменшення загальної потужності ВРС. Крім того, зміни RMSSD і HF-компоненти ВРС вказують на пригнічення активності ПСНС. Отже, як вважають автори, ПТСП пов'язаний із дисфункцією ВНС [75]. Однак, жоден із параметрів ВРС не виявився патогномонічним показовим для ПТСП. Швидше за все, зміни активності ВРС торкаються вагусно-опосередкованих параметрів, що вказує на загальну картину дисрегуляції ВНС [75].

Позитивна клінічна динаміка і покращення якості сну у хворих із ПТСП супроводжувалось зменшенням показників стандартного відхилення сусідніх RR-інтервалів (активність *n.vagus*). Однак, прямого зв'язку з індексом тяжкості безсоння не підтверджено [90]. Необхідно зауважити, що нижча ВРС при ПТСП може бути пов'язана зі специфічними особливостями ПТСП. Зокрема, порушення сну в осіб із ПТСП опосередковують зв'язок між ПТСП та ВРС [82].

Зміни параметрів LF-компоненти ВРС корелюють зі станом барорецепторної чутливості.

Отже, LF-компонент спектра ВРС, у першу чергу, може відображати стан активності СНС [91]. Відомо, що регуляція АТ відбувається шляхом активації барорецепторної чутливості. Повідомляється, що барорецепторна чутливість у пацієнтів із ПТСП виявилася значно нижчою. Ці негативні зміни посилювались при погіршенні та пом'якшувались при покращенні якості сну, що підтверджено аналізом параметрів АТ [92]. Відомо, що добовий профіль систолічного АТ є важливим показником, який пов'язує АТ і ССЗ. «Non-dipping» асоціюється з незадовільною якістю сну, важчим фенотипом ПТСП і симптомами гіперактивності. Однак діагноз «ПТСП» не є прогностичним для розвитку добового профілю «non-dipping» [48].

Дихальна синусова аритмія (ДСА, ВРС синхронно з диханням) розглядається як психофізіологічний маркер вразливості до стресу. Вважається доведеним, що ДСА відповідальна за походження LF-компоненту ВРС. Низький рівень ДСА у стані спокою пов'язаний із проблемами фізичного та психічного здоров'я, зокрема з ПТСП [88]. Висновки деяких досліджень припускають, що в пацієнтів із ПТСП спостерігається нижчий рівень ДСА. Однак, необхідно зауважити, що отримані результати неоднозначні, а загальна величина цього ефекту невідома [48]. А. Campbell et al. зосередилися на пошуках відмінностей у параметрах ВРС, які, в основному, відображають активність ПСНС. Отримані результати метааналізу 55 досліджень продемонстрували нижчу вагусно-опосередковану ВРС в осіб із ПТСП, зокрема, існування значущого зв'язку між ПТСП та рівнем ДСА (діапазон ефектів (коригований параметр g (Hedges' g) = -0,26) із помірною гетерогенністю) [88]. Виявлено, що нижчий рівень ДСА під час сну прогнозує підвищену ймовірність нічних жахливих сновидінь, які пов'язані також зі збільшенням випадків нічних гіпопноє або апноє [48].

З метою модуляції імунної системи та стимулювання холінергічного протизапального шляху ПСНС може вивільняти ацетилхолін. Пригнічення вироблення цитокінів у пацієнтів із ПТСП супроводжується активацією системного ХЗНІ [37]. Нейровізуалізаційні дослідження виявили, що запалення сприяє патофізіологічним змінам структури і функції ЦНС. Зокрема, ІЛ-6 може модулювати зв'язок між мигдалиною і передньою поясною корою [93]. Активація

Огляди

ХЗНІ супроводжується розвитком сильніших зв'язків між мигдалиною і дорсомедіальною префронтальною корою [94]. Ці регіони, а також передня поясна кора і медіальна префронтальна кора пов'язані з ВРС [95]. Таким чином, зниження ВРС можна розглядати як ендотип ПТСР, що характеризується підвищеним ХЗНІ й змінами в структурі та функції ЦНС. ВРС як ендотип може відігравати важливу роль у діагностиці та лікуванні ПТСР і слугувати цінним біомаркером [70].

Симптоми ПТСР дуже поширені серед осіб із розладами, пов'язаними із вживанням психоактивних речовин – коморбідної патології, що важко піддається лікуванню. HF-компонента ВРС є запропонованим біомаркером регуляції емоцій здатності, шляхом впливу ПНС на міокард, генерувати відповідні емоційні реакції. Продемонстровано, що використання психоактивних препаратів у хворих із симптомами ПТСР сприяє збільшенню показників HF-компоненти. Встановлено, що зростання HF-компоненти прогнозує позитивну динаміку клінічного перебігу захворювання і свідчить про прогностичну цінність HF-компоненти ВРС як предиктора ефективності лікування ПТСР [96]. Отримані результати узгоджуються з теорією нейровісцеральної інтеграції, згідно з якою низька функція ПНС є маркером порушення, за принципом зворотного зв'язку («звотної аферентації»), центральної та периферичної взаємодії нейронів [97].

