

В. М. Коваленко

# Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь у механізмах причинно-наслідкового зв'язку посттравматичного стресового розладу з метаболічним синдромом як потенційна мішень фармакотерапії

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

*Ключові слова:* посттравматичний стресовий розлад, метаболічний синдром, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь, фармакотерапія

Сильний стрес, психологічна травма, подія, яка сприймається як небезпечна для життя або потенційно може завдати серйозних тілесних ушкоджень собі чи іншим, часто супроводжуються сильним жахом і безпорадністю, можуть призвести до розвитку посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Це стан психічного здоров'я під впливом травматичних подій, що характеризується різними кластерами посттравматичних симптомів, включаючи нав'язливі думки, уникнення подразників, пов'язаних з травмою, депресивний розлад, напади тривоги та паніки, негативні зміни когнітивної здатності та настрою, зміни збудження та здатності адекватного реагування [1]. Особливо чутливі до широкого спектру психологічних змін діти, а отже, вони більш схильні до розвитку ПТСР [2, 3].

Навіть якщо ПТСР вважається переважно психіатричним станом, він також характеризується несприятливими соматичними супутніми захворюваннями, одним з яких є метаболічний синдром (МС), рівень поширеності якого в світі зростає. МС визначається набором факторів ризи-

ку для здоров'я, включаючи ожиріння, підвищений артеріальний тиск, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, високий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності, вищий рівень тригліцеридів і глюкози в крові та резистентність до інсуліну. В осіб з коморбідним ПТСР і МС виникають фізичні та психологічні проблеми, які значно погіршують якість їхнього життя. Частота коморбідності, яка виникає між МС, діабетом 2 типу, ожирінням і ПТСР, передбачає наявність внутрішніх неврологічних та ендокринних змін, а також змін у метаболізмі. Це може підвищити ймовірність «системної метаболічної дисрегуляції», що матиме наслідки для розвитку пов'язаних з ожирінням захворювань у цієї групи населення [4].

*Мета дослідження* – аналіз та узагальнення даних наукової літератури щодо сучасних поглядів на механізми порушення регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) осі, що лежать в основі розвитку ПТСР, а також залучені до метаболічних дисфункцій.

Зв'язок між ПТСР і метаболічними дисфункціями привертає все більшу увагу вчених [5–8]. Аналіз епідеміологічних даних показав чіткий зв'язок між ПТСР і МС в цілому та його

окремними компонентами [4, 9]. Усе більша кількість даних літератури свідчить про те, що наслідки травматичного стресу однаково впливають як на фізичне, так і на психічне здоров'я, і, враховуючи це, їх слід вважати серйозною клінічною проблемою [10]. Причому цей складний фенотип виникає в результаті взаємодії між генетичними й іншими біологічними та навколишніми факторами [11]. Зв'язок між ПТСР і МС отримав певне емпіричне підтвердження, зокрема через більшу частоту одночасної появи цих обох станів [12].

Спричинені стресом ПТСР й ожиріння є особливо поширені серед військовослужбовців. Дійсно, ветерани війни з ПТСР, як правило, мають підвищений індекс маси тіла [13, 14]. На когорті військових ветеранів з ПТСР доведено його фенотиповий зв'язок з компонентами МС [15]. Так, у ветеранів війни за більш важкого ПТСР частіше реєстрували відповідні діагностичні критерії МС [16]. Частота МС серед поліцейських із найважчим ПТСР також була втричі вищою, ніж серед офіцерів із найнижчим рівнем ПТСР [17]. Кожне збільшення на один пункт тяжкості симптомів ПТСР, виміряних за клінічною шкалою ПТСР [18], призводило до збільшення ризику розвитку МС на один пункт. Доступні проспективні дані аналізу лонгітюдного зв'язку між симптомами ПТСР і МС серед ветеранів армії США та Корпусу морської піхоти США 1355 чоловіків і жінок, які брали участь у війнах в Іраку та/або Афганістані, свідчать, що тяжкість ПТСР пропорційна подальшому збільшенню тяжкості МС, тоді як останній не передбачав розвиток симптомів ПТСР [19].

Отже, якщо існує схожість між ПТСР і традиційними метаболічними розладами, то постає питання щодо

основних біологічних регуляторних механізмів, які спільно спричиняють ПТСР і МС, та можуть бути враховані при розробці фармакотерапевтичних підходів щодо лікування ПТСР і пов'язаних з ним метаболічних дисфункцій. Цей напрям причинно-наслідкового зв'язку свідчить про те, що ефективне лікування ПТСР може пом'якшити настання факторів ризику, пов'язаних з МС.

Питання про те, як зміни функціонування НРА осі пов'язані з розвитком ПТСР, були в центрі уваги низки експериментальних і клінічних досліджень [20–22], результати яких часто є суперечливими через такі фактори як генетична особливість, вік, стать, застосування фармакотерапевтичних засобів. В основі механізмів розвитку ПТСР лежить порушення регуляції НРА осі [23], яка також залучена до регуляції процесів травлення, поведінки, імунітету, терморегуляції [24].

Одним з основних медіаторів реакції НРА на стрес і тривогу є кортикотропін-релізінг-фактор (КРФ), відомий також як кортикотропін-релізінг-гормон – пептид, що складається із 41 амінокислоти [25–27], який бере участь у регуляції вегетативної нервової системи, поведінки та має зв'язок з навчанням і пам'яттю, харчуванням і розмноженням [28–30]. Його експресія відбувається в ділянках ЦНС, пов'язаних зі стресом і емоційною регуляцією (паравентрикулярне ядро гіпоталамуса (ПВЯ), центральне ядро мигдалеподібного тіла, задній мозок). У здорових суб'єктів інтегровані ланцюги мозку запускають парвоцелюлярні нейрони для вивільнення КРФ, що стимулює вивільнення з кортикотропних клітин гіпофіза в кров'яне русло адренокортикотропного гормону та викликає системне вивільнення наднирково-

вими залозами глюкокортикоїдів [31]. Поведінкові дослідження показали, що КРФ є анксиогеном [32, 33]. На периферії експресія КРФ здійснюється в кишківнику, шкірі та надниркових залозах [34]. Дані щодо рівня КРФ на центральному та периферичному рівнях у пацієнтів з ПТСП є неоднозначними [35, 36].

Фізіологічні функції сімейства пептидів КРФ опосередковані двома різними підтипами його рецепторів: КРФ першого типу (КРФР1) беруть участь в активації центральної відповіді на стрес, а КРФ другого типу (КРФР2), за припущенням, опосередковують реакцію подолання стресу під час фази відновлення стресу [37, 38]. Тому було висунуто гіпотезу, що ПТСП розвивається за умов пошкодження природної здатності адаптуватися до стресу, що й підтверджене в досліджах на гризунах. Зокрема показано, що зниження експресії КРФР2 характеризується схильністю до розвитку ПТСП-подібного стану, а введення надекспресуючих КРФР2 лентівірусів послаблювало порушення поведінки чутливих до ПТСП щурів [39]. Також важливо відмітити, що миші зі зниженим рівнем експресії КРФР2 у вентромедіальному ядрі гіпоталамуса за нокдауну РНК набрали значно більшу масу тіла, ніж контрольні тварини внаслідок накопичення білої жирової тканини. Ці дані вказують на те, що КРФР2 вентромедіального ядра гіпоталамуса є критичним молекулярним посередником у регулюванні харчування та метаболізму ліпідів [40] і може розглядатись як потенційна фармакологічна модель.

