**В. О. Сергієнко, В. Б. Сегін, О. О. Сергієнко**

# ДІАБЕТИЧНИЙ ДИСТРЕС, ВЕГЕТАТИВНА ДИСФУНКЦІЯ, ХРОНІЧНЕ НИЗЬКОІНТЕНСИВНЕ ЗАПАЛЕННЯ ТА КАРДІАЛЬНА АВТОНОМНА НЕЙРОПАТІЯ У ВНУТРІШНЬО ПЕРЕМІЩЕНИХ ОСІБ

**Монографія**

Львів – Торунь
Liha-Pres
2025

**УДК [616.379-008.64:159.944.4:612.8]-054.73**
**С32**

**Рецензенти:**

**Паньків Володимир Іванович**, доктор медичних наук, професор, заслужений лікар України, завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ, Україна;

**Соколова Любов Костянтинівна**, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу діабетології Державної установи "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України", Київ, Україна

*Рекомендовано до друку Вченою радою*
*Державного некомерційного підприємства*
*"Львівський національний медичний університет*
*імені Данила Галицького"*
*(протокол № 6 від 25 червня 2025 року)*

**Сергієнко В. О.**

С32 Діабетичний дистрес, вегетативна дисфункція, хронічне низькоінтенсивне запалення та кардіальна автономна нейропатія у внутрішньо переміщених осіб : монографія / В. О. Сергієнко, В. Б. Сегін, О. О. Сергієнко. – Львів – Торунь : Liha-Pres, 2025. – 128 с.

ISBN 978-966-397-517-7
DOI: 10.36059/978-966-397-517-7

У монографії розглядаються особливості діабетичного дистресу, взаємозв'язки між стресом, вегетативною нервовою системою та цукровим діабетом 2-го типу; варіабельністю серцевого ритму й депресивними станами, дисбалансом вегетативної нервової системи та зв'язків між варіабельністю серцевого ритму, інсулінорезистентністю і хронічним запаленням низької інтенсивності. Значну увагу приділено нейрозапальним процесам та їхньому впливу на розвиток діабетичної кардіальної автономної нейропатії. Висвітлено результати крос-культурної адаптації україномовної версії системи оцінки дистресу при цукровому діабеті 2-го типу (T2-DDAS), а також діагностичну цінність україномовної версії опитувальника "Композитна оцінка вегетативних симптомів 31" (COMPASS 31). Окремо акцентовано увагу на значенні короткочасного аналізу варіабельності серцевого ритму для раннього виявлення субклінічної стадії діабетичної кардіальної автономної нейропатії.

**УДК [616.379-008.64:159.944.4:612.8]-054.73**

© В. О. Сергієнко, В. Б. Сегін, О. О. Сергієнко, 2025
© Державне некомерційне підприємство
"Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького", 2025

ISBN 978-966-397-517-7

V. A. Serhiyenko, V. B. Sehin, A. A. Serhiyenko

# DIABETIC DISTRESS, AUTONOMIC DYSFUNCTION, CHRONIC LOW-GRADE INFLAMMATION AND CARDIAC AUTONOMIC NEUROPATHY IN INTERNALLY DISPLACED PERSONS

**Monograph**

1256 1233 1996 LIHA-PRES
Lviv – Toruń
Liha-Pres
2025

**UDC [616.379-008.64:159.944.4:612.8]-054.73**
**S49**

**Reviewers:**

**Pankiv Volodymyr,** MD, PhD, Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Department of prevention, treatment of diabetes and its complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues Ministry of health of Ukraine, Kyiv, Ukraine;

**Sokolova Liubov,** MD, PhD, DSc, Head of Department of Clinical Diabetology, V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

*Recommended for publishing by the Academic Council of State non-profit enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University" (Minutes No. 6 dated 25.06.2025)*

**Serhiyenko V. A.**

S49 Diabetic distress, autonomic dysfunction, chronic low-grade inflammation and cardiac autonomic neuropathy in internally displaced persons : monograph / V. A. Serhiyenko, V. B. Sehin, A. A. Serhiyenko. – Lviv – Toruń : Liha-Pres, 2025. – 128 p.

ISBN 978-966-397-517-7

DOI: 10.36059/978-966-397-517-7

The monograph discusses the features of diabetic distress and the relationship between stress, the autonomic nervous system, and type 2 diabetes mellitus. The analysis focuses on heart rate variability, depressive states, problems of autonomic nervous system imbalance, and the relationship between heart rate variability, insulin resistance, and chronic low-grade inflammation. Considerable attention is paid to neuroinflammatory processes and their impact on the development of diabetic cardiac autonomic neuropathy. The results of adapting the Ukrainian version of the Type 2 Diabetes Distress Assessment System (T2-DDAS) and the usefulness of the Ukrainian version of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) questionnaire are emphasized. Special attention is paid to the importance of short-term analysis of heart rate variability for the early detection of the subclinical stage of diabetic cardiac autonomic neuropathy.

**UDC [616.379-008.64:159.944.4:612.8]-054.73**

© V. A. Serhiyenko, V. B. Sehin, A. A. Serhiyenko, 2025
© State non-profit enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", 2025

ISBN 978-966-397-517-7

# ЗМІСТ

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ** . . . . . 7

**ВСТУП** . . . . . 11

**РОЗДІЛ 1 ДІАБЕТИЧНИЙ ДИСТРЕС** . . . . . 16

1.1 Крос-культурна адаптація україномовної версії системи оцінки дистресу T2-DDAS ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ Д 2-ГО ТИПУ . . . . . 20

**РОЗДІЛ 2 СТРЕС, ВЕГЕТАТИВНА НЕРВОВА СИСТЕМА І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ** . . . . . 32

**РОЗДІЛ 3 СКРИНІНГ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ** . . . . . 37

3.1 Оцінка валідності й діагностичної інформативності україномовної версії опитувальника COMPASS 31 . . . . . 38

**РОЗДІЛ 4 ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ** . . . . . 46

4.1 Варіабельність серцевого ритму і депресивні стани . . . . . 48

4.2 Потенційні механізми пригнічення варіабельності серцевого ритму в посттравматичний період . . . . . 54

4.3 Варіабельність серцевого ритму і діабетична кардіальна нейропатія . . . . . 55

4.4 Оцінка діагностичної інформативності короткочасної варіабельності серцевого ритму при кардіальній автономній нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу . . . . . 57