Потенційні механізми пригнічення варіативності ритму серця в посттравматичний період

Існує кілька потенційних механізмів, що можуть пояснити зниження ВРС у посттравматичний період. Мабуть, найбільш очевидним є фізичне виснаження, зниження фізичної активності, пов'язані з травматичними чинниками [98]. Іншим вірогідним механізмом є ХЗНІ, яке може бути персистентним і призводити до дегенерації тканин та подальшого вегетативного дисбалансу [54]. Результати дослідження Armed Services Trauma Rehabilitation Outcome Study (ADVANCE), в якому вивчалися відносні профілі серцево-судинного ризику в 579 поранених і 565 порівняних (за віком, статтю, місцем дислокації) непоранених військовослужбовців, показали, що рівні високочутливого С-реактивного білка були значно

вищими серед осіб із травматичною хворобою (ТХ) [99]. У дослідженні ADVANCE також було виявлено, що ТХ асоціюється з вищою ЧСС у стані спокою, відносним ожирінням, дисліпопротеїнемія та ІР серед поранених, яка, мала зворотний зв'язок із ВРС [14, 44]. Іншим механізмом, що пояснює нижчу ВРС при ПТСР, може бути вищий тягар депресії, тривоги, які, як відомо, знижують ВРС [100]. Залишається незрозумілим, чи посилює ТХ, пов'язана з бойовими діями, ці негативні та зворотні взаємозв'язки [101].

Результати систематичного огляду, проведеного R. Maqsood et al. дозволяють припустити, що негостра ТХ призводить до відносного симпато-вагусного домінування, що пояснює вище співвідношення LF/HF серед постраждалих. Нижчий RMSSD також може свідчити про більшу вагусну абстиненцію [100]. Показано, що RMSSD тісно корелює з потужністю HF і має перевагу над потужністю HF як ознака вагусного тону, оскільки не залежить від впливу дихання [74]. Ці результати мають прикладне значення, враховуючи зв'язок між підвищеним співвідношенням LF/HF і смертністю від усіх причин серед пацієнтів із черепно-мозковою травмою [102] і гемодинамічно-стабільним перебігом ТХ [100].

Залишається відкритим питання, чи є низький рівень ВРС чинником ризику розвитку ПТСР (маркер вразливості згідно з моделлю «вразливість/стрес»), або ж низький рівень ВРС є фактором, який розвивається при маніфестації ПТСР. Пригнічення функціонального стану ВРС може бути пов'язане з більшим дефіцитом когнітивного контролю, що є фактором ризику розвитку нав'язливих думок і спогадів. Збільшення базових рівнів співвідношення LF/HF (тобто нижча ВРС) прогноують більш нав'язливі спогади в здорових жінок у постстресовий період. Крім того, пацієнтки з нижчими вихідними показниками HF і вищим співвідношенням LF/HF повільніше відновлюються, демонструючи відтерміноване зменшення нав'язливих спогадів. Автори вважають, що нижчий базовий рівень ВРС може бути тригером вразливості до приєднання і розвитку подальших нав'язливих спогадів [103].

Для вивчення ролі ВРС необхідні подальші дослідження, які вивчають зміни ВРС до травматичної події та в процесі розвитку ПТСР. Зосередження уваги на визначенні

змінних-модераторів, які впливають на зв'язок між ПТСР і низьким рівнем ВРС, здається, має вирішальне значення для кращого розуміння психофізіологічних зв'язків між ВРС і ПТСР.

Висновки

За останнє десятиліття розроблено етіологічні моделі, які пояснюють взаємодію між біологією, середовищем і свідомістю в проявах захворювання (діатез-стресова та біопсихосоціальна моделі) [104]. Запропоновані основні біологічні механізми, що пов'язують травматичний досвід і ПТСР із метаболічними порушеннями. Ці механізми, в основному, включають зв'язок між генетичною варіативністю і підвищеним ризиком ПТСР, дисфункцією ГН осі, дисрегуляцією нейротрансмітерів і змінами в нейронних ланцюгах, ХЗНІ, а також дисбалансом ВНС [32, 46, 104]. Порушення циркадної регуляції після перенесеного стресу може бути провідною ознакою розладів, пов'язаних із травмою, що опосередковує стійкі нейробиологічні кореляти травми через дезадаптивну регуляцію стресу. Розуміння механізмів, чутливих до розладів циркадних ритмів, та їхньої ролі в змінах, пов'язаних зі стресом, може дати нове розуміння механізмів ПТСР, розширити можливості психохронобіологічного лікування та профілактичних стратегій у групах населення, що зазнали впливу стресу [1].

Попри численні відкриття, сучасне розуміння нейробиологічних чинників ПТСР все ще недостатнє і потребує подальших досліджень. Зокрема, встановлення особливостей взаємозв'язків між спадковими змінними (генетикою та епігенетикою) і впливом травми має вирішальне значення для розуміння ризику ПТСР і прогнозування тактики лікування. Важливо ретельно оцінити особливості впливу травми на експресію генів, нейронну пластичність ЦНС, ремодельовання ланцюгів і нейротрофічні фактори. Майбутні дослідження повинні бути зосереджені на характеристиці протеомних і транскриптомних порушень при ПТСР, з інтеграцією геномних і епігеномних досліджень, що дозволить отримати нові знання і розробити надійні біомаркери [104].

Продемонстровано, що поправка на депресію та інші психіатричні діагнози не зменшує значущість взаємозв'язків між ПТСР і ССЗ. Це є найпереконливішим доказом того, що зв'язок ПТСР

із ССЗ не залежить від загального дистресу [105]. Однак, попри встановлений зв'язок між МС та психічними розладами, такими як шизофренія, депресія та біполярні розлади, мало досліджень присвячено вивченню поширеності МС та його компонентів серед пацієнтів із ПТСР [5]. Зокрема, результати одного із метааналізів продемонстрували, що в пацієнтів із ПТСР спостерігається підвищений ризик розвитку МС порівняно із загальною популяцією (OR=1,37, 95% CI=1,03-1,82) [37]. Проте, наразі недостатньо інформації про поширеність МС та його складових, зокрема, центрального ожиріння, АГ, рівнів холестерину ліпопротеїнів високої щільності, тригліцеридів та гіперглікемії у хворих із ПТСР.