Як зазначено вище, класичний погляд на НРА вісь в умовах гострого стресу передбачає вивільнення КРФ, що стимулює вихід в системне русло адренокортикотропного гормону,

вивільнення глюкокортикоїдів й активацію реакції кортизолу [40–42], який регулює метаболічні, серцево-судинні, імунні та поведінкові механізми [43, 44]. Однак за хронічного стресу та ПТСП показано складну модуляцію, включаючи посилення гальмівних систем зворотного зв'язку та пригнічення НРА осі [45–47]. За результатами мета-аналізу встановлено, що рівень кортизолу в слині осіб з ПТСП є нижчим, ніж у здорових осіб [48].

Одним із факторів, що можуть мати вирішальне значення щодо дисрегуляції НРА у пацієнтів із ПТСП, є чутливість до глюкокортикоїдного рецептора (ГР) [49]. Вочевидь, це зумовлене підвищеним рівнем експресії ГР [50] та більшою його чутливістю за умов ПТСП [51]. Спорідненість зв'язування кортизолу з ГР регулюється одонуклеотидними поліморфізмами гена FKBP5, що пов'язані з підвищеним ризиком рецидиву депресивних епізодів, реакцією на лікування антидепресантами та впливають на індивідуальне підвищення чутливості або резистентності до ГР [52]. Існують алелі одонуклеотидних поліморфізмів FKBP5, що зумовлюють підвищену чутливість ГР до глюкокортикоїдів, тоді як інші алелі цього гена асоціюються з резистентністю до ГР в осіб з ПТСП [53]. Таким чином, на думку авторів, генетична мінливість у осіб з ПТСП створює диференційований ризик резистентності до ГР і може призводити до порушення регуляції НРА осі.

Показано, що травми в дитинстві можуть впливати на експресію ГР [54], включаючи епігенетичні механізми модуляції ГР [55]. Занижені рівні кортизолу сприяють адаптації НРА осі до підвищеної чутливості ГР у гіпофізі [20] і можуть бути маркером вразливості до розвитку ПТСП

після травми [56]. Також гіпоактивність НРА за травми внаслідок порушення мобілізації адекватних енергетичних ресурсів для боротьби зі стресовими факторами та відновлення гомеостазу після того, як цей травматичний виклик зменшився, може призводити до розвитку ПТСР [57].

Важливо відзначити, що дисрегуляція НРА осі за ПТСР за своєю природою є протилежною порушенню її регуляції за МС, оскільки за метаболічних розладів рівень кортизолу, навпаки, підвищується [58, 59].

Одним зі стрес-захисних нейробіологічних факторів є нейропептид Y (НПУ) – гіпоталамічний гормон, який складається з 36 амінокислот [60, 61]. Він досить поширений у центральній і периферичній нервових системах [62] з високою концентрацією в кількох лімбічних і кортикальних ділянках мозку [63]. Експресія НПУ відбувається в лімбічних і стовбурових ділянках переднього мозку [64], де його рецептори відіграють важливу роль щодо стресу й тривоги [61], страху [65], розвитку ПТСР [66], навчання та пам'яті [67], стану серцево-судинної системи [68], регуляції харчової поведінки, порушень метаболізму, таких як діабет, ожиріння, гіпертонія та дисліпідемія [69]. Ефекти НПУ опосередковуються щонайменше 5 різними G-білковими рецепторами (Y1, Y2, Y4, Y5 і Y6), зокрема активація через НПУ рецептора Y1 пов'язана з анкіолітичним ефектом у тварин [70].

На відміну від гострого стресу за ПТСР спостерігається негативна кореляція рівнів НПУ у спинномозковій рідині з тяжкістю симптомів ПТСР [71]. Зокрема, було висунуто гіпотезу, що субоптимальні рівні НПУ у різних ділянках мозку, включаючи гіпокамп, префронтальну кору, гіпоталамус і стовбур мозку, можуть пред-

ставляти біологічний показник клінічних особливостей ПТСР. За умов зниження рівня експресії НПУ або меншої активності системи НПУ у відповідь на травму зростає вірогідність розвитку ПТСР [72]. Поряд з цим, НПУ є одним з найпотужніших ендогенних стимуляторів харчової поведінки ЦНС [73], сприяючи збільшенню споживання багатой на вуглеводи їжі, а також відіграє важливу роль у регуляції енергетичного гомеостазу [74]. НПУ вивільняється з ПВЯ, і вміст його збільшується під час голоду та знижується під час прийому їжі [75].

Зв'язок між системою НПУ і НРА віссю є складним і, вірогідно, включає позитивний зворотний зв'язок між НПУ і кортикостероїдами та негативний зворотний між КРФ і НПУ [76]. Усе більше доказів вказують на те, що існує динамічна рівновага між активністю нейронів НПУ і КРФ, і ця система є важливою для регуляції споживання їжі [77, 78].

Загалом, зміни деяких характеристик властивостей МС, що спостерігаються в осіб з ПТСР, ще більше підкреслюють подібність цих двох розладів. Однак є деякі розбіжності та важливі застереження, які слід враховувати. По-перше, периферичні рівні НПУ вищі в осіб, що страждають на ожиріння [79, 80], проте, знижуються за ПТСР, але за даного стану пропорційно пов'язані з масою тіла [81]. Встановлено, що навіть у загалом фізично здоровій популяції зростання рівня НПУ пов'язане зі збільшенням маси тіла. Інші фактори, які сприяють розбіжностям рівня НПУ, включають тривалість симптомів ПТСР, наявність супутніх психопатологій, таких як депресія та тривожні розлади, споживання дієти з високим вмістом жирів і цукру [82].

Дані доклінічних досліджень демонструють фармакологічний потенціал впливу на рецептори НПУ, зокрема агоністів рецептора Y1R та антагоністів Y2R для лікування розладів, пов'язаних зі стресом, що заслуговує на подальші дослідження [60].

На поведінку людини, включаючи розпізнавання емоцій на обличчі, емпатію, впевненість, прихильність, стрес, сексуальну реакцію, стимулювання пологів і лактації, пам'ять і когнітивні функції, а також важливі метаболічні ефекти для обох статей, впливає гормон гіпоталамуса нейропептид окситоцин (ОТ) [83, 84]. ОТ є інструментом, який пов'язує емоційні потрясіння в дитинстві з дисоціативними розладами та соматичними порушеннями, а також з ПТСР у дорослому віці [85, 86]. Експресія рецепторів ОТ відбувається в гіпоталамусі, стовбурі мозку та в деяких інших ділянках мозку [87, 88]. Кількість рецепторів і концентрація цього нейромедіатора в крові може відрізнятися залежно від низки факторів, рівня стресу або дистресу. Встановлено, що травма [89] і важкий ПТСР [90], а також сильний депресивний розлад у жінок [91] пов'язані з коливанням підвищеного рівня ОТ. Якщо вивільнення ОТ стимулюється психологічним стресом, то введення екзогенного ОТ значно зменшувало вміст глюкокортикоїдів, які реагують на стрес [92–94], а, отже, знижувало молекулярні реакції НРА осі, діючи як гормональний захист мозку від індукованих глюкокортикоїдами прозапальних цитокінів [95]. Порушення регуляції ОТ, що передують травматичній події, може посилити реакцію ЦНС у відповідь на стрес і розвиток ПТСР [96].