**РОЗДІЛ 5 ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ ТА ІНСУЛІНОВА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ КАРДІАЛЬНІЙ АВТОНОМНІЙ НЕЙРОПАТІЇ** . . . . . 68

5.1 Стан деяких показників хронічного запалення низької інтенсивності та інсулінової резистентності при кардіальній автономній нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу . . . . . 70

**РОЗДІЛ 6 ДИСБАЛАНС ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ** . . . . . 76

**РОЗДІЛ 7 ВЕГЕТАТИВНА НЕРВОВА СИСТЕМА, НЕЙРОЗАПАЛЬНІ ПРОЦЕСИ І ДІАБЕТИЧНА КАРДІАЛЬНА АВТОНОМНА НЕЙРОПАТІЯ** . . . . . 82

**ПІДСУМКИ** . . . . . 87

**ЛІТЕРАТУРА** . . . . . 91

**АНОТАЦІЯ** . . . . . 122

**ABSTRACT** . . . . . 124

**ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ** . . . . . 126

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS** . . . . . 127

# ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

| | |
|---|---|
| АТ | артеріальний тиск |
| АФК | активні форми кисню |
| ВНС | вегетативна нервова система |
| ВПО | внутрішньо переміщені особи |
| ВСР | варібельність серцевого ритму |
| вчСРБ | високочутливий С-реактивний білок |
| ГГАВ | гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова вісь |
| ДДС | діабетичний дистрес |
| ДСА | дихальна синусова аритмія |
| ІМ | інфаркт міокарда |
| ІМТ | індекс маси тіла |
| ІЛ | інтерлейкін |
| ІР | інсулінорезистентність |
| ІРІ | імунореактивний інсулін |
| КАН | кардіальна автономна нейропатія |
| КПГ | кінцеві продукти неферментативного глікування |
| МС | метаболічний синдром |
| ОС | оксидативний стрес |
| ПСНС | парасимпатична нервова система |
| ПТСР | посттравматичний стресовий розлад |
| ПФК | префронтальна кора |
| РКПГ | рецептори кінцевих продуктів глікування |
| СНС | симпатична нервова система |
| ССЗ | серцево-судинні захворювання |
| ФНП-α | фактор некрозу пухлини-α |
| ХЗНІ | хронічне запалення низької інтенсивності |
| ХКС | хронічний коронарний синдром |
| ХСН | хронічна серцева недостатність |
| ЦД | цукровий діабет |
| ЦНС | центральна нервова система |
| ЧСС | частота серцевих скорочень |
| α7-nAChR | α7 nicotinic acetylcholine receptors (α7 субтип нікотинових ацетилхолінових рецепторів) |

| | |
|---|---|
| CAN | central autonomic network (центральна вегетативна мережа) |
| CAP | cholinergic anti-inflammatory pathway (холінергічний протизапальний шлях) |
| COMPASS 31 | Composite Autonomic Symptom Score (Композитна оцінка вегетативних симптомів 31) |
| CART's | cardiovascular autonomic reflex tests (кардіоваскулярні тести автономних рефлексів) |
| CV | coefficient of variation (коефіцієнта варіації) |
| DAMPs | damage-associated molecular patterns (асоційовані з ушкодженнями молекулярні патерни) |
| DDS-17 | Diabetes Distress Scale (Шкала дистресу при діабеті) |
| HbA1c | glycated hemoglobin A1c (глікований гемоглобін A1c) |
| HF | high frequency power (високочастотний компонент кардіоритму) |
| Hf norm | high frequency normalized unit (нормована одиниця спектра високочастотного компоненту кардіоритму) |
| HF% | percentage of HF in the total spectrum (відсоток HF в загальному спектрі ВСР) |
| HOMA-IP | Homeostasis Model Assessment, HOMA (індекс IP) |
| HRVTI | triangular index (триангулярний індекс) |
| LF | low frequency power (низькочастотний компонент кардіоритму) |
| Lf norm | low frequency normalised unit (нормована одиниця спектру низькочастотного компонента кардіоритму) |
| LF% | percentage of LF in the total spectrum (відсоток LF в загальному спектрі ВСР) |

| | |
|---|---|
| LF/HF | quotient of the spectrum in LF and the spectrum in HF (співвідношення LF до HF) |
| mRR | median RR interval, mRR (середня тривалість інтервалів R-R) |
| NF-B | nuclearfactorkappa-light-chain-enhancer of activated B cells (транскрипційний ядерний фактор "каппа-бі") |
| NLR | neutrophil-lymphocyte ratio (співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів) |
| PAMPs | pathogen-associated molecule patterns (патоген-асоційовані молекулярні патерни) |
| pNN 50 | percentage of consecutive NN intervals that deviate from one another by more than 50 ms (відсоток послідовних NN інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс) |
| RMSSD | root mean square of successive differences between adjacent NN intervals (квадратний корень із середніх квадратів різниць величин послідовних пар інтервалів NN) |
| SDNN | standard deviation of NN intervals within the measurement area ((стандартне відхилення величин нормальних інтервалів R-R (NN)) |
| T2-DDAS | The Type 2 Diabetes Distress Assessment System (Система оцінки дистресу при цукровому діабеті 2-го типу) |
| T2DDAT-CORE | Type 2 Diabetes Distress Assessment Tool: Identifying the Core Level of Distress (Інструмент оцінки дистресу при цукровому діабеті 2-го типу: визначення основного рівня дистресу) |
| T2DDAT-SOURCES | Type 2 Diabetes Distress Assessment Tool: Identifying the Sources of Distress (Інструмент оцінки дистресу цукрового діабету 2-го типу: визначення джерел дистресу) |

| | |
|---|---|
| TGFβ | transforming growth factor beta (трансформуючий фактор росту бета) |
| TLR | Toll Like Receptors (Toll-подібні рецептори) |
| TP | total power (загальна потужність) |
| TWS | Total weighted score (загальний зважений бал) |
| VLF | very low frequency power (дуже низькочастотний компонент кардіоритму) |
| VLF% | percentage of VLF in the total spectrum (відсоток VLF в загальному спектрі ВСР) |

# ВСТУП

Військові конфлікти мають руйнівний вплив на психічне здоров'я людей, розриваючи зв'язки в громадах і сім'ях, а також перешкоджаючи розвитку в соціальній, освітній і економічній сферах. Війна та конфлікти завдають довгострокової шкоди як фізичному, так і психологічному благополуччю людей [1]. Військові конфлікти здатні руйнувати сім'ї, громади, а також негативно впливати на соціальний і економічний розвиток націй [2]. Наслідки війни охоплюють як психологічне, так і фізичне ушкодження для населення і призводять до зниження людського та матеріального капіталу [3]. Дані Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) свідчать, що кожен п'ятий мешканець територій, де відбулися бойові дії, стикається з проблемами психічного здоров'я, а поширеність таких розладів складає 22,1 % [4]. Вплив тривалого насильства на психічне здоров'я та добробут ще більше посилюється в умовах війни [3]. Крім того, такі фактори, як безробіття та бідність, разом із проблемами психічного здоров'я, поглиблюють негативний вплив на соціальні та інші аспекти здоров'я як на особистому, так і на суспільному рівнях [5].

