

SECTION 2. ENDOCRINOLOGY

DOI: 10.46299/ISG.2024.MONO.MED.1.2.1

2.1 Вегетативна нервова система, метаболічний синдром і посттравматичний стресовий розлад

Метаболічний синдром (МС) є кластером факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, зокрема абдомінального ожиріння, високого рівня тригліцеридів, глюкози, АТ і низького вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності [61]. 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 [62].

Внутрішній біологічний годинник людини тісно і двонаправлено пов'язаний із 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 і уразливості [63, 64]. Поєднання декількох 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 і обміну речовин [65].

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) становить значну частку структури поліморбідності й часто вимагає призначення декількох груп лікарських засобів, що, в свою чергу, збільшує ризик побічних ефектів і неефективності терапії [66]. У осіб з ПТСР більш поширений є МС та його складові компоненти. Зокрема, МС у пацієнтів з ПТСР, порівняно з контрольною групою, відповідною за віком і статтю, діагностується майже вдвічі частіше [62]. Одночасно повідомляється, що в учасників бойових дій частіше розвивається

ожиріння, МС і ПТСР [67]. Крім того, спалах COVID-19 внаслідок стресу сприяв розвитку ПТСР у 6,0-53,8% населення планети [68].

Психологічний стрес викликає патофізіологічні зміни в центральній та периферичній нервовій, імунній, ендокринній та серцево-судинній системах [69]. Зокрема, ПТСР підвищує ризик ССЗ в 1-3 рази, а також тісно пов'язаний з підвищеним ризиком серцево-судинних подій (гострим коронарним синдромом та інсультом), хронічною серцевою недостатністю та передчасною смертю [68, 70, 71]. ПТСР збільшує ризик ХКС на 61%; небезпеку інсульту, спричиненого гострим коронарним синдромом, у 2,37 рази [72, 73]. Розвиток коморбідних захворювань, зокрема ПТСР та ССЗ, значно підвищує ризик смерті [69, 74]. Патофізіологічні зміни при ССЗ супроводжуються зростанням тривожно-подібної поведінки та когнітивних порушень. Більше того, ССЗ позитивно корелюють з лейкоенцефалопатією та когнітивними порушеннями [68, 71, 72].

В останні роки медична модель ПТСР змінилася з простої біомедичної на медичну біопсихосоціальну модель. В умовах зростання смертності пацієнтів з коморбідністю ПТСР та МС, значення надається медичній концепції “двох сердець”, що зумовлює необхідність посилення уваги до високої частоти коморбідності [69].

Проблема МС у пацієнтів з ПТСР викликає все більшу зацікавленість, що зумовлено підвищеною вразливістю до метаболічних порушень при різних психічних розладах [75]. Однак, більшість досліджень були проведені серед ветеранів-учасників бойових дій, а інформації, отриманої серед цивільних громадян, значно менше. Результати ряду мета-аналізів свідчать про значний зв'язок МС, ожиріння та ПТСР [76]. 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%) [62]. МС і ПТСР часто мають спільні нейробіологічні та клінічні ознаки [77]. Цей збіг можна частково пояснити спільними патогенетичними механізмами, характерними для

обох станів, які залучені до розвитку несприятливих серцево-судинних подій, пов'язаних з МС та ПТСР [78]. Однак, зовнішні чинники, зокрема, вплив навколишнього середовища, здатні модулювати ефекти біологічних факторів на вираженість МС і ПТСР, що сприяє гетерогенній клінічній картині [79]. Зокрема, ступінь виразності клінічної симптоматики МС у ветеранів армії та морської піхоти США, які брали участь у війнах, не передбачав розвиток симптомів ПТСР у подальшому. У той же час, ступінь важкості ПТСР корелює із збільшенням тяжкості МС [76, 80].

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, у свою чергу, асоціюється зі зменшенням товщини кори головного мозку [80]. Крім того, ветерани-учасники бойових дій з коморбідним МС, незалежно від статусу ПТСР, виявляють незадовільні результати при вирішенні завдань, пов'язаних з виконавчою функцією і миттєвою вербальною пам'яттю [81].