Є дані, які свідчать про участь ОТ у механізмах, які впливають на анатомію мозку, пізнання, поведінку,

репродуктивну фізіологію, що вказує на потенційну можливість фармакологічного його застосування за нейропсихіатричних станів [97]. Дійсно, показано, що інтраназально введений ОТ особам з психічними розладами покращує робочу пам'ять [98].

Хоча ОТ й відіграє ключову роль у соціальному пізнанні, мотивації та поведінці, є докази певних статевих відмінностей: у жінок він сприяє позитивному соціальному судженню [99], покращує суспільну, сімейну, соціальну та альтруїстичну поведінку [100, 101], у той час як у чоловіків викликає негативне соціальне судження, схильність до конкуренції [102], егоїстичну поведінку [103]. Інтраназальне введення ОТ жінкам призводить до зниження симпатичної активності та емоційного збудження, у той час як у чоловіків підвищується реактивність вегетативної нервової системи, а також емоційне збудження [104].

ОТ є важливим нейрогормоном, що впливає на метаболізм. Лептин інтрацеребровентрикулярної ділянки мозку активує нейрони ПВЯ гіпоталамуса, що продукують ОТ [105], сприяючи його периферичному вивільненню [106]. Зокрема, субпопуляції нейронів ОТ, які іннервують ядро одинокого тракту, підвищують чутливість до сигналів насичення, що призводить до пригнічення споживання їжі, збільшення витрат енергії й одночасного підвищення активності симпатичної нервової системи, впливаючи на моторику шлунка [107]. У мишей за нокауту ОТ та його рецептора мало місце зниження чутливості до інсуліну, збільшення вмісту глюкози, накопичення абдомінального жиру та тригліцеридів у сироватці крові [108, 109]. Показано позитивний вплив передачі сигналів ОТ на периферичну чутливість до інсуліну, функцію підшлункової залози, ліпідний

гомеостаз, споживання їжі, що може свідчити про потенційне фармакотерапевтичне використання його в пацієнтів з цукровим діабетом і дисліпидемією [110–112].

P. Thomas зі співавт. [113] проаналізували понад 8 мільйонів рецензованих робіт, в яких задокументовані регуляторні взаємодії, що пов'язані з метаболічною реакцією на стрес, і вплив останнього на ПТСП з метою виявлення найкоротших можливих шляхів впливу стресової реакції на ці дві патології та визначення метаболічних медіаторів, які відіграють ключову роль у загостренні ПТСП і МС. Виявилось, що обидві патології зазнають спільного впливу трьох метаболічних медіаторів: кортизолу, NPY та OT. Автори допускають, що кортизол і NPY, сприяючи зниженню тяжкості ПТСП, водночас посилюють ожиріння, а опосередковане стресом вивільнення OT одночасно знижує тяжкість обох станів, хоча фактична ймовірність і ступінь участі кожного маркера вимагають експериментальної перевірки механізмів передачі сигналу для кожного зі шляхів.

Хоча дослідження фізіологічної відповіді, що лежить в основі ПТСП і МС, зосереджені переважно на дисрегуляції НРА осі, залишається ряд недостатньо з'ясованих питань щодо механізмів розвитку цих станів і їхньої взаємодії. Крім того, не можна не враховувати роль інших процесів і систем, залучених до патогенезу ПТСП і МС, наприклад, імунної системи, запалення, статевих гормонів [114–116].

Отже, депресивні стани та метаболічні порушення виникають коморбідно та мають спільні патофізіологічні механізми. Так, наразі накопичено достатньо експериментальних даних, які свідчать про антидепресивні властивості антигіперглікемічних засобів [117]. Доведено наявність

нового плейотропного ефекту гіпоглікемічного засобу, метформіну, який широко використовується для лікування діабету другого типу та інших МС [118], і може виявляти антипсихотичну, антидепресивну дію за діабету, покращуючи синаптичні функції в ланцюзі гіпокампу та підвищуючи активність серотоніну [119]. Метформін окремо або в поєднанні з флуоксетином, селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну, у досліджах на тваринах на моделях подібного до депресії фенотипу [120] та хвороби Паркінсона [121] чинили антидепресантну дію, й їхня фармакологічна ефективність була значно вищою порівняно з монотерапією кожним з цих препаратів.

З іншого боку, флуоксетин позитивно вплинув на контроль рівня глюкози в крові пацієнтів з порушеннями метаболізму глюкози та масу тіла осіб з ожирінням [122]. А комбіноване лікування флуоксетином і метформіном пацієнтів з МС і резистентністю до інсуліну виявилось більш ефективним щодо зниження резистентності до інсуліну та маси тіла порівняно зі застосуванням кожного з препаратів окремо [123, 124].

За результатами систематичного огляду досліджень, спрямованих на визначення впливу лікування ПТСП на метаболічні порушення, приведено докази зменшення захворюваності на діабет 2 типу, зниження ризику гіперліпідемії, покращання стану серцево-судинної системи [125].

## Висновок

Наведені дані підкреслюють актуальність поліфармакологічної стратегії для підвищення ефективності лікарських засобів за лікування коморбідних ментальних і фізичних розладів, що є одним з головних викликів медицини XXI століття.