Масштабні переміщення населення часто виникають внаслідок військових конфліктів і стихійних лих через погіршення стану довкілля, або економічні труднощі [6]. Внутрішньо переміщені особи (ВПО) – це індивіди, які змушені були залишити свої оселі, перемістившись на іншу територію, не перетинаючи при цьому міжнародних кордонів [7]. На відміну від біженців, ВПО, або ті, хто був змушений покинути свої домівки, але все ще перебуває в межах кордонів своєї країни, стикаються з особливими труднощами, оскільки вони навряд чи отримають такий самий рівень допомоги від міжнародних організацій [8]. Дві основні категорії населення, що проживають у регіонах, охоплених війною, включають саме ВПО та членів приймаючої громади, які не є внутрішньо переміщеними [9]. ВПО опиняються у вразливому становищі, зокрема через обмежені економічні можливості, нестачу соціальних зв'язків, несприятливі умови

життя та залежність від підтримки держави і неурядових організацій [10, 11]. Наслідки насильницьких конфліктів, воєн і подій, пов'язаних з переміщенням населення, добре задокументовані і призводять до складних гуманітарних криз, що мають глибокий вплив на добробут постраждалого населення [12]. Однією з найгостріших проблем є соціальна ізоляція, адже ВПО рідше знаходять стабільну роботу і частіше працюють тимчасово [3, 13].

Внутрішнє переміщення людей, спричинене конфліктом, підвищує ризик розладів психічного здоров'я, включаючи депресію та посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), серед постраждалого населення [14]. Психологічний дистрес, спричинений конфліктами, може також сприяти поширенню нездорової поведінки, такої як зловживання алкоголем і паління, що призводить до збільшення тягаря неінфекційних захворювань [15]. Понад 20 % вимушено переміщених українців страждають на серцево-судинні захворювання (ССЗ), а кожен двадцятий – на цукровий діабет (ЦД) [16]. Крім того, разом із додатковим стресовим фактором, викликаним пандемією COVID-19, російське вторгнення в Україну призвело до сплеску розладів психічного здоров'я, включаючи порушення сну, тривогу, депресію та ПТСР [17].

Повідомляється, що поширеність психічних розладів серед ВПО більш ніж удвічі вища, ніж серед населення в цілому, а показники ПТСР і депресії широко варіюються в різних дослідженнях. Вважається, що це пов'язано з тривалим переміщенням, відсутністю продовольчої безпеки та впливом травматичного досвіду [18].

Стресові фактори, такі як безробіття, низький соціально-економічний статус та соціальна ізоляція, можуть загострювати вже наявні розлади психічного здоров'я та підвищувати ймовірність набуття нових розладів [19]. За даними мета-аналізу поширеності депресивних розладів та ПТСР серед дорослого населення, яке пережило війну, в усьому світі 238 млн і 242 млн них страждають від цих станів відповідно [20]. В іншому дослідженні, психіатричні діагнози були виявлені у 62,2 %

респондентів. З 14,9 % осіб, які повідомили про ПТСР, депресію (13,5 %), коморбідні ПТСР і депресію (8,1 % учасників), ПТСР був найбільш поширеним захворюванням [8].

Досвід ВПО можна розглядати через призму підходу «принципу безперервності», в якому визначено ключові компоненти, необхідні для ефективного управління життям під час і після стресових обставин [21]. По-перше, "когнітивна безперервність" акцентує увагу на раціональному мисленні та пошуку знань для інтерпретації досвіду. По-друге, "міжособистісна соціальна безперервність" стосується цінності стосунків і постійної підтримки з боку сім'ї та друзів. По-третє, "безперервність роботи» включає в себе стабільність, яку пропонують тривалі професійні та особисті ролі. По-четверте, "історична безперервність" стосується еволюції нашої концепції особистості, яка закріплює її серед змін. Катастрофічні події, такі як конфлікти, порушують цю безперервність, що призводить до невизначеності та страху перед непередбачуваним майбутнім [21]. Ці люди стикаються з подвійним викликом: долати складнощі, пов'язані з переміщенням, і, водночас, продовжувати лікувати свою хворобу.

Результати дослідження по вивченню досвіду пацієнтів з ЦД, які були переміщені під час конфлікту між Ізраїлем і ХАМАС в 2024 році виявили три основні теми, що турбували ВПО: 1. "Я поїхав без одягу та ліків". Учасники описували хаотичний процес евакуації та труднощі у підтримці лікування діабету без своїх запасів. 2. "Подвійне подолання": пацієнти намагалися контролювати діабет, одночасно адаптуючись до нових, тимчасових умов життя, які порушили їхній звичний режим лікування. 3. Пошук внутрішньої стійкості, черпаючи сили із зовнішньої підтримки. Ця тема відображає важливість внутрішньої стійкості та підтримки з боку сім'ї, друзів і медичних працівників у подоланні проблем, пов'язаних з управлінням здоров'ям і переміщенням. Ці люди стикаються з подвійним викликом: долати складнощі, пов'язані з переміщенням, і, водночас, продовжувати лікувати свою хворобу [22]. Дослідження підкреслює значні виклики, з якими стикаються пацієнти з ЦД під час

евакуації в умовах конфлікту, включаючи перерви в їхньому звичайному лікуванні, підвищений психологічний стрес і важливу роль систем підтримки. Ці висновки підкреслюють необхідність розробки планів готовності до надзвичайних ситуацій для забезпечення безперервності догляду за пацієнтами з ЦД під час кризових ситуацій [22].