Важливо зрозуміти, чи однаковий профіль небезпеки розвитку МС у пацієнтів із ПТСР залежно від статі, віку та тяжкості депресії. Мета виявити групи високого ризику, які потребують першочергового скринінгу та лікування [5]. Необхідно дослідити, чи відрізняється поширеність МС у хворих із ПТСР залежно від умов лікування (стаціонарне, амбулаторне) і груп населення (зокрема, ветеранів і учасників бойових дій), а також у пацієнтів, що вживають/не вживають нейролептичні препарати, нормотиміки або антидепресанти. Необхідно встановити, якою мірою травматичний досвід, пов'язаний із фізичною травмою, може пом'якшити зв'язок між ПТСР та МС, особливо щодо порушеної функції ендокринних органів.

Оскільки антипсихотичні засоби все частіше використовуються для лікування ПТСР [32], необхідно з'ясувати основні механізми розвитку метаболічних порушень після початку фармакотерапії. Ймовірно, що кумулятивний довготривалий вплив «поганої» поведінки дозволяє віднести пацієнтів із ПТСР до групи найбільшого ризику ССЗ, більше, ніж психіатричний діагноз як такий. Крім того, хворі з ПТСР більш схильні до нездорового способу життя, ніж населення в цілому, зокрема, до порушень дієти, малорухливого способу життя, паління, зловживання алкоголем і наркотичними речовинами, що робить їх більш схильними до ризику розвитку метаболічних розладів і ССЗ [106]. Таким чином, існує нагальна необхідність мультидисциплінарного підходу до оцінки пацієнтів із ПТСР, який охоплює як фізичне, так і психічне здоров'я.

Отже, ПТСР і МС можуть мати схожі біологічні механізми, що лежать в їх основі. Ймовірно,

Огляди

що зміни запальної та нейроендокринної систем пов'язані з ПТСР, однак особливості цих зв'язків залишаються невідомими. Правдоподібною є гіпотеза, що дисфункціональна індивідуальна адаптація до стресу може підвищувати вразливість до метаболічних дисфункцій, які, своєю чергою, здатні сприяти виникненню психопатологічних змін у посттравматичний період. Підхід до ПТСР і МС як до системних станів, що включають дисфункцію ГГВ, ХЗНІ, інші метаболічні порушення і зміни ВНС, а також значний психологічний тягар, має важливі наслідки з точки зору особливостей медичних проблем та прогнозу захворювання. Необхідні подальші дослідження для вивчення внеску нейроендокринної та імуні-метаболічної систем у розвиток ПТСР і МС.

Список використаної літератури

1. Agorastos A, Mansueto AC, Hager T, Pappi E, Gardikioti A, Stiedl O. Heart rate variability as a translational dynamic biomarker of altered autonomic function in health and psychiatric disease. *Biomedicines*. 2023 May 30;11(6):1591. doi: 10.3390/biomedicines11061591.
2. Sinha RP (ed.). *Circadian rhythms and their importance*. New York: Nova Science Publishers; 2022. 355 p. doi: 10.52305/GXME8274.
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-22. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
4. Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Jun;17(2):111-26. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.2/dionescu.
5. Rosenbaum S, Stubbs B, Ward PB, Steel Z, Lederman O, Vancampfort D. The prevalence and risk of metabolic syndrome and its components among people with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2015 Aug;64(8):926-33. doi: 10.1016/j.metabol.2015.04.009.
6. Dorflinger LM, Masheb RM. PTSD is associated with emotional eating among veterans seeking treatment for overweight/obesity. *Eat Behav*. 2018 Dec;31:8-11. doi: 10.1016/j.eatbeh.2018.07.005.
7. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord*. 2020 Dec 1;277:55-64. doi:10.1016/j.jad.2020.08.001.
8. O'Donnell CJ, Schwartz Longacre L, Cohen BE, Fayad ZA, Gillespie CF, Liberzon I, et al. Posttraumatic stress disorder and cardiovascular disease: state of the science, knowledge gaps, and research opportunities. *JAMA Cardiol*. 2021 Oct 1;6(10):1207-16. doi:10.1001/jamacardio.2021.2530.
9. Song H, Fang F, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, Almqvist C, et al. Stress related disorders and risk of cardiovascular disease: population based, sibling controlled cohort study *BMJ*. 2019 Apr 10;365:l1255. doi:10.1136/bmj.l1255.