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). American Psychiatric Publishing, 2013.
2. Kaminer D., Seedat S., Stein D. J. Post-traumatic stress disorder in children. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2005. V. 4 (2). P. 121–125.
3. Post-traumatic stress disorder (PTSD) following childbirth: prevalence and contributing factors. Z. Shaban, M. Dolatian, J. Shams et al. *Iranian Red Crescent medical journal*. 2013. V. 15 (3). P. 177–182. <https://doi.org/10.5812/ircmj.2312>.
4. Michopoulos V., Vester A., Neigh G. Posttraumatic stress disorder: a metabolic disorder in disguise? *Experimental neurology*. 2016. V. 284 (Pt B). P. 220–229. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.05.038>.
5. Metabolic syndrome in people suffering from posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. F. Bartoli, G. Carrà, C. Crocamo et al. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2013. V. 11 (5). P. 301–308. <https://doi.org/10.1089/met.2013.0010>.
6. Metabolic syndrome risk in relation to posttraumatic stress disorder among trauma-exposed civilians in Gansu Province, China. M. Lihua, Z. Tao, M. Hongbin et al. *Medicine*. 2020. V. 99 (1). P. e18614. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018614>.
7. Posttraumatic stress disorder, cardiovascular, and metabolic disease: a review of the evidence. E. A. Dedert, P. S. Calhoun, L. L. Watkins et al. *Annals of behavioral medicine: a publication of the Society of Behavioral Medicine*. 2010. V. 39 (1). P. 61–78. <https://doi.org/10.1007/s12160-010-9165-9>.
8. Stefanovics E. A., Potenza M. N., Pietrzak R. H. PTSD and obesity in U.S. military veterans: prevalence, health burden, and suicidality. *Psychiatry research*. 2020. V. 291. P. 113242. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113242>.
9. The prevalence and risk of metabolic syndrome and its components among people with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. S. Rosenbaum, B. Stubbs, P. B. Ward et al. *Metabolism: clinical and experimental*. 2015. V. 64 (8). P. 926–933. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.04.009>.
10. McFarlane A. C. The long-term costs of traumatic stress: intertwined physical and psychological consequences. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2010. V. 9 (1). P. 3–10. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2010.tb00254.x>.
11. Wang Z., Caughron B., Young M. R. I. Posttraumatic stress disorder: an immunological disorder? *Frontiers in psychiatry*. 2017. V. 8. P. 222. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00222>.
12. Posttraumatic stress disorder and eating disorders: maintaining mechanisms and treatment targets. K. S. Mitchell, E. R. Scioli, T. Galovski et al. *Eating disorders*. 2021. V. 29 (3). P. 292–306. <https://doi.org/10.1080/10640266.2020.1869369>.
13. Posttraumatic stress disorder diagnosis and gender are associated with accelerated weight gain trajectories in veterans during the post-deployment period. E. Buta, R. Masheb, R. Gueorguieva et al. *Eating behaviors*. 2018. V. 29. P. 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2018.01.002>.
14. Pilot randomized controlled trial of exercise training for older veterans with PTSD. K. S. Hall, M. C. Morey, H. B. Bosworth et al. *Journal of behavioral medicine*. 2020. V. 43 (4). P. 648–659. <https://doi.org/10.1007/s10865-019-00073-w>.
15. The genetic basis for the increased prevalence of metabolic syndrome among post-traumatic stress disorder patients. B. Misganaw, R. Yang, A. Gautam et al. *International journal of molecular sciences*. 2022. V. 23 (20). P. 12504. <https://doi.org/10.3390/ijms232012504>.
16. The association of posttraumatic stress disorder and metabolic syndrome: a study of increased health risk in veterans. P. S. Heppner, E. F. Crawford, U. A. Haji et al. *BMC medicine*. 2009. V. 7. P. 1. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-1>.
17. Police trauma and cardiovascular disease: association between PTSD symptoms and metabolic syndrome. J. M. Violanti, D. Fededulegn, T. A. Hartley et al. *International journal of emergency mental health*. 2006. V. 8 (4). P. 227–237.
18. Weathers F. W., Keane T. M., Davidson J. R. Clinician-administered PTSD scale: a review of the first ten years of research. *Depression and anxiety*. 2001. V. 13 (3). P. 132–156. <https://doi.org/10.1002/da.1029>.
19. Longitudinal associations between post-traumatic stress disorder and metabolic syndrome severity. E. J. Wolf, M. J. Bovin, Green, J. D. et al. *Psychological medicine*. 2016. V. 46 (10). P. 2215–2226. <https://doi.org/10.1017/S0033291716000817>.
20. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: ptsd, gad, and beyond. V. Michopoulos, A. Powers, C. F. Gillespie et al. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2017. V. 42 (1). P. 254–270. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.146>.
21. Dunlop B. W., Wong A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: pathophysiology and treatment interventions. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2019. V. 89. P. 361–379. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.10.010>.
22. Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta-analysis. M. L. Meewisse, J. B. Reitsma, G. J. de Vries et al. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*. 2007. V. 191. P. 387–392. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.024877>.

23. Dorflinger L. M., Masheb R. M. PTSD is associated with emotional eating among veterans seeking treatment for overweight/obesity. *Eating behaviors*. 2018. V. 31. P. 8–11. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2018.07.005>.
24. Higgins E., George M. The neuroscience of clinical psychiatry. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
25. Hypothalamic CRH neurons orchestrate complex behaviours after stress. T. Füzesi, N. Daviu, J. I. Wamsteeker Cusulin et al. *Nature communications*. 2016. V. 7. P. 11937. <https://doi.org/10.1038/ncomms11937>.
26. Loss of hypothalamic corticotropin-releasing hormone markedly reduces anxiety behaviors in mice. R. Zhang, M. Asai, C. E. Mahoney et al. *Molecular psychiatry*. 2017. V. 22 (5). P. 733–744. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.136>.
27. Jiang Z., Rajamanickam S., Justice N. J. CRF signaling between neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN) coordinates stress responses. *Neurobiology of stress*. 2019. V. 11. P. 100192. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2019.100192>.
28. Sawchenko P. E., Swanson L. W. Localization, colocalization, and plasticity of corticotropin-releasing factor immunoreactivity in rat brain. *Federation proceedings*. 1985. V. 44 (1 Pt 2). P. 221–227.
29. Richard D., Lin Q., Timofeeva E. The corticotropin-releasing factor family of peptides and CRF receptors: their roles in the regulation of energy balance. *European journal of pharmacology*. 2002. P. 440 (2–3). P. 189–197. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)01428-0](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)01428-0).
30. Golier J. A., Caramanica K., Yehuda R. Neuroendocrine response to CRF stimulation in veterans with and without PTSD in consideration of war zone era. *Psychoneuroendocrinology*. 2012. V. 37 (3). P. 350–357. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.07.004>.
31. Zorrilla E. P., Logrip M. L., Koob G. F. Corticotropin releasing factor: a key role in the neurobiology of addiction. *Frontiers in neuroendocrinology*. 2014. V. 35 (2). P. 234–244. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.01.001>.
32. Role of CRF receptor signaling in stress vulnerability, anxiety, and depression. R. L. Hauger, V. Rishbrough, R. H. Oakley et al. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009. V. 1179. P. 120–143. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05011.x>.
33. Sajdyk T. J., Fitz S. D., Shekhar A. The role of neuropeptide Y in the amygdala on corticotropin-releasing factor receptor-mediated behavioral stress responses in the rat. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*. 2006. V. 9 (1). P. 21–28. <https://doi.org/10.1080/10253890600557315>.
34. Bale T. L., Vale W. W. CRF and CRF receptors: role in stress responsiveness and other behaviors. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2004. V. 44. P. 525–557. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121410>.
35. Higher levels of basal serial CSF cortisol in combat veterans with posttraumatic stress disorder. D. G. Baker, N. N. Ekhtor, J. W. Kasckow et al. *The American journal of psychiatry*. 2005. V. 162 (5). P. 992–994. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.5.992>.
36. CRF serum levels differentiate PTSD from healthy controls and TBI in military veterans. J. Ramos-Cejudo, A. Genfi, D. Abu-Amara et al. *Psychiatric research and clinical practice*. 2021. V. 3 (4). P. 153–162. <https://doi.org/10.1176/appi.prcp.20210017>.
37. Overexpression of corticotropin-releasing factor receptor type 2 in the bed nucleus of stria terminalis improves posttraumatic stress disorder-like symptoms in a model of incubation of fear. E. Elharrar, G. Warhaftig, O. Issler et al. *Biological psychiatry*. 2013. V. 74 (11). P. 827–836. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.039>.
38. Expression cloning of a human corticotropin-releasing-factor receptor. R. Chen, K. A. Lewis, M. H. Perrin, W. W. Vale. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993. V. 90 (19). P. 8967–8971. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.19.8967>.
39. Susceptibility to PTSD-like behavior is mediated by corticotropin-releasing factor receptor type 2 levels in the bed nucleus of the stria terminalis. M. Lebow, A. Neufeld-Cohen, Y. Kuperman et al. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. 2012. V. 32 (20). P. 6906–6916. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4012-11.2012>.
40. Type 2 corticotropin-releasing factor receptor in the ventromedial nucleus of hypothalamus is critical in regulating feeding and lipid metabolism in white adipose tissue. H. Chao, M. Digruccio, P. Chen, C. Li. *Endocrinology*. 2012. V. 153 (1). P. 166–176. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1312>.
41. Srinivasan S., Shariff M., Bartlett S. E. The role of the glucocorticoids in developing resilience to stress and addiction. *Frontiers in psychiatry*. 2013. V. 4. P. 68. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00068>.
42. McEwen B. S. Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004. V. 1032. P. 1–7. <https://doi.org/10.1196/annals.1314.001>.
43. Neurohormonal regulation of appetite and its relationship with stress: a mini literature review. A. H. Ans, I. Anjum, V. Satija et al. *Cureus*. 2018. V. 10 (7). P. e3032. <https://doi.org/10.7759/cureus.3032>.



44. Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in abuse-related PTSD. B. M. Elzinga, C. G. Schmahl, E. Vermetten et al. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2003. V. 28 (9). P. 1656–1665. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300226>.
45. Post-traumatic stress disorder. Nature reviews. R. Yehuda, C. W. Hoge, A. C. McFarlane et al. *Disease primers*. 2015. V. 1. P. 15057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.57>.
46. Lack of cortisol response in patients with posttraumatic stress disorder (PTSD) undergoing a diagnostic interview. I. T. Kolassa, C. Eckart, M. Ruf et al. *BMC psychiatry*. 2007. V. 7. P. 54. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-7-54>.
47. Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. R. Yehuda, D. Boisoineau, M. T. Lowy et al. *Archives of general psychiatry*. 1995. V. 52 (7). P. 583–593. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950190065010>.
48. Salivary cortisol in post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. X. Pan, Z. Wang, X. Wu et al. *BMC psychiatry*. 2018. V. 18 (1). P. 324. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1910-9>.
49. Gragnoli C. Hypothesis of the neuroendocrine cortisol pathway gene role in the comorbidity of depression, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *The application of clinical genetics*. 2014. V. 7. P. 43–53. <https://doi.org/10.2147/TACG.S39993>.
50. Lymphocyte glucocorticoid receptor expression level and hormone-binding properties differ between war trauma-exposed men with and without PTSD. G. Matić, D. V. Milutinović, J. Nestorov et al. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2013. V. 43. P. 238–245. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.01.005>.
51. Enhanced sensitivity to glucocorticoids in peripheral mononuclear leukocytes in posttraumatic stress disorder. R. Yehuda, J. A. Golier, R. K. Yang, L. Tischler. *Biological psychiatry*. 2004. V. 55 (11). P. 1110–1116. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.02.010>.
52. FK506-binding proteins 51 and 52 differentially regulate dynein interaction and nuclear translocation of the glucocorticoid receptor in mammalian cells. G. M. Wochnik, J. Rüegg, G. A. Abel et al. *The Journal of biological chemistry*. 2005. V. 280 (6). P. 4609–4616. <https://doi.org/10.1074/jbc.M407498200>.
53. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. E. B. Binder, R. G. Bradley, W. Liu et al. *JAMA*. 2008. V. 299 (11). P. 1291–1305. <https://doi.org/10.1001/jama.299.11.1291>.
54. Differential glucocorticoid receptor exon 1(B), 1(C), and 1(H) expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse. B. Labonte, V. Yerko, J. Gross et al. *Biological psychiatry*. 2012. V. 72 (1). P. 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.034>.
55. Epigenetic modulation of glucocorticoid receptors in posttraumatic stress disorder. B. Labonté, N. Azoulay, V. Yerko et al. *Translational psychiatry*. 2014. V. 4 (3). P. e368. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.3>.
56. Low cortisol and risk for PTSD in adult offspring of holocaust survivors. R. Yehuda, L. M. Bierer, J. Schmeidler et al. *The American journal of psychiatry*. 2000. V. 157 (8). P. 1252–1259. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.8.1252>.
57. Hori H., Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2019. V. 73 (4). P. 143–153. <https://doi.org/10.1111/pcn.12820>.
58. Increased cortisol bioavailability, abdominal obesity, and the metabolic syndrome in obese women. M. Duclos, P. Marquez Pereira, P. Barat et al. *Obesity research*. 2005. V. 13 (7). P. 1157–1166. <https://doi.org/10.1038/oby.2005.137>.
59. Independent effects of obesity and cortisol in predicting cardiovascular risk factors in men and women. B. R. Walker, S. Soderberg, B. Lindahl, T. Olsson. *Journal of internal medicine*. 2000. V. 247 (2). P. 198–204. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00609.x>.
60. Targeting the neuropeptide y system in stress-related psychiatric disorders. N. M. Enman, E. L. Sabban, P. McGonigle, E. J. Van Bockstaele. *Neurobiology of stress*. 2015. V. 1. P. 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2014.09.007>.
61. Reichmann F., Holzer P. Neuropeptide Y: a stressful review. *Neuropeptides*. 2016. V. 55. P. 99–109. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.09.008>.
62. Neuropeptide Y distribution in human brain. T. E. Adrian, J. M. Allen, S. R. Bloom et al. *Nature*. 1983. V. 306 (5943). P. 584–586. <https://doi.org/10.1038/306584a0>.
63. The neurocircuitry and receptor subtypes mediating anxiolytic-like effects of neuropeptide Y. A. Kask, J. Harro, S. von Hörsten et al. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2002. V. 26 (3). P. 259–283. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(01\)00066-5](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(01)00066-5).
64. Schmeltzer S. N., Herman J. P., Sah R. Neuropeptide Y (NPY) and posttraumatic stress disorder (PTSD): a translational update. *Experimental neurology*. 2016. V. 284 (Pt B). P. 196–210. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.06.020>.