Згідно з результатами досліджень, пережитий травматичний досвід може призводити до розвитку емоційних розладів, які посилюють діабетичний дистрес (ДДС) та ускладнюють процес глікемічного контролю для осіб із діабетом серед переміщеного населення [23, 24]. Такі порушення значною мірою впливають на ефективність самоконтролю та дотримання рекомендацій щодо лікування, що негативно відображається на загальному стані здоров'я. Це підкреслює необхідність забезпечення цільової підтримки у рамках кризових ситуацій, особливо для осіб із хронічними захворюваннями, такими як діабет, які є вразливими до впливу психологічного навантаження [25, 22]. З огляду на зростання кількості ВПО в Україні та їхню підвищену сприйнятливість до низки хронічних захворювань, зокрема ЦД 2-го типу, вкрай важливо ретельно документувати поширеність різних проблем зі здоров'ям у цих громадах [4, 7]. Гуманітарний сектор, сектор розвитку, сектор охорони здоров'я та сектор охорони психічного здоров'я повинні приділяти особливу увагу наданню послуг з охорони психічного здоров'я в конфліктних і постконфліктних ситуаціях через високий і стійкий рівень психічних розладів у країнах, що постраждали від конфлікту.

Цукровий діабет 2-го типу є однією з головних причин розвитку хронічної серцевої недостатності, поступаючись лише артеріальній гіпертензії (АГ) та хронічному коронарному синдрому (ХКС). Ризик виникнення хронічної серцевої недостатності у пацієнтів із ЦД обумовлений комбінацією діабетичної кардіальної автономної нейропатії (КАН), кардіоміопатії, ХКС та АГ, яку часто називають кардіотоксичною тріадою [26–28].

Діабетична автономна нейропатія може вражати будь-яку систему організму. Існує крилатий вислів: "Щоб знати

автономну нейропатію, необхідно знати всю медицину" [29, 30]. Кардіальна автономна нейропатія є однією з найбільш серйозних і клінічно значущих форм автономної нейропатії, яка, на жаль, недостатньо діагностується. Вона може супроводжуватися вираженою постуральною гіпотонією, зниженою толерантністю до фізичних навантажень, ішемією коронарних судин і навіть проявами "німого" інфаркту міокарда. За літературними даними, діабетична КАН спостерігається у близько 30–40 % пацієнтів із ЦД як 1-го, так і 2-го типу, що значно підвищує показники смертності. Крім того, діабетична КАН збільшує ймовірність синдрому раптової смерті та може передувати розвитку гострих цереброваскулярних порушень. Варто зазначити, що навіть доклінічна стадія КАН негативно впливає на прогноз життя і підвищує ризик раптової смерті [29]. Рівень смертності при КАН може досягати 50 %, а наявність вегетативної дисфункції у пацієнтів із ЦД вказує на несприятливий прогноз [31, 32]. Таким чином, вивчення патогенетичних механізмів розвитку діабетичної КАН, її рання діагностика, розробка методів лікування та профілактики залишаються актуальними пріоритетами сучасної діабетології.

Метою цієї монографії є розробка систематизованих рекомендацій щодо ранньої діагностики діабетичного дистресу та кардіальної автономної нейропатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, зокрема серед внутрішньо переміщених осіб. Це передбачає необхідність впровадження раннього скринінгу, а також здійснення профілактичних і терапевтичних заходів на більш ранніх етапах. Безумовно, представлений матеріал не претендує на абсолютну досконалість і може містити певні недоліки. Проте автори сподіваються, що ця праця стане вагомим інструментом для практичного застосування серед ендокринологів, кардіологів, невропатологів, лікарів загальної практики, спеціалістів інших медичних напрямів та науковців.

# РОЗДІЛ 1

# ДІАБЕТИЧНИЙ ДИСТРЕС

Цукровий діабет 2-го типу – це хронічне захворювання з високими вимогами до пацієнтів. Окрім несприятливих метаболічних наслідків, діабет пов'язаний з серйозними емоційними проблемами. Дійсно, хворі на ЦД 2-го типу стикаються з труднощами у соціальному, психологічному та медичному плані, а також з великою кількістю невизначеності та постійних проблем. Деякі з таких пацієнтів можуть страждати від ДДС. Останній відноситься до різноманітних негативних емоцій, які виникають через тягар життя, пов'язаний з діабетом [33, 34].

Діабетичний дистрес, дистрес, пов'язаний з діабетом, і специфічний діабетичний дистрес – це терміни, що описують почуття розчарування і тривоги, які часто супроводжують життя з ЦД і управління ним [35]. Термін «діабетичний дистрес» вперше увійшов у психосоціальні дослідження у 1995 році і означає «негативний емоційний або афективний досвід, спричинений труднощами, пов'язаними з життям із діабетом». Спочатку прихильники цієї концепції вагалися, стверджуючи, що ДДС є основною перешкодою для самодопомоги та контролю діабету. З того часу зростаюча кількість доказів, яка зараз включає кілька систематичних оглядів інтервенційних досліджень, свідчить про те, що ДДС, як при ЦД 1-го, так і ЦД 2-го типу, у всіх вікових групах, у всіх країнах і культурних середовищах, де він вивчався, є поширеним явищем і може бути бар'єром на шляху до оптимального емоційного благополуччя, самодопомоги та контролю діабету. Як наслідок, моніторинг ДДС як частина рутинної клінічної допомоги є частиною багатьох національних настанов [36]. Хоча пацієнт, який переживає ДДС, може демонструвати депресивні та тривожні симптоми, ДДС не вважається психіатричним захворюванням, а є стресовою реакцією на життя з цим захворюванням [37]. Повідомляється, що підвищений рівень ДДС асоціюється

з погіршенням самоконтролю та підвищенням рівня HbA1c [38]. Таким чином, підвищується ризик розвитку ускладнень, пов'язаних з тривалими періодами гіперглікемії. На підтвердження цього взаємозв'язку, зменшення рівня ДДС продемонструвало помірне покращення самоконтролю в поведінці та зниження рівня глікованого гемоглобіна A1c (HbA1c) [35]. Отже, ДДС привертає увагу через його негативні психологічні наслідки та потенціал негативних наслідків для фізичного здоров'я.