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 [82]. З іншого боку, дотримання дієтичних рекомендацій, збільшення фізичної активності зменшують частоту виникнення ЦД 2-го типу при ПТСР [83];

- “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 дисліпопротейнемія при ПТСР [84];

• 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 [76].

Таким чином, МС може бути наслідком індивідуальної нейроендокринної адаптації до хронічного стресу [76]. 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 [78]. Порушення, пов’язані з нейроендокринною системою та системним хронічним запаленням низької інтенсивності (ХЗНІ) при ПТСР, схожі на ті, що виникають при МС, ожирінні та ЦД 2-го типу [78]. 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 у пацієнтів з ПТСР [76, 85, 86].

Патофізіологічні особливості взаємозв’язів між посттравматичним стресовим розладом і метаболічним синдромом

Патофізіологічні особливості взаємозв’язків між ПТСР і МС залишаються активною галуззю досліджень, яка на сьогоднішній день зосереджена, в основному, на вивченні стану гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі (ГГАВ), системного ХЗНІ та порушення імунної регуляції, інсулінової резистентності (ІР), симпато-адреналової системи та вегетативної нервової системи (ВНС) [87, 88].

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 ГГАВ, функціональні зміни якої пов’язані з такими станами/захворюваннями, як депресія, тривога та ПТСР [89]. 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 ГГAB зумовлюється кортизол-опосередкованим негативним зворотнім зв'язком між передньою часткою гіпофіза, паравентрикулярним ядром і гіпокампом, що призводить до гальмування вивільнення кортиколіберину, аргінін вазопресину і кортикотропіну [90].

Глюкокортикоїди організовують діяльність декількох 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 з ГГAB. 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 [91]. Крім того, підкреслюється важливість зв'язку між генетичними поліморфізмами гена ГР з метаболічними порушеннями та ПТСР [92].

Дизрегуляція ГГAB сприяє накопиченню вісцерального жиру, що провокує системне запалення, опосередковане підвищеною секрецією адипокінів, здатних викликати дисбаланс системи стресових/антистресових гормонів (кортизолу, дегідроепіандростерону). Це хибне коло може стати поштовхом до розвитку МС [93]. Вплив травми, ймовірно, є поштовхом до розвитку нейроендокринних реакцій та довготривалих змін в регуляції ГГAB [78]. Зокрема, повідомляється, що порушення функцій симпатичної і адренергічної нервової систем, що впливають на вивільнення гормонів через ГГAB, здатні відігравати певну роль у метаболічних дисфункціях у осіб з ПТСР. Крім того, стимуляція кортизолу може

сприяти змінам біомаркерів запалення, зокрема С-реактивного білка, а також розвитку центрального ожиріння та МС [77].

Однак результати ряду досліджень неоднозначно підтверджують цю гіпотезу, демонструючи зниження або відсутність змін рівня кортизолу в осіб з ПТСР. Зокрема, об'єднані дані 37 випробувань, що включали 828 осіб з ПТСР і 800 із релевантних контрольних груп, не виявили жодних відмінностей у рівнях кортизолу в плазмі/сироватці крові при ПТСР [76]. Висловлено припущення, що гіпоактивність ГГAB 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) [86]. Крім того, зменшення рівня кортизолу може сприяти адаптації ГГAB до підвищення чутливості ГР у гіпофізі [94].

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 військовослужбовців показало, що низька експресія мРНК FKBP5 перед розгортанням військових подій є прогностичною ознакою розвитку ПТСР [89]. Це, ймовірно, свідчить, що гальмування стресової відповіді ГГAB може сприяти патофізіологічним змінам і розвитку ПТСР.