10. Ebrahimi R, Lynch KE, Beckham JC, Dennis PA, Viernes B, Tseng CH, et al. Association of posttraumatic stress disorder and incident ischemic heart disease in women veterans. *JAMA Cardiol*. 2021 Jun 1;6(6):642-51. doi: 10.1001/jamacardio.2021.0227.
11. Roy SS, Foraker RE, Girton RA, Mansfield AJ. Posttraumatic stress disorder and incident heart failure among a community-based sample of US veterans. *Am J Public Health*. 2015 Apr;105(4):757-63. doi:10.2105/AJPH.2014.302342.
12. Tian Y, Ullah H, Gu J, Li K. Immune-metabolic mechanisms of post-traumatic stress disorder and atherosclerosis. *Front Physiol*. 2023 Feb 8;14:1123692. doi:10.3389/fphys.2023.1123692.
13. Wilson MA, Liberzon I, Lindsey ML, Lokshina Y, Risbrough VB, Sah R, et al. Common pathways and communication between the brain and heart: connecting post-traumatic stress disorder and heart failure. *Stress*. 2019 Sep;22(5):530-47. doi:10.1080/10253890.2019.1621283.
14. Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, Steel Z, Lederman O, Lamwaka AV, et al. Type 2 diabetes among people with posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2016 May;78(4):465-73. doi:10.1097/PSY.0000000000000297.
15. Edmondson D, von Känel R. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Lancet Psychiatry*. 2017 Apr;4(4):320-29. doi:10.1016/S2215-0366(16)30377-7.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Pub; 2013. 280 p. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
17. Shahmiri Barzoki H, Ebrahimi M, Khoshdel A, Noorbala AA, Rahnejat AM, Avarzamani L, et al. Studying the prevalence of PTSD in veterans, combatants and freed soldiers of Iran-Iraq War: A systematic and meta-analysis review. *Psychol Health Med*. 2023 Mar;28(3):812-8. doi:10.1080/13548506.2021.1981408.
18. Nilaweera D, Phyto AZZ, Teshale AB, Htun HL, Wrigglesworth J, Gurvich C, et al. Lifetime posttraumatic stress disorder as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2023 Apr 10;23(1):229. doi: 10.1186/s12888-023-04716-w.
19. Hoerster KD, Campbell S, Dolan M, Stappenbeck CA, Yard S, Simpson T, et al. PTSD is associated with poor health behavior and greater Body Mass Index through depression, increasing cardiovascular disease and diabetes risk among U.S. veterans. *Prev Med Rep*. 2019 Jun 28;15:100930. doi: 10.1016/j.pmedr.2019.100930.
20. Ahmadi N, Hajsadeghi F, Nabavi V, Olango G, Molla M, Budoff M, et al. The long-term clinical outcome of posttraumatic stress disorder with impaired coronary distensibility. *Psychosom Med*. 2018 Apr;80(3):294-300. doi: 10.1097/PSY.0000000000000565.
21. Kirkpatrick HA, Heller GM. Post-traumatic stress disorder: theory and treatment update. *Int J Psychiatry Med*. 2014 Jul 9;47(4):337-46. doi:10.2190/PM.47.4.h.
22. Bryant-Genevier J, Rao CY, Lopes-Cardozo B, Kone A, Rose C, Thomas I, et al. Symptoms of depression, anxiety, post-traumatic stress disorder, and suicidal ideation among state, tribal, local, and territorial public health workers during the COVID-19 pandemic-United States, March-April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jul 2;70(26):947-52. doi: 10.15585/mmwr.mm7026e1.
23. Benchuk V, Trofymovych V. Evolution moods of Donetsk residents on the temporally occupied territory. *East Eur Hist Bull*. 2022 Jun 27;23:171-80. doi: 10.24919/2519-058X.23.258962.
24. Serhiyenko V, Holzmann K, Holota S, Derkach Z, Nersisyan A, Melnyk S, et al. An exploratory study of physiological and biochemical parameters to identify simple, robust, and relevant biomarkers for therapeutic interventions for PTSD: study rationale, key elements of design and a context of war in Ukraine. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2022 Aug 17;69(2):1-12. doi: 10.25040/ntsh2022.02.14.
25. Vallejo-Martín M, Sánchez Sancha A, Canto JM. Refugee women with a history of trauma: gender vulnerability in relation to post-traumatic stress disorder. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 30;18(9):4806. doi: 10.3390/ijerph18094806.
26. Hoppen TH, Priebe S, Vetter I, Morina N. Global burden of post-traumatic stress disorder and major depression in countries affected by war between 1989 and 2019: a systematic review