- 
65. The role of neuropeptide Y in fear conditioning and extinction R. O. Tasan, D. Verma, J. Wood et al. *Neuropeptides*. 2016. V. 55. P. 111–126. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.09.007>.
66. Stress- and PTSD-associated obesity and metabolic dysfunction: a growing problem requiring further research and novel treatments. O. M. Farr, D. M. Sloan, T. M. Keane, C. S. Mantzoros. *Metabolism: clinical and experimental*. 2014. V. 63 (12). P. 1463–1468. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.009>.
67. Göttsche C. R., Woldbye D. P. The role of NPY in learning and memory. *Neuropeptides*. 2016. V. 55. P. 79–89. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.09.010>.
68. Zukowska-Grojec Z. Neuropeptide Y. A novel sympathetic stress hormone and more. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995. V. 771. P. 219–233. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb44683.x>.
69. A Promising therapeutic target for metabolic diseases: neuropeptide Y receptors in humans. M. Yi, H. Li, Z. Wu et al. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2018. V. 45 (1). P. 88–107. <https://doi.org/10.1159/000486225>.
70. Kautz M., Charney D. S., Murrough J. W. Neuropeptide Y, resilience, and PTSD therapeutics. *Neuroscience letters*. 2017. V. 649. P. 164–169. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.11.061>.
71. Cerebrospinal fluid neuropeptide Y in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. R. Sah, N. N. Ekhatior, L. Jefferson-Wilson et al. *Psychoneuroendocrinology*. 2014. V. 40. P. 277–283. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.10.017>.
72. Sah R., Geraciotti T. D. Neuropeptide Y and posttraumatic stress disorder. *Molecular psychiatry*. 2013. V. 18 (6). P. 646–655. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.101>.
73. Bailer U. F., Kaye W. H. A review of neuropeptide and neuroendocrine dysregulation in anorexia and bulimia nervosa. Current drug targets. *CNS and neurological disorders*. 2003. V. 2 (1). P. 53–59. <https://doi.org/10.2174/1568007033338689>.
74. White J. D. Neuropeptide Y: a central regulator of energy homeostasis. *Regulatory peptides*. 1993. V. 49 (2). P. 93–107. [https://doi.org/10.1016/0167-0115\(93\)90431-7](https://doi.org/10.1016/0167-0115(93)90431-7).
75. Neuropeptide Y secretion increases in the paraventricular nucleus in association with increased appetite for food. S. P. Kalra, M. G. Dube, A. Sahu et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991. V. 88 (23). P. 10931–10935. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.23.10931>.
76. Mastorakos G., Zapanti E. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the neuroendocrine regulation of food intake and obesity: the role of corticotropin releasing hormone. *Nutritional neuroscience*. 2004. V. 7 (5–6). P. 271–280. <https://doi.org/10.1080/10284150400020516>.
77. Heinrichs S. C., Menzaghi F., Koob G. F. Neuropeptide Y-induced feeding and its control. *Vitamins and hormones*. 1998. V. 54. P. 51–66. [https://doi.org/10.1016/s0083-6729\(08\)60921-8](https://doi.org/10.1016/s0083-6729(08)60921-8).
78. Studies of the secretion of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin into the hypothalamic-portal circulation of the conscious sheep. II. The central noradrenergic and neuropeptide Y pathways cause immediate and prolonged hypothalamic-pituitary-adrenal activation. Potential involvement in the pseudo-Cushing's syndrome of endogenous depression and anorexia nervosa. J. P. Liu, I. J. Clarke, J. W. Funder, D. Engler. *The Journal of clinical investigation*. 1994. V. 93 (4). P. 1439–1450. <https://doi.org/10.1172/JCI117121>.
79. Plasma neuropeptide Y (NPY) and alpha-melanocyte stimulating hormone (α-MSH) levels in patients with or without hypertension and/or obesity: a pilot study. M. Baltazi, N. Katsiki, C. Savopoulos et al. *American journal of cardiovascular disease*. 2011. V. 1 (1). P. 48–59.
80. Neuropeptide Y, galanin, and leptin release in obese women and in women with anorexia nervosa. B. Baranowska, E. Wasilewska-Dziubińska, M. Radzikowska et al. *Metabolism: clinical and experimental*. 1997. V. 46 (12). P. 1384–1389. [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(97\)90136-0](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(97)90136-0).
81. Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. A. M. Rasmusson, R. L. Hauger, C. A. Morgan et al. *Biological psychiatry*. 2000. V. 47 (6). P. 526–539. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00185-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00185-7).
82. Obesity and mental disorders in the adult general population. K. M. Scott, M. A. McGee, J. E. Wells, M. A. Oakley Browne. *Journal of psychosomatic research*. 2008. V. 64 (1). P. 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.09.006>.
83. Ferreira A. C., Osório F. L. Peripheral oxytocin concentrations in psychiatric disorders – a systematic review and methanalysis: further evidence. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2022. V. 117. P. 110561. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110561>.
84. Vasopressinergic and oxytocinergic pathways in the central nervous system. E. A. Zimmerman, G. Nilaver, A. Hou-Yu, A. J. Silverman. *Federation proceedings*. 1984. V. 43 (1). P. 91–96.
85. Seng J. S. Posttraumatic oxytocin dysregulation: is it a link among posttraumatic self disorders, posttraumatic stress disorder, and pelvic visceral dysregulation conditions in women? *Journal of trauma & dissociation: the official journal of the International Society for the Study of Dissociation (ISSD)*. 2010. V. 11 (4). P. 387–406. <https://doi.org/10.1080/15299732.2010.496075>.
-