Існує достатня кількість доказів, що підтверджують причетність прозапальних шляхів до розвитку нейрозапалення і безпосереднього ураження нервової тканини. Тим не менш, все більше дослідників припускає, що нейрогліальні клітини виступають у якості сполучної ланки між оксидантним стресом і нейрозапальними процесами. Зокрема, оксидантне пошкодження глії сприяє надмірній продукції прозапальних цитокінів, які, у свою чергу, впливають на рецептори мембран нервових клітин і таким чином активують прозапальні шляхи, викликаючи нейрозапалення [95].

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 протеїнкіназами, що активуються мітогенами [78]. Фактор некрозу пухлини (ФНП- α) також сприяє експресії молекул адгезії клітин, які здатні зменшувати швидкість перфузії крові і таким чином пригнічувати нейротрофічну підтримку [96]. Отже, активація запального каскаду, посилення активності прозапальних цитокінів і дизрегуляція 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 [97].

Результати мета аналізу продемонстрували, що у осіб з ПТСР підвищується рівень деяких запальних цитокінів. Зокрема, рівні ІЛ-6, ІЛ-1 β та інтерферону- γ у пацієнтів з ПТСР були вищими, ніж у здорових. Крім того, у хворих з 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 [75, 98].

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 в зоні бойових дій. Зокрема, кожне 10-кратне зростання концентрації С-реактивного білка було пов'язане зі збільшенням ризику виникнення ПТСР [76]. Висновки мета-аналізу, 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 [75]. Результати іншого мета-регресійного 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 з можливих механізмів, які лежать в основі ризику розвитку ПТСР [76]. Висновки мета-аналізу стану проблеми ХЗНІ при ПТСР свідчать про підвищення прозапального ІЛ-6, ІЛ-1 β , ФНП- α та інтерферону- γ [98]. Отримані результати підтверджуються експериментально. Зокрема, встановлено, що моделювання ПТСР у щурів лінії Sprague-Dawley супроводжується активацією ряду показників запалення і оксидантним стресом в периферичному кровообігу, надниркових залозах і тканинах структур ЦНС [74]. Крім того, підвищена частота ССЗ, МС, ЦД 2-го типу, синдрому хронічної втоми у хворих з ПТСР (станів, при яких спостерігається дизрегуляція процесів запалення), додатково свідчить на користь гіпотези значення активації процесів ХЗНІ в патогенезі ПТСР [89].

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

Продемонстровано зв'язок між ПТСР, ІР, ХЗНІ, зниженням кількості копій мітохондріальної ДНК і пригніченням метилювання гена ГР [88, 92]. Результати експериментальних і клінічних випробувань свідчать про зв'язок між запаленням і МС [99]. Аналіз метаболоміки виявив метаболічні зміни, що узгоджуються з дизрегуляцією функціонування мітохондрій при ПТСР [100]. Варіанти мітохондріальних генів і порушення регуляції пов'язаних з ними функцій були виявлені в тканинах мозку пацієнтів з ПТСР (аутопсійний матеріал) [92].

ІР, одна з важливих складових МС, може бути однією із провідних ланок патофізіологічних механізмів у зв'язках між ПТСР та МС. Зокрема,

продемонстровано, що ІР асоціюється з ПТСР у ветеранів-учасників бойових дій молодого віку [101]. Повідомляється, що збільшення вираженості симптомів ПТСР у змішаній гендерній групі цивільних осіб літнього віку передбачало помірне зниження чутливості до інсуліну [102]. Результати мета аналізу демонструють зв'язок між депресивними симптомами або загальним дистресом, МС і ЦД2. У хворих з 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 [101].

Хронодеструкція сну, тривога і депресивні розлади, а також розлади харчування є частиною патогенезу ІР, ожиріння, МС і ЦД 2-го типу [101]. Дефіцит сну, у поєднанні зі зміною циркадних ритмів, взаємопов'язаний зі зниженням швидкості обміну речовин у спокої і збільшенням постпрандіальної глікемії [103]. Крім того, порушення якості сну негативно впливає на циркадний ритм метаболічних модифікаторів [104]. Зокрема, спостерігається зниження рівня лептину, в той же час, експресія греліну збільшується, що, у свою чергу, сприяє відчуттю голоду, незважаючи на меншу потребу в енергії для відпочинку [105]. Важливо, що тяжкість цих змін пов'язана з ожирінням і МС, а резистентність до лептину відіграє важливу роль у ІР, ожирінні, МС і ЦД 2-го типу [106, 107].