Згідно з оцінками різних досліджень, у 30 % пацієнтів з діабетом спостерігається ДДС [39, 40]. Розрізнити ДДС і депресію часто буває складно. Перший виникає в повсякденній реальності життя з діабетом, тоді як другий є загальним емоційним занепокоєнням, яке не пов'язане з конкретною ситуацією чи станом [36]. Диференціальний діагноз вимагає ретельного збору анамнезу, з особливою увагою до хронологічного розвитку симптомів, їх зв'язку з психосоціальними факторами, будь-якими попередніми психічними розладами, початком гіперглікемії та перебігом глікемічного контролю [41].

Депресія та ДДС при діабеті підвищують ризик незадовільного контролю захворювання, розвитку діабетичних ускладнень та низької якості життя пацієнта [42]. Таким чином, психологічна оцінка хворих на ЦД є життєво важливою для досягнення оптимального лікування та запобігання фатальним наслідкам [43, 44]. Отже, лікування діабету має бути спрямоване не лише на контроль глікемії та профілактику ускладнень, але й на полегшення психологічного навантаження. Таким чином, щоб досягти найкращого досяжного результату здоров'я та емоційного благополуччя, психосоціальне лікування повинно бути включене до клінічної допомоги для всіх людей з діабетом [35, 45].

Страх, занепокоєння, гнів, провина, сум і розчарування – це лише деякі з емоційних реакцій людей з ДДС [46]. Тим не менш, симптоми ДДС можуть значно відрізнятися за шириною та інтенсивністю у різних пацієнтів. Встановлення діагностичних критеріїв має вирішальне значення для однакової ідентифікації пацієнтів з групи ризику та досягнення узгодженості

результатів у різних дослідженнях. На сьогодні не існує загальноприйнятого об'єктивного методу визначення наявності ДДС.

Різноманітність джерел ДДС в поєднанні з недостатньою валідністю змісту в існуючих інструментах вимірювання підкреслюють труднощі в концептуалізації ДДС. Щоб подолати це, були зроблені спроби визначити його як окрему концепцію [36]. У рамках цього дослідження намагалися зрозуміти, що може лежати в основі переживання ДДС, зосереджуючись, в основному, на емоційних механізмах [23]. Наприклад, деякими авторами вважається, що посилення ДДС пов'язане з трьома аспектами незадовільної емоційної регуляції: самооцінкою емоцій, імпульсивною реакцією на емоції та недостатнім усвідомленням емоційних переживань, пов'язаних з діабетом [47].

Актуальні статистичні дані щодо ВПО на міжнародному рівні демонструють чіткий зв'язок ДДС із затяжними збройними конфліктами. Значна частка ВПО зосереджена саме в регіонах, охоплених військовими діями. Зокрема, повідомляється, що найбільша кількість ВПО походить із країн, які переживають тривалий стан війни [48]. В науковій літературі надто часто ігнорується те, що ВПО, які стикаються з багатьма проблемами як фізичними, так і психологічними, часто використовують як "зброю війни" [49, 17]. ДДС виступає досить поширеним явищем серед пацієнтів, які страждають на діабет. Згідно з даними численних досліджень, частота ДДС варіюється від 20 % до 48 % серед хворих на ЦД 1-го або ЦД 2-го типу [39, 48]. Психосоціальні фактори ризику ДДС значною мірою пов'язані із загрозою розвитку ССЗ, КАН у хворих на ЦД 2-го типу [50, 51]. Ці висновки підкреслюють важливість інтеграції психосоціальної підтримки в індивідуальні стратегії лікування для зниження ризику ССЗ у пацієнтів з ЦД 2-го типу [50].

Рання діагностика ДДС, його врахування як ключового фактора в управлінні діабетом і вчасне втручання можуть суттєво покращити глікемічний контроль і якість життя пацієнтів [42, 52]. У зв'язку з цим розробка ефективних інструментів для діагностики цієї проблеми є вкрай важливою. З метою

оцінки ДДС розроблено низку заходів, включаючи шкалу ATT39 [53, 54], шкалу проблемних зон при діабеті (Problem Areas in Diabetes, PAID scale) [55], переглянутий опитувальник щодо стресу при діабеті (Revised Questionnaire for Stress in Diabetes, QSD-R) [56], шкалу дистресу при діабеті I типу (Type I Diabetes Distress Scale, T1-DDS), переглянуту шкалу якості життя при діабеті, підшкалу «Тягар та обмеження – щоденні клопоти», підшкалу "Самопочуття при діабеті" опитувальника 28 ((Diabetes-specific Quality of Life Scale-Revised (DSQoLs-R) 'Burden and Restrictions-Daily Hassles' sub-scale, Well-being Questionnaire 28, W-BQ 28)), підшкалу "Емоційні уявлення" переглянутого опитувальника сприйняття хвороби ((Illness Perceptions Questionnaire-Revised (IPQ-R) 'Emotional Representations' sub-scale)) [57] і шкалу дистресу при діабеті (Diabetes Distress Scale, DDS-17) [53]. Хоча всі опитування дають загальний бал дистресу, T1-DDS і DDS дають показники в декількох підкатегоріях, які представляють сфери ДДС, виявлені у відповідній когорті. Ці шкали успішно охоплюють багато аспектів ДДС і є корисними як відправна точка для визначення можливих сфер ДДС, тяжкості ДДС та сприяння обговоренню між пацієнтом і лікарем [47]. Отже, раціональне використання різних шкал є необхідним через наявність різних факторів, які можуть впливати на виникнення ДДС [58, 44]. Однак існує думка, що ці існуючі показники не є валідними за змістом і не дають всебічної оцінки цього явища [57]. Частково це може бути пов'язано з тим, що ДДС є контекстуальним досвідом, який залежить від таких факторів, як вік, культура, тип діабету та тип ліків.

Система оцінки дистресу при ЦД 2-го типу (The Type 2 Diabetes Distress Assessment System, T2-DDAS) – це єдиний спеціалізований інструмент оцінки ДДС, який був валідований та стандартизований виключно для дорослих пацієнтів з ЦД 2-го типу. T2-DDAS, створена та валідована для західних популяцій, надає можливість комплексно оцінити як базовий емоційний дистрес, пов'язаний із ЦД 2-го типу, так і фактори, що його

спричиняють [47]. T2-DDAS дозволяє провести оцінку стану пацієнта під час лікування діабету, а саме занепокоєння щодо контролю глікемії, прихильності до лікування, довгострокових ускладнень та психосоціального впливу захворювання [53, 59]. Обстеження пацієнтів з ЦД 2-го типу західної цивілізації за допомогою T2-DDAS показало високу психометричну надійність [47, 53]. Незважаючи на успішну валідацію для західної аудиторії, даний інструмент може бути недостатньо ефективним у відображенні ДДС серед представників інших культурно різноманітних груп. Однак, адаптація T2-DDAS для використання у культурно відмінних регіонах, зокрема в Україні, поки що залишається невивченою.