- and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2021 Jul;6(7):e006303. doi:10.1136/bmjgh-2021-006303.
27. Bookwalter DB, Roenfeldt KA, LeardMann CA, Kong SY, Riddle MS, Rull RP. Posttraumatic stress disorder and risk of selected autoimmune diseases among US military personnel. *BMC Psychiatry*. 2020 Jan 15;20(1):23. doi: 10.1186/s12888-020-2432-9.
 28. Buta E, Masheb R, Georgiueva R, Bathulapalli H, Brandt CA, Goulet JL. Posttraumatic stress disorder diagnosis and gender are associated with accelerated weight gain trajectories in veterans during the post-deployment period. *Eat Behav*. 2018 Apr;29:8-13. doi: 10.1016/j.eatbeh.2018.01.002.
 29. Lihua M, Tao Z, Hongbin M, Hui W, Caihong J, Xiaolian J. Metabolic syndrome risk in relation to posttraumatic stress disorder among trauma-exposed civilians in Gansu Province, China. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(1):e18614. doi: 10.1097/MD.00000000000018614.
 30. Kibler JL, Ma M, Tursich M, Malcolm L, Llabre MM, Greenbarg R, et al. Cardiovascular risks in relation to posttraumatic stress severity among young trauma-exposed women. *J Affect Disord*. 2018 Dec 1;241:147-53. doi: 10.1016/j.jad.2018.08.007.
 31. Roberts AL, Agnew-Blais JC, Spiegelman D, Kubzansky LD, Mason SM, Galea S, et al. Posttraumatic stress disorder and incidence of type 2 diabetes mellitus in a sample of women: a 22-year longitudinal study. *JAMA Psychiatry*. 2015 Mar;72(3):203-10. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2632.
 32. Bartoli F, Crocamo C, Carrà G. Metabolic dysfunctions in people with post-traumatic stress disorder. *J Psychopathol*. 2020;26(1):85-91. doi: 10.36148/2284-0249-372.
 33. Wang Z, Caughron B, Young MRI. Posttraumatic stress disorder: An immunological disorder? *Front Psychiatry*. 2017 Nov 6;8:222. doi: 10.3389/fpsy.2017.00222.
 34. Rodriguez-Saldana J, editor. *The diabetes textbook: clinical principles, patient management and public health issues*. Second edition. Basel: Springer; 2023. 1189 p.
 35. Yaturu S. Prediabetes progression to diabetes among veterans with post traumatic stress disorder. *JDM*. 2022 Feb;12(1):28-34. 10.4236/jdm.2022.121004.
 36. Scherrer JE, Salas J, Norman SB, Schnurr PP, Chard KM, Tuerk P, et al. Association between clinically meaningful posttraumatic stress disorder improvement and risk of type 2 diabetes. *JAMA Psychiatry*. 2019 Nov 1;76(11):1159-66. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.2096.
 37. Bartoli F, Crocamo C, Alamia A, Amidani F, Paggi E, Pini E, et al. Posttraumatic stress disorder and risk of obesity: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2015 Oct;76(10):e1253-61. doi: 10.4088/JCP.14r09199.
 38. Aaseth J, Roer GE, Lien L, Bjørklund G. Is there a relationship between PTSD and complicated obesity? A review of the literature. *Biomed Pharmacother*. 2019 Sep;117:108834. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108834.
 39. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and Beyond. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan;42(1):254-70. doi:10.1038/npp.2016.146.
 40. Luckhoff HK, du Plessis S, Leigh van den H, Emsley R, Seedat S. Independent effects of posttraumatic stress disorder diagnosis and metabolic syndrome status on prefrontal cortical thickness and subcortical gray matter volumes. *Dialogues Clin Neurosci*. 2023 Dec;25(1):64-74. doi: 10.1088/19585969.2023.2237525.
 41. Wolf EJ, Sadeh N, Leritz EC, Logue MW, Stoop TB, McGlinchey R, et al. Post-traumatic stress disorder as a catalyst for the association between metabolic syndrome and reduced cortical thickness. *Biol Psychiatry* 2016 Sep;80:363-71. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.11.023.
 42. Green E, Fairchild JK, Kinoshita LM, Noda A, Yesavage J. Effects of posttraumatic stress disorder and metabolic syndrome on cognitive aging in veterans. *Gerontologist*. 2016 Feb;56(1):72-81. doi:10.1093/geront/gnv040.
 43. van den Berk-Clark C, Secrest S, Walls J, Hallberg E, Lustman PJ, Scheider FD, et al. Association between posttraumatic stress disorder and lack of exercise, poor diet, obesity, and co-occurring smoking: A systematic review and meta-analysis. *Health Psychol*. 2018 May;37(5):407-16. doi:10.1037/hea0000593.
 44. Yadav RL, Yadav PK, Yadav LK, Agrawal K, Sah SK, Islam MN. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration - a risk of CVD. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017 Feb 17;10:57-64. doi:10.2147/DMSO.S123935.
 45. Gafoor R, Booth HP, Gulliford MC. Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study. *BMJ*. 2018 May 23;361:k1951. doi:10.1136/bmj.k1951.
 46. Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Apr;73(4):143-53. doi:10.1111/pcn.12820.
 47. Lindqvist D, Dhabhar FS, Mellon SH, Yehuda R, Grenon SM, Flory JD, et al. Increased pro-inflammatory milieu in combat related PTSD – A new cohort replication study. *Brain Behav Immun*. 2017 Jan;59:260-4. doi:10.1016/j.bbi.2016.09.012.
 48. Maguire DG, Ruddock MW, Milanak ME, Moore T, Cobice D, Armour C. Sleep, a governor of morbidity in PTSD: A systematic review of biological markers in PTSD-related sleep disturbances. *Nat Sci Sleep*. 2020 Jul 31;12:545-62. doi: 10.2147/NSS.S260734.
 49. Van Drunen R, Eckel-Mahan K. Circadian rhythms of the hypothalamus: from function to physiology. *Clocks Sleep*. 2021 Feb 25;3(1):189-226. doi: 10.3390/clockssleep3010012.
 50. Nicolaidis NC, Charmandari E. Novel insights into the molecular mechanisms underlying generalized glucocorticoid resistance and hypersensitivity syndromes. *Hormones (Athens)*. 2017 Apr;16(2):124-38. doi:10.14310/horm.2002.1728.
 51. Somvanshi PR, Mellon SH, Flory JD, Abu-Amara D, Wolkowitz OM, Yehuda R, et al. PTSD Systems Biology Consortium. Mechanistic inferences on metabolic dysfunction in posttraumatic stress disorder from an integrated model and multiomic analysis: role of glucocorticoid receptor sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019 Nov 1;317(5):E879-98. doi: 10.1152/ajpendo.00065.2019.
 52. Lee RA, Harris CA, Wang JC. Glucocorticoid receptor and adipocyte biology. *Nucl Receptor Res*. 2018 Sep 28;5:101373. doi:10.32527/2018/101373.
 53. Dunlop BW, Wong A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Mar 8;89:361-79. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.10.010.
 54. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jun;69(Suppl 1):S4-9. doi:10.1093/gerona/glu057.
 55. Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, Quevedo J, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry*. 2015 Nov;2(11):1002-12. doi:10.1016/S2215-0366(15)00309-0.
 56. Mellon SH, Bersani FS, Lindqvist D, Hammamieh R, Donohue D, Dean K, et al. Metabolomic analysis of male combat veterans with post traumatic stress disorder. *PLoS One*. 2019 Mar 14;14(3):e0213839. doi:10.1371/journal.pone.0213839.
 57. Preston G, Kirdar F, Kozicz T. The role of suboptimal mitochondrial function in vulnerability to post-traumatic stress disorder. *J Inherit Metab Dis*. 2018 Jul;41(4):585-96. doi:10.1007/s10545-018-0168-1.
 58. Doan SN, Patel SK, Xie B, Nelson RA, Yee LD. Disrupting the mood and obesity cycle: the potential role of metformin. *Obesities*. 2023 Feb 27;3(1):59-75. doi.org/10.3390/obesities3010006.
 59. Farr OM, Ko BJ, Joung KE, Zaichenko L, Usher N, Tsoukas M, et al. Posttraumatic stress disorder, alone or additively with early life adversity, is associated with obesity and cardiometabolic risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 May;25(5):479-88. doi: 10.1016/j.numecd.2015.01.007.
 60. McEwen BS, Karatsoreos IN. Sleep deprivation and circadian disruption: stress, allostasis, and allostatic Load. *Sleep Med Clin*. 2015 Mar;10(1):1-10. doi: 10.1016/j.jsmc.2014.11.007.
 61. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Jun;13(6):338-51. doi: 10.1038/nrendo.2016.222.