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 з метою дотримання оптимального контролю енергетичного гомеостазу [108].

Циркадний осцилятор, розташований у супрахіазматичному ядрі гіпоталамуса, контролює циркадні ритми рухової активності організму та секрецію гормонів, зокрема мелатоніну та інсуліну [109]. Внаслідок хронодеструкції сну знижується секреція мелатоніну, який залучений до патогенезу ожиріння, МС та ЦД 2-го типу [110]. Мелатонін регулює циркадні біоритми, а також впливає на інсулін-індуковану експресію лептину, ліполіз, ліпогенез і диференціювання адипоцитів. В 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 [78]. 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, вуглеводний і жировий обміни, стан мікроциркуляторного русла, АТ і розвиток системного ХЗНІ [111, 112].

Центральна ланка циркадної системи шляхом проекції 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 [90]. У пацієнтів з ПТСР спостерігаються порушення діяльності ВНС у вигляді гіперактивності, гіперреактивності на занепокоєння, підвищеного базального ритму серця, симпатовагального дисбалансу вдень і вночі, підвищеної реакції ВНС на травматичні подразники, збільшення рівня норадреналіну, порушень ритмічності сну та пробудження, зниження варіативності ритму серця (ВРС) [63]. Отже, хронічна нейроавтономна дизрегуляція при ПТСР, пов'язана з порушенням хронодинаміки, може бути відповідальною за вищий ризик ССЗ, що спостерігається при цьому розладі [113].

Серцево-судинна система, травний тракт, дихальна система і регуляція метаболізму контролюються і регулюються ВНС [114]. Симпатична нервова

система (СНС) і парасимпатична нервова системи (ПСНС) впливають на показники стандартного відхилення сусідніх RR-інтервалів, що відображають загальну гнучкість ВНС [115]. Активація СНС може підвищувати працездатність організму під час зростання активності або стресу, про що свідчить підвищення АТ, частоти скорочень серця (ЧСС) і дихання [116]. ПСНС відповідає за зберігання та накопичення енергії в періоди відпочинку або відновлення. Активація ПСНС сприяє сповільненню ЧСС і зниженню АТ [117]. Збалансована взаємодія обох ланок ВНС забезпечує адаптивне пристосування людини до мінливого середовища [118].

Висока функціональна активність ВРС є ознакою адекватної адаптивності серцево-судинної системи, що дозволяє організму пристосовуватися до внутрішніх і зовнішніх подразників [119, 120]. Одночасно, надмірна активація СНС та зниження ПСНС здатні сприяти пригніченню ВРС. Відомо, що низький рівень ВРС є фактором ризику ССЗ [121]. Таким чином, зниження ВРС може підвищувати ризик розвитку коморбідних ССЗ у пацієнтів з ПТСР. Повідомляється, що ВНС належить важливе значення у виникненні та прогресуванні ПТСР [122]. Вважається, що СНС забезпечує найбільш швидку відповідь на стресовий фактор через симпатoadреналовий 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 з ПТСР супроводжується підвищенням рівня катехоламінів (адреналіну і норадреналіну) і зниженням вмісту ацетилхоліну [123].

Порушення регуляції ВНС спостерігаються при різних психічних розладах, в тому числі, ПТСР [124]. Зміни збудження та реактивності у пацієнтів з ПТСР свідчать про порушення стану ВНС. Повідомляється, що у пацієнтів з ПТСР спостерігається збільшення рівня дофаміну і норадреналіну, що може сприяти змінам активності ВНС. Крім того, продемонстровано, що у хворих з 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 у пацієнтів з ПТСР на життєві та стресові ситуації [125].