86. Frijling J. L. Preventing PTSD with oxytocin: effects of oxytocin administration on fear neurocircuitry and PTSD symptom development in recently trauma-exposed individuals. *European journal of psychotraumatology*. 2017. V. 8 (1). P. 1302652. <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1302652>.
87. Sabatier N., Rowe I., Leng G. Central release of oxytocin and the ventromedial hypothalamus. *Biochemical Society transactions*. 2007. V. 35 (Pt 5). P. 1247–1251. <https://doi.org/10.1042/BST0351247>.
88. Oxytocinergic circuit from paraventricular and supraoptic nuclei to arcuate POMC neurons in hypothalamus. Y. Maejima, K. Sakuma, P. Santoso et al. *FEBS letters*. 2014. V. 588 (23). P. 4404–4412. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.10.010>.
89. Oxytocin response to an experimental psychosocial challenge in adults exposed to traumatic experiences during childhood or adolescence. B. Pierrehumbert, R. Torrisi, D. Laufer et al. *Neuroscience*. 2010. V. 166 (1). P. 168–177. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.12.016>.
90. Seng J. S., D'Andrea W., Ford J. D. Complex mental health sequelae of psychological trauma among women in prenatal care. *Psychological trauma: theory, research, practice and policy*. 2014. V. 6 (1). P. 41–49. <https://doi.org/10.1037/a0031467>.
91. Evidence of dysregulated peripheral oxytocin release among depressed women. J. M. Cyranowski, T. L. Hofkens, E. Frank et al. *Psychosomatic medicine*. 2008. V. 70 (9). P. 967–975. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318188ade4>.
92. Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict. B. Ditzen, M. Schaer, B. Gabriel et al. *Biological psychiatry*. 2009. V. 65 (9). P. 728–731. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.10.011>.
93. Intranasal oxytocin attenuates the cortisol response to physical stress: a dose-response study. C. Cardoso, M. A. Ellenbogen, M. A. Orlando et al. *Psychoneuroendocrinology*. 2013. V. 38 (3). P. 399–407. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.07.013>.
94. Central oxytocin administration reduces stress-induced corticosterone release and anxiety behavior in rats. R. J. Windle, N. Shanks, S. L. Lightman, C. D. Ingram. *Endocrinology*. 1997. V. 138 (7). P. 2829–2834. <https://doi.org/10.1210/endo.138.7.5255>.
95. Oxytocin signaling pathway: from cell biology to clinical implications. M. Iovino, T. Messana, A. Tortora et al. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2021. V. 21 (1). P. 91–110. <https://doi.org/10.2174/1871530320666200520093730>.
96. Marazziti D., Catena Dell'osso M. The role of oxytocin in neuropsychiatric disorders. *Current medicinal chemistry*. 2008. V. 15 (7). P. 698–704. <https://doi.org/10.2174/092986708783885291>.
97. The role of oxytocin in psychiatric disorders: a review of biological and therapeutic research findings. D. M. Cochran, D. Fallon, M. Hill, J. A. Frazier. *Harvard review of psychiatry*. 2013. V. 21 (5). P. 219–247. <https://doi.org/10.1097/HRP.0b013e3182a75b7d>.
98. Oxytocin enhancement of the placebo effect may be a novel therapy for working memory impairments. W. Zhao, B. Becker, S. Yao et al. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2019. V. 88 (2). P. 125–126. <https://doi.org/10.1159/000495260>.
99. Gender moderates the effect of oxytocin on social judgments. E. A. Hoge, E. Anderson, E. A. Lawson et al. *Human psychopharmacology*. 2014. V. 29 (3). P. 299–304. <https://doi.org/10.1002/hup.2402>.
100. Oxytocin facilitates social approach behavior in women. K. Preckel, D. Scheele, K. M. Kendrick et al. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2014. V. 8. P. 191. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00191>.
101. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. R. Feldman, A. Weller, O. Zagooory-Sharon, A. Levine. *Psychological science*. 2007. V. 18 (11). P. 965–970. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2007.02010.x>.
102. Fischer-Shofty M., Levkovitz Y., Shamay-Tsoory S. G. Oxytocin facilitates accurate perception of competition in men and kinship in women. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2013. V. 8 (3). P. 313–317. <https://doi.org/10.1093/scan/nsr100>.
103. Opposing effects of oxytocin on moral judgment in males and females. D. Scheele, N. Striepens, K. M. Kendrick et al. *Human brain mapping*. 2014. V. 35 (12). P. 6067–6076. <https://doi.org/10.1002/hbm.22605>.
104. Sex-specific effects of intranasal oxytocin on autonomic nervous system and emotional responses to couple conflict. B. Ditzen, U. M. Nater, M. Schaer et al. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2013. V. 8 (8). P. 897–902. <https://doi.org/10.1093/scan/nss083>.
105. Perello M., Raingo J. Leptin activates oxytocin neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus in both control and diet-induced obese rodents. *PLoS one*. 2013. V. 8 (3). P. e59625. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059625>.
106. Reconstruction of the hypothalamo-neurohypophysial system and functional dissection of magnocellular oxytocin neurons in the brain. B. Zhang, L. Qiu, W. Xiao et al. *Neuron*. 2021. V. 109 (2). P. 331–346.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.10.032>.

107. Kerem L., Lawson E. A. The effects of oxytocin on appetite regulation, food intake and metabolism in humans. *International journal of molecular sciences*. 2021. V. 22 (14). P. 7737. <https://doi.org/10.3390/ijms22147737>.
108. Oxytocin receptor-deficient mice developed late-onset obesity. Y. Takayanagi, Y. Kasahara, T. Onaka et al. *Neuroreport*. 2008. V. 19 (9). P. 951–955. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283021ca9>.
109. Camerino C. Low sympathetic tone and obese phenotype in oxytocin-deficient mice. *Obesity (Silver Spring, Md.)*. 2009. V. 17 (5). P. 980–984. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.12>.
110. Ding C., Leow M. K., Magkos F. Oxytocin in metabolic homeostasis: implications for obesity and diabetes management. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2019. V. 20 (1). P. 22–40. <https://doi.org/10.1111/obr.12757>.
111. Leng G., Sabatier, N. Oxytocin – the sweet hormone? *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2017. V. 28 (5). P. 365–376. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.02.007>.
112. The role of oxytocin in regulation of appetitive behaviour, body weight and glucose homeostasis. E. Lawson, P. K. Olszewski, A. Weller, J. E. Blevins. *Journal of neuroendocrinology*. 2020. V. 32 (4). P. e12805. <https://doi.org/10.1111/jne.12805>.
113. Mapping the network biology of metabolic response to stress in posttraumatic stress disorder and obesity. T. P. Chacko, J. T. Toole, S. Richman et al. *Frontiers in psychology*. 2022. V. 13. P. 941019. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.941019>.
114. Metabolic syndrome is an inflammatory disorder: a conspiracy between adipose tissue and phagocytes. P. Reddy, D. Lent-Schochet, N. Ramakrishnan et al. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2019. V. 496. P. 35–44. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.06.019>.
115. Sex-specific immune mechanisms in PTSD symptomatology and risk: a translational overview and perspectives. P. Levesque, C. Desmeules, L. Bécharde et al. *Brain research bulletin*. 2023. V. 195. P. 120–129. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.02.013>.
116. Lainez N. M., Coss D. Obesity, neuroinflammation, and reproductive function. *Endocrinology*. 2019. V. 160 (11). P. 2719–2736. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00487>.
117. Antidepressant activity of anti-hyperglycemic agents in experimental models: a review. N. Essmat, E. Soliman, M. F. Mahmoud, A. A. A. Mahmoud. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020. V. 14 (5). P. 1179–1186. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.021>.
118. Papachristou S., Papanas N. Reduction of depression in diabetes: a new pleiotropic action of metformin? *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2021. V. 12 (4). P. 965–968. <https://doi.org/10.1007/s13300-021-01044-8>.
119. Protective role of metformin against methamphetamine induced anxiety, depression, cognition impairment and neurodegeneration in rat: the role of CREB/BDNF and Akt/GSK3 signaling pathways. S. Keshavarzi, S. Kermanshahi, L. Karami et al. *Neurotoxicology*. 2019. V. 72. P. 74–84. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.02.004>.
120. Combined fluoxetine and metformin treatment potentiates antidepressant efficacy increasing IGF2 expression in the dorsal hippocampus. S. Poggini, M. T. Golia, S. Alboni et al. *Neural plasticity*. 2019. V. 2019. P. 4651031. <https://doi.org/10.1155/2019/4651031>.
121. Metformin and fluoxetine improve depressive -like behavior in a murine model of Parkinson's disease through the modulation of neuroinflammation, neurogenesis and neuroplasticity. I. P. Mendonça, I. H. R. Paiva, E. P. Duarte-Silva et al. *International immunopharmacology*. 2022. V. 102. P. 108415. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108415>.
122. Effects of the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine on glucose metabolism: a systematic review. Z. Zhang, Y. Du, L. Chen et al. *Asian journal of psychiatry*. 2022. V. 73. P. 103092. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103092>.
123. Fluoxetine and metformin combined treatment decreases insulin resistance in patients with metabolic syndrome. G. M. Gutierrez, R. H. Márquez, G. L. Pérez et al. *Trends in Diabetes and Metabolism*. 2020. V. 3. <https://doi.org/10.15761/TDM.1000117>.
124. An open-label pilot study of the combination therapy of metformin and fluoxetine for weight reduction. M. S. Dastjerdi, F. Kazemi, A. Najafian et al. *International journal of obesity*. 2007. V. 31 (4). P. 713–717. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803447>.
125. How does PTSD treatment affect cardiovascular, diabetes and metabolic disease risk factors and outcomes? A systematic review. C. van den Berk Clark, V. Kansara, M. Fedorova et al. *Journal of psychosomatic research*. 2022. V. 157. P. 110793. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.110793>.