## 1.1 Крос-культурна адаптація україномовної версії системи оцінки дистресу T2-DDAS ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2-ГО ТИПУ

Нами було проведено дослідження, спрямоване на розробку та крос-культурну адаптацію україномовної версії системи оцінки дистресу T2-DDAS при ЦД 2-го типу. Перехресне дослідження здійснено на кафедрі ендокринології Державного некомерційного підприємства "Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, що розташована на базі поліклінічного відділення філії "Центр ендокринологічного здоров'я" КНП ЛОР Львівського обласного клінічного діагностичного центру з дотриманням етичних норм та принципів Ґельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, переглянутої у 2013 році, про проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Усі пацієнти перед проведенням обстеження підписали добровільну інформовану згоду, схвалену комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол № 7 від 26 червня 2023 року).

Обстежено дві групи, з них пацієнти з ЦД 2-го типу, які постійно проживають у м. Львові та області (1-ша, n = 32) і хворі на ЦД 2-го типу, які отримали статус ВПО після початку повномасштабного вторгнення РФ (2-га група, n = 32) Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали згідно [60]. Усі учасники дослідження були двомовними, українська була рідною мовою та володіли англійською.

Критерії включення: ЦД 2-го типу в стадії компенсації; вік 40–60 років; вільне володіння англійською мовою. Критерії виключення: ЦД 1-го типу; діабетичний кетоацидоз; вторинний ЦД; індекс маси тіла (ІМТ) > 40 кг/м$^2$; діабетична проліферативна ретинопатія; діабетична хронічна хвороба нирок IV і V ст.; діабетична стопа; важкі супутні захворювання; вагітність; психічні розлади та стани, що перешкоджають розумінню анкет.

Було проведено аналіз медичних історій, а також вивчено звички паління, споживання алкоголю та рівень фізичної активності. Вимірювали антропометричні, клінічні та метаболічні параметри. Діагноз діабетичної хронічної хвороби нирок ґрунтувався на наявності мікро- та макроальбумінурії та/або зниженої швидкості клубочкової фільтрації (< 60 мл/хв/1,73 м$^2$). Діагностика діабетичної ретинопатії базувалася на розширеному та комплексному огляді офтальмолога. Захворювання периферичних судин оцінювали за клінічними критеріями, а коронарні та/або цереброваскулярні події – за анамнезом та даними амбулаторних карток. Неврологічне обстеження проводилося шляхом оцінки неврологічних симптомів і ознак за допомогою Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire (MNSI-Q) і Michigan Diabetic Neuropathy Score (MDNS) [27, 61]. Вегетативну функцію вимірювали за допомогою зміни частоти серцевих скорочень (ЧСС) під час глибокого вдиху, співвідношення 30:15 і проби Вальсальви, ортостатичної проби та короткочасної варіабельності серцевого ритму (ВСР) [29]. Учасники дослідження заповнювали україномовну версію опитувальника “Композитна оцінка вегетативних симптомів 31” (Composite Autonomic Symptom Score, COMPASS 31) [62] та опитувальника T2-DDAS.

Опитувальник T2-DDAS складається з двох основних частин, які можна використовувати незалежно, або залежно від конкретних клінічних або дослідницьких потреб: "Інструмент оцінки дистресу при цукровому діабеті 2-го типу: визначення основного рівня дистресу (TYPE 2 DIABETES DISTRESS ASSESSMENT TOOL: Identifying the Core Level of Distress, T2DDAT-CORE)" (вісім запитань) та розширеного розділу "Інструмент оцінки дистресу цукрового діабету 2-го типу: визначення джерел дистресу (TYPE 2 DIABETES DISTRESS ASSESSMENT TOOL: Identifying the Sources of Distress (T2DDAT-SOURCES) (21 запитання). Перша частина (Diabetes Distress CORE) оцінює інтенсивність ключових проявів ДДС, про які повідомляє пацієнт. Чим вищий бал у цьому розділі, тим сильніше виражений ДДС. Друга частина (Diabetes Distress SOURCE) більш детально аналізує джерела ДДС у дорослих пацієнтів із ЦД 2-го типу. Ці джерела поділені на сім підшкал, що охоплюють різні аспекти життя пацієнта з ЦД 2-готипу: "Гіпоглікемія" (три пункти), "Довгострокове здоров'я" (три пункти), "Взаємодія з медичними працівниками" (три пункти), "Міжособистісні проблеми" (три пункти), "Сором/стигма" (три пункти), "Доступ до медичної допомоги" (три пункти) та "Управлінські вимоги, пов'язані зі щоденним контролем діабету" (вимоги менеджменту) (три пункти). Кожна підшкала висвітлює конкретний бік життя пацієнта з ЦД 2-го типу, який може сприяти підвищенню рівня ДДС. Вищий бал, отриманий за певне джерело вказує на більший вплив ДДС. Оцінка відповіді на кожне питання ґрунтується на 5-бальній шкалі Лайкерта (Likert scale), де: 1 – відсутність проблеми, 2 – незначна проблема, 3 – помірна проблема, 4 – серйозна проблема і 5 – дуже серйозна проблема. Опитування враховує суб'єктивні відчуття пацієнта за останній міс. Більш високий бал відповіді вказує на більший рівень дистресу при діабеті. Середнє значення ≥ 2 вважається ознакою підвищеного рівня ДДС як у розділі CORE, так і в SOURCE. У свою чергу, середній бал < 2 свідчить про відсутність

клінічно значущого рівня діабетичного дистресу. Детальна інформація описана в оригінальній версії T2-DDAS [53, 63].

Опитувальники T2-DDAS було перекладено з англійської на українську [64]. Усі перекладені пункти T2-DDAS спочатку обговорювалися двома незалежними перекладачами для обох мов, а потім перекладалися на англійську двомовними перекладачами, які не знали оригіналу T2-DDAS. Згодом перекладачі та дослідники обговорили суперечливі запитання, щоб створити версію T2-DDAS, яка б найбільше підходила для культурного середовища України. Також були враховані пропозиції пацієнтів щодо запитань опитувальника. Враховуючи усі зауваження та коментарі, було створено остаточну, адаптовану україномовну версію T2-DDAS [64].