ВРС – це неінвазивний, а також простий для моніторингу метод оцінки функціонального стану ВНС [126]. ВРС переважно контролюється ВНС і виступає індикатором вегетативної активності [115]. Баланс між симпатичною та парасимпатичною гілками ВНС має важливе значення для гомеостазу та загального фізіологічного і психологічного балансу [127]. Висока ВРС, як правило, відображає симпатовагальний баланс або добре обумовлену адаптивність ВНС, тоді як низька ВРС є ознакою дефіциту та патофізіологічної регуляції ВНС [126, 128]. Докази свідчать про те, що у людей з високим рівнем ВРС у стані спокою, спостерігаються вищі показники результатів аналізу психометричних шкал життєстійкості [129].

Продемонстровано, що у хворих з ПТСР спостерігається зниження потужності високочастотної (HF)-компоненти спектра ВРС і кореня квадратного з суми різниць послідовного ряду кардіоінтервалів (RMSSD), причому зменшення показників RMSSD було більш стійким. Крім того, повідомляється, що ПТСР асоціюється з порушеннями стану парасимпатичного контролю міокарда, що зазвичай торкається HF-компоненти [127]. RMSSD відображає загальний ступінь активності ВНС. Значно знижений RMSSD в осіб з ПТСР також може бути наслідком зниження функції ПНС внаслідок травматичних подій [130]. Результати ряду мета аналізів свідчать, що функціональний стан ВРС у пацієнтів з ПТСР пригнічений [118, 131]. RMSSD, високочастотна (HF)-компонента спектра ВРС і парасимпатична (вагусна) активність взаємопов'язані [132]. Мета аналіз з використанням моделі випадкових ефектів продемонстрував, що у хворих з ПТСР 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 ПЧНС. Отже, як вважають автори, ПТСР пов'язаний з дисфункцією ВНС [118]. Однак, жоден із параметрів ВРС не виявився патогномонічним показовим для ПТСР. Швидше за все, зміни активності ВРС торкаються вагусно-опосередкованих параметрів, що вказує на загальну картину дизрегуляції ВНС [118].

Позитивна клінічна динаміка і покращання якості сну у хворих з ПТСР супроводжувалось зменшенням показників стандартного відхилення сусідніх RR-інтервалів (активність *n.vagus*). Однак, прямого зв'язку з індексом тяжкості безсоння не підтверджено [133]. Необхідно зауважити, що нижча ВРС при ПТСР може бути пов'язана зі специфічними особливостями ПТСР. Зокрема, порушення сну в осіб з ПТСР опосередковують зв'язок між ПТСР та ВРС [125].

Зміни параметрів LF-компоненти ВРС корелюють з станом барорецепторної чутливості. Отже, LF-компонент спектра ВРС, в першу чергу, може відображати стан активності СНС [134]. Відомо, що регуляція АТ відбувається шляхом активації барорецепторної чутливості. Повідомляється, що барорецепторна чутливість в пацієнтів з ПТСР виявилася значно нижчою. Ці негативні зміни посилювались при погіршенні та пом'якшувались при покращенні якості сну, що підтверджено аналізом параметрів АТ [135]. Відомо, що добовий профіль систолічного АТ є важливим показником, який пов'язує АТ і ССЗ. "Non-dipping" асоціюється з незадовільною якістю сну, більш важким фенотипом ПТСР і симптомами гіперактивності. Однак діагноз "ПТСР" не є прогностичним для розвитку добового профілю "non-dipping" [89].

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 з проблемами фізичного та психічного здоров'я, в тому числі з ПТСР [131]. Висновки деяких досліджень припускають, що у пацієнтів з ПТСР спостерігається нижчий рівень ДСА. Однак, необхідно зауважити, що отримані результати неоднозначні, а загальна величина цього ефекту невідома [89]. А. Campbell et al. зосередилися на пошуках відмінностей у

параметрах ВРС, які, в основному, відображають активність ПСНС. Отримані результати мета-аналізу 55 досліджень продемонстрували нижчу вагусно-опосередковану ВРС у осіб з ПТСР, зокрема, існування значущого зв'язку між ПТСР та рівнем ДСА ((діапазон ефектів (коригований параметр g (*Hedges'* g) = -0,26) з помірною гетерогенністю)) [131]. Виявлено, що нижчий рівень ДСА під час сну прогнозує підвищену ймовірність нічних жахливих сновидінь, які пов'язані також зі збільшенням випадків нічних гіпопноє або апное [89].