Огляди

62. Martelli D, Brooks VL. Leptin Increases: Physiological roles in the control of sympathetic nerve activity, energy balance, and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 31;24(3):2684. doi:10.3390/ijms24032684.
63. Kettner NM, Mayo SA, Hua J, Lee C, Moore DD, Fu L. Circadian dysfunction induces leptin resistance in mice. *Cell Metab.* 2015 Sep 1;22(3):448-59. doi: 10.1016/j.cmet.2015.06.005.
64. Partsernyak AS, Polyakova VO, Trufanov AG, Medvedev DS, Trotsyuk DV, Markin K, et al. Melatonin: manager of psychosomatic and metabolic disorders in polymorbid cardiovascular pathology. *Front Neurosci.* 2022 Sep 28;16:989497. doi: 10.3389/fnins.2022.989497.
65. Civelek E, Ozturk Civelek D, Akyel YK, Kaleli Durman D, Okyar A. Circadian dysfunction in adipose tissue: chronotherapy in metabolic diseases. *Biology (Basel).* 2023 Aug 2;12(8):1077. doi: 10.3390/biology12081077.
66. Besharse JC, McMahon DG. The retina and other light-sensitive ocular clocks. *J Biol Rhythms.* 2016 Jun;31(3):223-43. doi: 10.1177/0748730416642657.
67. Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Y, Bao W, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2015 Mar;38(3):529-37. doi:10.2337/dc14-2073.
68. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism.* 2018 Jul;84:11-27. doi:10.1016/j.metabol.2017.11.017.
69. Allada R, Bass J. Circadian mechanisms in medicine. *N Engl J Med.* 2021 Feb 11;384(6):550-61. doi: 10.1056/NEJMr1802337.
70. Ge F, Yuan M, Li Y, Zhang W. Posttraumatic stress disorder and alterations in resting heart rate variability: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Investig.* 2020 Jan;17(1):9-20. doi: 10.30773/pi.2019.0112.
71. Cheng ZJ, Wang R, Chen QH. Autonomic regulation of the cardiovascular system: diseases, treatments, and novel approaches. *Neurosci Bull.* 2019 Feb;35(1):1-3. doi: 10.1007/s12264-019-00337-0.
72. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health.* 2017 Sep 28;5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
73. Murison R. The neurobiology of stress. In: al'Absi M, Flaten MA (eds.). *The neuroscience of pain, stress, and emotion: psychological and clinical implications.* Chapter 2. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2016. p. 29-49. doi: 10.1016/B978-0-12-800538-5.00002-9.
74. Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research – recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. *Front Psychol.* 2017 Feb 20;8:213. doi:10.3389/fpsyg.2017.00213.
75. Schneider M, Scherdtfefer A. Autonomic dysfunction in posttraumatic stress disorder indexed by heart rate variability: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2020 Sep;50(12):1937-48. doi: 10.1017/S003329172000207X.
76. McCraty R, Shaffer F. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Glob Adv Health Med.* 2015 Jan;4(1):46-61. doi: 10.7453/gahmj.2014.073.
77. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. *Front Cardiovasc Med.* 2018 Sep 28;5:135. doi: 10.3389/fcvm.2018.00135.
78. Jarczok MN, Buckley T, Balint EM. Commentary on «Heart rate variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies». *Biol Res Nurs.* 2020 Jul;22(3):418-20. doi: 10.1177/1099800420909420.
79. Woodward SH. Autonomic regulation during sleep in PTSD. *Neurobiol Stress.* 2022 Sep 6;21:100483. doi: 10.1016/j.ynstr.2022.100483.
80. Waseem R, Hussein MIH, Salih TSM, Ahmed SMG. Pharmacology of the autonomic nervous system. In: Hernández-Aguilar M.E., Aranda-Abreu G.E. (eds.). *Topics in autonomic nervous system.* Chapter 2. London: IntechOpen; 2023. p.22-40. doi: 10.5772/intechopen.113006.
81. Minassian A, Maihofer AX, Baker DG, Nievergelt CM, Geyer MA, Risbrough VB, et al. Association of predeployment heart rate variability with risk of postdeployment posttraumatic stress disorder in active-duty marines. *JAMA Psychiatry.* 2015 Oct;72(10):979-86. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0922.
82. Dennis PA, Dedert EA, Van Voorhees EE, Watkins LL, Hayano J, Calhoun PS, et al. Examining the crux of autonomic dysfunction in posttraumatic stress disorder: whether chronic or situational distress underlies elevated heart rate and attenuated heart rate variability. *Psychosom Med.* 2016 Sep;78(7):805-9. doi: 10.1097/PSY.0000000000000326.
83. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Pathophysiological and clinical aspects of the circadian rhythm of arterial stiffness in diabetes mellitus: A minireview. *Endocr Regul.* 2022 Oct 20;56(4):284-94. doi: 10.2478/enr-2022-0031.
84. Ernst G. Heart-rate variability-more than heart beats? *Front Public Health.* 2017 Sep 11;5:240. doi:10.3389/fpubh.2017.00240.
85. Ziegler D, Porta M, Papanas N, Mota M, Jermendy G, Beltramo E, et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr Diabetes Rev.* 2022 Apr 6;18(4):e250821195830. doi:10.2174/1871527320666210825112240.
86. Ho YWB, Bressington D, Tsang MY, Pang HH, Li Y, Wong WK. Can heart rate variability be a bio-index of hope? A pilot study. *Front Psychiatry.* 2023 Mar 21;14:1119925. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1119925.
87. Draghici AE, Taylor JA. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. *J Physiol Anthropol.* 2016 Sep 28;35(1):22. doi: 10.1186/s40101-016-0113-7.
88. Campbell AA, Wisco BE, Silvia PJ, Gay NG. Resting respiratory sinus arrhythmia and posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Biol Psychol.* 2019 May;144:125-35. doi: 10.1016/j.biopsycho.2019.02.005.
89. Zeng J, Meng J, Wang C, Leng W, Zhong X, Gong A, et al. High vagally mediated resting-state heart rate variability is associated with superior working memory function. *Front Neurosci.* 2023 Feb 20;17:1119405. doi: 10.3389/fnins.2023.1119405.
90. Kobayashi I, Lavela J, Mellman TA. Nocturnal autonomic balance and sleep in PTSD and resilience. *J Trauma Stress.* 2014 Dec;27(6):712-6. doi: 10.1002/jts.21973.
91. Serhiyenko V, Serhiyenko A, Segin V, Serhiyenko L. Association of arterial stiffness, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, insulin resistance, and left ventricular diastolic dysfunction with diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Vessel Plus.* 2022 Feb 17;6:11. doi: 10.20517/2574-1209.2021.83.
92. Inslicht SS, Rao MN, Richards A, O'Donovan A, Gibson CJ, Baum T, et al. Sleep and hypothalamic pituitary adrenal axis responses to metyrapone in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2018 Feb;88:136-43. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.12.002.
93. Burg MM, Soufer R. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep.* 2016 Oct;18(10):94. doi: 10.1007/s11886-016-0770-5.
94. Muscatell KA, Dedovic K, Slavich GM, Jarcho MR, Breen EC, Bower JE, et al. Greater amygdala activity and dorsomedial prefrontal-amygdala coupling are associated with enhanced inflammatory responses to stress. *Brain Behav Immun.* 2015 Jan;43:46-53. doi:10.1016/j.bbi.2014.06.201.
95. Sakaki M, Yoo HJ, Nga L, Lee TH, Thayer JF, Mather M. Heart rate variability is associated with amygdala functional connectivity with MPFC across younger and older adults. *Neuroimage.* 2016 Oct 1;139:44-52. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.05.076.
96. Soder HE, Wardle MC, Schmitz JM, Lane SD, Green C, Vujanovic AA. Baseline resting heart rate variability predicts post-traumatic stress disorder treatment outcomes in adults with co-occurring substance use disorders and post-traumatic stress. *Psychophysiology.* 2019 Aug;56(8):e13377. doi: 10.1111/psyp.13377.
97. Williams DP, Cash C, Rankin C, Bernardi A, Koenig J, Thayer JF. Resting heart rate variability predicts self-reported difficulties in emotion regulation: a focus on different facets of emotion regulation. *Front Psychol.* 2015 Mar 10;6:261. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00261.
98. Solinsky R, Vivodtzev I, Hamner JW, Taylor JA. The effect of heart rate variability on blood pressure is augmented in spinal cord injury and is unaltered by exercise training. *Clin Auton Res.* 2021 Apr;31(2):293-301. doi:10.1007/s10286-020-00677-2.