**В. М. Коваленко**

**Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь у механізмах причинно-наслідкового зв'язку посттравматичного стресового розладу з метаболічним синдромом як потенційна мішень фармакотерапії**

Унаслідок травматичних подій часто розвивається посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) – складний соматичний, когнітивний і поведінковий стан, який характеризується повторюваністю

надзвичайно травматичного досвіду та може призвести до значної професійної та міжособистісної дисфункції. Хоча ПТСР вважається переважно психіатричним станом, внаслідок неврологічних та ендокринних порушень він також характеризується супутніми соматичними захворюваннями, зокрема такими, як метаболічний синдром (МС). Аналіз проспективних досліджень лонгітюдного зв'язку між симптомами ПТСР і МС свідчить, що складність ПТСР пропорційна подальшому збільшенню тяжкості МС. Отже, постає питання щодо основних біологічних регуляторних механізмів, які спільно спричиняють ПТСР і МС і можуть бути враховані при розробці фармакотерапевтичних підходів до лікування ПТСР і пов'язаних з ним метаболічних дисфункцій.

*Мета дослідження* – аналіз та узагальнення даних наукової літератури щодо сучасних поглядів на механізми порушення регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (HPA) осі, що лежать в основі розвитку ПТСР, а також залучені до метаболічних дисфункцій.

Частота коморбідності, яка виникає між МС і ПТСР, передбачає наявність внутрішніх неврологічних та ендокринних змін, а також змін у метаболізмі. Цей складний фенотип виникає в результаті взаємодії між генетичними й іншими біологічними та навколишніми факторами. Висунуто гіпотезу, що ПТСР розвивається за умов пошкодження природної здатності адаптуватися до стресу. На відміну від гострого стресу за ПТСР існує складна модуляція основних медіаторів реакції HPA на стрес і тривогу, що беруть участь у регуляції центральної та вегетативної нервових систем, включаючи посилення гальмівних систем зворотного зв'язку та пригнічення HPA осі. Внаслідок модифікації чутливості рецепторів до нейромедіаторів і/або профілю експресії ключових генів може виникати дисбаланс рівнів рецепторів, відповідальних за ініціацію стресових реакцій або, навпаки, за відновлення гомеостазу.

Зміни деяких характерних властивостей МС, що спостерігаються в осіб з ПТСР, підкреслюють схожість між цими двома розладами – обидві патології зазнають спільного впливу трьох метаболічних медіаторів: кортизолу, нейропептиду Y та окситоцину. Однак є деякі розбіжності: кортизол і нейропептид Y, сприяючи зниженню тяжкості ПТСР, водночас посилюють ожиріння, а опосередковане стресом вивільнення окситоцину одночасно знижує тяжкість обох станів. Наразі накопичено достатньо експериментальних даних, які свідчать про антидепресантні властивості антигіперглікемічних засобів з одного боку, а також про позитивний вплив селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну на контроль рівня глюкози в крові пацієнтів з порушеннями метаболізму глюкози та масу тіла осіб з ожирінням.

Підкреслено актуальність поліфармакологічної стратегії для підвищення ефективності лікарських засобів за лікування коморбідних ментальних і фізичних розладів.

*Ключові слова:* посттравматичний стресовий розлад, метаболічний синдром, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь, фармакотерапія

**V. M. Kovalenko**

### **The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the mechanisms of causal relationship of post-traumatic stress disorder with metabolic syndrome as a potential target of pharmacotherapy**

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a complex somatic, cognitive, and behavioral condition characterized by the repetition of extremely traumatic experiences that can lead to significant occupational and interpersonal dysfunction as a result of traumatic events. Although PTSD is considered primarily a psychiatric condition, due to neurological and endocrine disturbances it is also characterized by a number of somatic comorbidities, including metabolic syndrome (MS). Analysis of prospective longitudinal studies of the relationship between PTSD symptoms and MS suggests that PTSD severity is proportional to further increase in MS severity. Therefore, the question arises about the main biological regulatory mechanisms that cause PTSD and MS, and can be taken into account when developing pharmacotherapeutic approaches for the treatment of PTSD and related metabolic dysfunctions.

*The aim of the study* is to analyze the data of the scientific literature regarding modern views on the mechanisms of dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, which underlie the development of PTSD and are also involved in metabolic dysfunctions.

The frequency of comorbidity that occurs between MS and PTSD suggests the presence of internal neurological and endocrine changes, as well as changes in metabolism. This complex phenotype results from interactions between genetic, other biological and environmental factors. It has been hypothesized that PTSD develops under conditions of damage to the natural ability to adapt to stress. In contrast to acute stress in PTSD, there is a complex modulation of the main mediators of the HPA response to stress and anxiety, which are involved in the regulation of the central and autonomic nervous systems, including the strengthening of inhibitory feedback systems and inhibition of the HPA axis. As a result of modifying the sensitivity of receptors to neurotransmitters and/or the expression profile of key genes, there may be an imbalance in the levels of receptors responsible for the initiation of stress reactions or, conversely for the restoration of homeostasis.

Changes in some of the characteristic features of MS observed in people with PTSD highlight the similarities between these two disorders – both pathologies are affected by three metabolic mediators: cortisol, neuropeptide Y and oxytocin. However, there are some differences: cortisol and neuropeptide Y, while

---

---

contributing to diminish PTSD severity, simultaneously exacerbate obesity, and stress-mediated oxytocin release simultaneously reduces the severity of both conditions. So far, enough experimental data have been accumulated that showed antidepressant properties of antihyperglycemic agents on the one hand, as well as the positive effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the control of blood glucose levels in patients with glucose metabolism disorders and the body weight in obese people.

The relevance of a polypharmacological strategy to increase the effectiveness of drugs in the treatment of comorbid mental and physical disorders is emphasized.

*Key words: post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, pharmacotherapy*

---

Надійшла: 17 січня 2024 р.

Прийнята до друку: 20 березня 2024 р.

---

**Контактна особа:** Коваленко Валентина Миколаївна, доктор біологічних наук, професор, відділ токсикології, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 93 253 88 84. Електронна пошта: kovalenko\_toxy@yahoo.com