З метою модуляції імунної системи та стимулювання холінергічного протизапального шляху ПСНС може вивільняти ацетилхолін. Пригнічення вироблення цитокінів у пацієнтів з ПТСР супроводжується активацією системного ХЗНІ [75]. 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 [136]. Активація ХЗНІ супроводжується розвитком більш сильних зв'язків між мигдалиною і дорсомедіальною префронтальною корою [137]. Ці регіони, а також передня поясна кора і медіальна префронтальна кора пов'язані з ВРС [138]. Таким чином, зниження ВРС можна розглядати як ендотип ПТСР, що характеризується підвищенням ХЗНІ і змінами в структурі та функції ЦНС. ВРС як ендотип може відігравати важливу роль у діагностиці та лікуванні ПТСР і слугувати цінним біомаркером [113].

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 ПСНС на міокард, генерувати відповідні емоційні реакції. Продемонстровано, що використання психоактивних препаратів у хворих з 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 [139]. Отримані результати узгоджуються з теорією нейровісцеральної інтеграції, згідно з якою

низька функція ПСНС є маркером порушення, за принципом зворотнього зв'язку (“зворотної аферентації”), центральної і периферичної взаємодії нейронів [140].

Існує кілька потенційних механізмів, що можуть пояснити зниження ВРС в посттравматичний період. Мабуть, найбільш очевидним є фізичне виснаження, зниження фізичної активності, пов'язані з травматичними чинниками [141]. Іншим вірогідним механізмом є ХЗНІ, яке може бути персистуючим і призводити до дегенерації тканин та подальшого вегетативного дисбалансу [97]. Результати дослідження Armed Services Trauma Rehabilitation Outcome Study (ADVANCE), в якому вивчалися відносні профілі серцево-судинного ризику у 579 поранених і 565 порівнянних (за віком, статтю, місцем дислокації) непоранених військовослужбовців, показали, що рівні високочутливого С-реактивного білка були значно вищими серед осіб з травматичною хворобою (ТХ) [142]. У дослідженні ADVANCE також було виявлено, що ТХ асоціюється з вищою ЧСС у стані спокою, відносним ожирінням, дисліпопротеїнемія та ІР серед поранених, яка, мала зворотній зв'язок з ВРС [61, 83]. Іншим механізмом, що пояснює нижчу ВРС при ПТСР, може бути більш високий тягар депресії, тривоги, які, як відомо, знижують ВРС [143]. Залишається незрозумілим, чи посилює ТХ, пов'язана з бойовими діями, ці негативні та зворотні взаємозв'язки [144].

Залишається відкритим питання, чи є низький рівень ВРС чинником ризику розвитку МС і/або ПТСР (маркер вразливості згідно моделі “вразливість/стрес”), або ж низький рівень ВРС є фактором, який розвивається при маніфестації МС і/або 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) прогнозують більш нав'язливі спогади у здорових жінок в постстресовий період. Крім того, пацієнтки з нижчими вихідними показниками HF і вищим співвідношенням LF/HF повільніше відновлюються, демонструючи відтерміноване зменшення нав'язливих спогадів. Ймовірно, що нижчий базовий рівень ВРС може бути тригером вразливості до приєднання і розвитку подальших нав'язливих спогадів [77, 145, 146].

Для вивчення ролі ВРС необхідні поздовжні 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 МС, ПТСР і низьким рівнем ВРС, здається, має вирішальне значення для кращого розуміння психофізіологічних зв'язків між ВРС і ПТСР.