Були проведені напівструктуровані інтерв'ю тривалістю 40–60 хв з метою вивчення життєвого досвіду пацієнтів з ЦД 2-го типу. Метою цих інтерв'ю було з'ясування особистого досвіду життя з ЦД 2-го типу, а також вивчення їхніх поглядів на здатність контролювати діабет. Крім того, було досліджено, як ці погляди пов'язані із загальним станом здоров'я та якістю життя. Кожен із респондентів двічі заповнив опитувальник T2-DDAS, спершу українською, а потім англійською мовами. Порядок заповнення анкети був рандомізований у поліклінічному відділенні філії "Центр ендокринологічного здоров'я" КНП ЛОР Львівського обласного клінічного діагностичного центру. Щоб оцінити відтворюваність, ті ж самі учасники заповнили T2-DDAS з інтервалом у 4 ± 1 тиждень. Показники > 2 вважали порушеними [53]. Для оцінки нормальності розподілу даних використовували критерій Колмогорова-Смірнова (Kolmogorov-Smirnov test). Перевірили вікові відмінності між пацієнтами з ЦД 2-го типу і контрольною групою за допомогою t-критерію Стьюдента (Student's t-test). Для оцінки надійності української версії T2-DDAS провели порівняння отриманих результатів української версії T2-DDAS з відповідними в оригінальній версії. З цією метою використали визначення коефіцієнта кореляції Пірсона (Pearson's correlation coefficient, PCC)

для нормально розподілених балів та коефіцієнта кореляції рангу Спірмена (Spearman's rank correlation) для ненормально розподілених балів. З метою визначення внутрішньої узгодженості кожного набору запитань для україномовної та оригінальної версій T2-DDAS розрахували α-коефіцієнт Кронбаха (Cronbach's alpha coefficient). Вважається, що значення α-коефіцієнта Кронбаха 0,7 або вище вказує на прийнятно тісний зв'язок між запитаннями в межах їх певного набору для конкретного домену, а отже, на достатню їх надійність [63]. З метою порівняння отриманих даних оригінальної та україномовної версій опитувальника T2-DDAS між пацієнтами та здоровими учасниками, провели дисперсійний аналіз повторних вимірювань (repeated measures analysis of variance, RANOVA), де "мова" ("американська, англійська» або "українська") була внутрішньосуб'єктним чинником, а "група" ("пацієнти з ЦД 2-го типу" або "здорові учасники") – міжсуб'єктним фактором. Для аналізу даних використовувалась статистична програма (SPSS, IBM SPSS Statistics 20). Дані виражені як середнє ± стандартне відхилення. Статистична значущість припускалася для значень $p < 0,05$.

В **таблиці 1.1** представлено особливості показників ДДС англомовної і україномовної версій T2-DDAS у хворих на ЦД 2-го типу.

**Таблиця 1.1**

**Особливості показників діабетичного дистресу англомовної та україномовної версій T2-DDAS у хворих на ЦД 2-го типу**

| Параметри | Версія | ЦД 2-го типу | ВПО з ЦД 2-го типу | p |
|---|---|---|---|---|
| | | 1-ша група (n = 32) | 2-га група (n = 32) | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Diabetes distress | Англійська | 2,29 ± 0,58 | 3,44 ± 0,41 | **p < 0,001** |
| Діабетичний дистрес | Українська | 2,31 ± 0,55 | 3,41 ± 0,42 | **p < 0,001** $p^1 < 0,05$ |
| Hypoglycemia | Англійська | 2,03 ± 0,79 | 2,65 ± 0,87 | **p < 0,01** |
| Гіпоглікемія | Українська | 2,01 ± 0,77 | 2,64 ± 0,87 | **p < 0,01** $p^1 < 0,05$ |

Продовження таблиці 1.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| Long term health | Англійська | 2,53 ± 0,59 | 3,67 ± 0,66 | **p < 0,001** |
| Довгострокове здоров'я | Українська | 2,51 ± 0,61 | 3,65 ± 0,68 | **p < 0,001** $p^1 < 0,05$ |
| Healthcare provider | Англійська | 2,44 ± 0,89 | 3,17 ± 0,8 | p < 0,01 |
| Взаємодія з медичними працівниками | Українська | 2,41 ± 0,88 | 3,14 ± 0.82 | **p < 0,01** $p^1 < 0,05$ |
| Interpersonal issues | Англійська | 2,43 ± 0,88 | 3,38 ± 0,99 | **p < 0,001** |
| Міжособистісні проблеми | Українська | 2,41 ± 0,86 | 3,34 ± 1,0 | **p < 0,001** $p^1 > 0,05$ |
| Shame/stigma | Англійська | 2,17 ± 0,79 | 2,38 ± 0,83 | p > 0,05 |
| Сором/стигма | Українська | 2,13 ± 0,82 | 2,34 ± 0,85 | **p > 0,05** $p^1 > 0,05$ |
| Healthcare access | Англійська | 2,09 ± 0,86 | 3,26 ± 0,79 | **p < 0,001** |
| Доступ до медичної допомоги | Українська | 2,06 ± 0,82 | 3,22 ± 0,78 | **p < 0,001** $p^1 > 0,05$ |
| Management demands | Англійська | 2,63 ± 0,89 | 3,44 ± 0,92 | **p < 0,001** |
| Вимоги менеджменту | Українська | 2,58 ± 0,9 | 3,43 ± 0,9 | **p < 0,001** $p^1 > 0,05$ |

***Примітки:*** *T2-DDAS – The Type 2 Diabetes Distress Assessment System (Система оцінки дистресу при цукровому діабеті 2-го типу); ВПО – внутрішньо переміщені особи; ЦД – цукровий діабет; дані виражені як середнє стандартне ± відхилення; p – значення порівняння показників 1-ої і 2-ої груп; $p^1$ – значення порівняння показників англійської і україномовної версій. Значення суттєвих відмінностей або тенденції до значущості виражені жирним шрифтом.*

Порівняльний аналіз показників фактора «Діабетичний дистрес» демонструє, що найбільш виражений рівень ДДС спостерігається серед ВПО, які страждають на ЦД 2-го типу.

Крім того, у цих пацієнтів статистично значними є збільшення таких факторів, як гіпоглікемія, довгострокове здоров'я, взаємодія з медичними працівниками, міжособистісні проблеми, доступ до медичної допомоги і вимоги менеджменту, у порівнянні з даними, отриманими у другій групі (**таблиця 1.1**).