99. Buker DB, Oyarce CC, Plaza RS. Effects of spinal cord injury in heart rate variability after acute and chronic exercise: A systematic review. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2018 Spring;24(2):167-76. doi: 10.1310/sci17-00028.
100. Maqsood R, Khattab A, Bennett AN, Boos CJ. Association between non-acute traumatic injury (TI) and heart rate variability (HRV) in adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023 Jan 23;18(1):e0280718. doi: 10.1371/journal.pone.0280718.
101. Bennett AN, Dyball DM, Boos CJ, Fear NT, Schofield S, Bull AMJ, et al.; ADVANCE study. Study protocol for a prospective, longitudinal cohort study investigating the medical and psychosocial outcomes of UK combat casualties from the Afghanistan war: the ADVANCE Study. *BMJ Open.* 2020 Oct 30;10(10):e037850. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037850.
102. Florez-Perdomo WA, García-Ballestas E, Moscote-Salazar LR, Konar SK, Raj S, Chouksey P, et al. Heart rate variability as a predictor of mortality in traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2021 Apr;148:80-9. doi:10.1016/j.wneu.2020.12.132.
103. Rombold-Bruehl F, Otte C, Renneberg B, Schmied A, Zimmermann-Viehoff F, Wingenfeld K, et al. Lower heart rate variability at baseline is associated with more consecutive intrusive memories in an experimental distressing film paradigm. *World J Biol Psychiatry.* 2019 Oct;20(8):662-7. doi: 10.1080/15622975.2017.1372628.
104. Al Jowfi GI, Ahmed ZT, Reijnders RA, de Nijs L, Eijssen LMT. To predict, prevent, and manage post-traumatic stress disorder (PTSD): A review of pathophysiology, treatment, and biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 9;24(6):5238. doi: 10.3390/ijms24065238.
105. Vaccarino V, Goldberg J, Rooks C, Shah AJ, Veledar E, Faber TL, et al. Post-traumatic stress disorder and incidence of coronary heart disease: a twin study. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Sep 10;62(11):970-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.085.
106. Voorendonk EM, Sanches SA, Tollenaar MS, Hoogendoorn EA, de Jongh A, van Minnen A. Adding physical activity to intensive trauma-focused treatment for post-traumatic stress disorder: results of a randomized controlled trial. *Front Psychol.* 2023 Jul 20;14:1215250. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1215250.

Список скорочень

АГ – артеріальна гіпертензія
ВНС – вегетативна нервова система
ВРС – варіативність ритму серця
ГПВ – гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова вісь
ГР – глюкокортикоїдні рецептори
ДСА – дихальна синусова аритмія
ІЛ – інтерлейкін
ІР – інсулінова резистентність
МС – метаболічний синдром
ПНС – парасимпатична нервова система
ПТСР – посттравматичний стресовий розлад
СНС – симпатична нервова система
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ТХ – травматична хвороба
ФНП-α – фактор некрозу пухлини-α
ХЗНІ – хронічне запалення низької інтенсивності
ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу
ЦНС – центральна нервова система
ЧСС – частота скорочень серця
СІ – довірчий інтервал
HF – високочастотна компонента спектра ВРС
LF – низькочастотна компонента спектра ВРС
OR – відношення шансів
RMSSD – корінь квадратний з суми різниць послідовного ряду кардіоінтервалів

Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and the autonomic nervous system

V.A. Serhiyenko, V.B. Sehin, L.M. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Danylo Halatsky Lviv National Medical University

Abstract. The pathophysiological features of the relationship between post-traumatic stress disorder (PTSD) and metabolic syndrome (MetS) remain an active area of research. Exposure to traumatic life events has serious negative consequences for functioning physiological systems, including the endocrine and autonomic nervous systems (ANS). Dysregulation of the ANS may be associated with pathophysiological and psychological features of PTSD. In particular, the ANS dysfunction is observed in various psychological disorders, including PTSD. Recently, considerable attention has been paid to searching and elucidating the features of the relationship between metabolic dysfunctions and mental disorders, in particular PTSD, which may constitute a risk group for MetS. PTSD and MetS may have similar underlying biological mechanisms. It is likely that changes in the inflammatory and neuroendocrine systems are associated with PTSD. However, it is unclear whether these links are causal. In addition, the biological and behavioral mechanisms underlying these associations are not well understood. A plausible hypothesis is that dysfunctional individual adaptation to stress may increase vulnerability to metabolic dysfunctions, which, in turn, may contribute to the emergence of psychopathological changes in the post-traumatic period. The approach to PTSD and MetS as systemic conditions involving dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, chronic low-grade inflammation, insulin resistance, the sympatho-adrenal system, other metabolic disorders, and changes in the ANS, is also significant a psychological burden, that has important consequences in terms of medical problems and disease prognosis. Further research is needed to test new diagnostic methods targeting the neuroendocrine and immune-metabolic systems. This review aims to discuss the meaning and features of PTSD and MetS. Particular attention is paid to describing the current evidence from epidemiological, experimental, and clinical trials and their relationships. The issues of common pathogenetic links of PTSD and MetS are considered, in particular, the significance of dysfunctional disorders of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, chronic low-grade inflammation, insulin resistance, sympatho-adrenal system and ANS.

Keywords: post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, autonomic nervous system.

Для цитування: Сергієнко ВО, Сергін ВБ, Сергієнко ЛМ, Сергієнко ОО. Посттравматичний стресовий розлад, метаболічний синдром і вегетативна нервова система. *Ендокринологія.* 2023;28(4):377-392. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.377.

Огляди

Адрес для листування: Сергієнко Вікторія Олександрівна, serhiyenkov@gmail.com; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів 79010, Україна.

Відомості про авторів: Сергієнко Вікторія Олександрівна, д-р мед. наук, професор кафедри ендокринології, проректор з наукової роботи, ORCID: 0000-0002-6414-0956; Сегін Володимир Богданович, аспірант кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0002-8046-8011; Сергієнко Людмила Михайлівна, канд. біол. наук, доцент кафедри медичної біології та генетики, ORCID: 0000-0001-9873-9847; Сергієнко Олександр Олександрович, д-р мед. наук, професор кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0001-7519-2279.

Особистий внесок: Сергієнко В.О. – вивчення літератури, аналіз літературних джерел і написання тексту; Сегін В.Б. – вивчення літератури, аналіз літературних джерел і написання тексту; Сергієнко Л.М. – вивчення літератури і написання тексту; Сергієнко О.О. – аналіз літературних джерел, написання та редагування тексту.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування МОН України за планом науково-дослідної роботи «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (№ держреєстрації 0120U002142).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 12.11.2023 р.; перероблена 18.11.2023 р.; прийнята до друку 28.11.2023 р.; надрукована 30.12.2023 р.

For citation: Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and the

autonomic nervous system. *Endokrynologia*. 2023;28(4): 377-392. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.377.

Correspondence address: Serhiyenko Victoria Olexandrivna, serhiyenkov@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarka Str., 69, Lviv 79010, Ukraine.

Information about the authors: Serhiyenko Victoria Alexandrivna, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, ORCID: 0000-0002-6414-0956; Sehin Volodymyr Bogdanivich, PhD-student at the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-8046-8011; Serhiyenko Ludmila Mykhaylivna, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor of the Department of Medical Biology and Genetics, ORCID: 0000-0001-9873-9847; Serhiyenko Alexandr Alekseevich, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-7519-2279.

Personal contribution: Serhiyenko V.A. study of literature on the topic, analysis of literary sources and writing a text; Sehin V.B. study of literature on the topic, analysis of literary sources and writing a text; Serhiyenko L.M. analysis of literary sources and writing a text; Serhiyenko O.O. analysis of literature sources and text editing.

Funding: the article was prepared within the budgetary funding of the Ministry of Education and Science of Ukraine under the plan of research work «Features of pathogenesis, diagnosis and treatment of cardiovascular, digestive, endocrine and respiratory system diseases in clinic and experiment» of the Department of Endocrinology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (state registration number 0120U002142).

Declaration of ethics: the authors declare no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received November 12, 2023; revised November 18, 2023; accepted November 28, 2023; published December 30, 2023.