Інструмент T2-DDAS продемонстрував хорошу загальну надійність, а фактор "Діабетичний дистрес" показав високу внутрішню узгодженість (α = 0,91 Кронбаха), що свідчить про ефективне вимірювання діабетичного дистресу. Україномовна версія T2-DDAS продемонструвала високу внутрішню узгодженість із значеннями α-Кронбаха, які були подібні до значень α-Кронбаха в оригінальному T2-DDAS. Показники фактора "Діабетичний дистрес", отримані в пацієнтів на ЦД 2-го типу за допомогою україномовної версії T2-DDAS, демонструють тісний зв'язок із балами, оціненими за допомогою оригінальної версії (**таблиця 1.1**). Коефіцієнти α-Кронбаха для таких факторів, як гіпоглікемія, довгострокове здоров'я, взаємодія з медичними працівниками, міжособистісні проблеми і доступ до медичної допомоги, а також для опитувальника в цілому були навіть дещо вищими за відповідні коефіцієнти оригінальної версії. Ці фактори показали прийнятну або сильну внутрішню узгодженість (α = 0,67—0,89), що вказує на те, що вони є надійними та достовірними показниками відповідних конструктів діабетичного дистресу [65]. Фактор гіпоглікемії, хоча і демонструє сильні зв'язки (0,77—0,86), має нижчий коефіцієнт α-Кронбаха (0,64), хоча і близький до показників оригінального інструменту. Відомо, що значення α < 0,7 вказує на можливість доопрацювання, такі значення не є рідкістю в психологічних шкалах і можуть відображати унікальні характеристики конструкту, що вимірюється в даній популяції. Крім того, деякі дослідження вважають прийнятним значення коефіцієнта α-Кронбаха ≤ 0,5, стверджуючи при цьому, що вищі значення посилюють внутрішню узгодженість шкали [66, 59]. Таким чином, внутрішня узгодженість кожного набору запитань

українською мовою є високою та демонструє таку ж надійність запитань, як і в оригінальному варіанті T2-DDAS.

Отже, результати дослідження дозволяють стверджувати, що україномовна версія опитувальника T2-DDAS надає дійсні та надійні дані, які не відрізняються від результатів, отриманих за допомогою оригінальної версії T2-DDAS. Крім того, надійність україномовної версії не відрізняється від аналогічної, продемонстрованої в різних дослідженнях із використанням оригінальної версії T2-DDAS. Зокрема, оригінальна версія T2-DDAS англійською мовою використовувалась у низці досліджень і виявилася надійним та практичним інструментом оцінки ДДС у хворих на ЦД 2-го типу [66]. Щоб полегшити використання опитувальника T2-DDAS у неангломовних країнах, оригінальну версію T2-DDAS було перекладено іншими мовами [67, 68]. Однак, валідована україномовна версія T2-DDAS відсутня, хоча вона потрібна для більш стандартизованої клінічної оцінки пацієнтів із діабетичним дистресом. Валідовані переклади T2-DDAS сприяють клінічному і науковому обміну та співпраці між дослідницькими групами в різних лабораторіях і в різних країнах.

Поняття "дистрес" було введено півстоліття тому як "безперервний негативний емоційний стан у відповідь на стресові ситуації" і еволюція ДДС досить тісно пов'язана з цим початковим визначенням [53]. Одним з перших визначень ДДС було "негативний емоційний або афективний досвід, пов'язаний з труднощами життя з діабетом" [36]. Інші автори охарактеризували ДДС як "часто прихований емоційний тягар і занепокоєння, які є частиною спектру переживань при управлінні хронічним, складним захворюванням, таким як діабет" [35] та "особливі емоційні проблеми в спектрі переживань пацієнтів, які живуть з прогресуючим і хронічним захворюванням" [69]. W. Polonsky et al. (2022) розширив ці визначення, з'ясувавши специфічні емоційні переживання, про які повідомляють багато людей, що живуть з діабетом, включаючи відчуття пригніченості і поразки, відчуття неминучої загибелі, а також почуття гніву, розчарування, страху, провини і сорому [53].

Діабетичний дистрес безпосередньо асоціюється з погіршенням глікемічного контролю, недотриманням лікувальних рекомендацій, незбалансованим харчуванням і зниженням фізичної активності, що підкреслює його важливе клінічне значення [68, 70]. Діабетичний дистрес заслуговує особливої уваги через негативний вплив на психологічний стан пацієнтів і можливі ускладнення для фізичного здоров'я. Психосоціальні та поведінкові фактори ризику часто співіснують у пацієнтів з ЦД 2-го типу [50]. Повідомляється, що депресивні розлади у хворих на ЦД можуть зустрічатися втричі частіше, ніж у загальній популяції [44]. Депресивні стани і ДДС часто асоціюються з діабетом і можуть суттєво впливати на стан здоров'я пацієнта. Симптоми ДДС подібні до симптомів депресивного розладу, проте вони недостатньо виражені, щоб відповідати діагностичним критеріям депресивних станів [71]. Пацієнти з ЦД можуть виявляти симптоми поразки, заперечення, страху, ізоляції, фрустрації та слабкої мотивації [54]. Діабетичний дистрес можна відрізнити від клінічної депресії за її зв'язком з лікуванням захворювання, зокрема, з контролем глікемії [54]. Отже, необхідно пам'ятати про часту коморбідність діабету, ДДС та депресії; діагностувати і лікувати ці стани в рамках уніфікованого протоколу, використовуючи мультидисциплінарний командний підхід [46].

Американська діабетична асоціація (American Diabetes Association, ADA) рекомендує лікарям оцінювати можливість виникнення дистресу, пов'язаного з діабетом, особливо у пацієнтів з ЦД 2-го типу, які не досягли цільового рівня глікемії, хоча отримували адекватну терапію, і мають хронічні ускладнення, пов'язані з ЦД 2-го типу [72]. У дослідженні L. Fisher et al. (2024) проаналізовано дані шести масштабних робіт з використанням п'яти основних критеріїв для діагностики діабетичного дистресу. Результати показали, що через високу поширеність ДДС його не слід розглядати як "супутню хворобу", «ускладнення» діабету або «стан» психічного здоров'я чи розладу. Ми цілком погоджуємося з висновками

авторів, що оцінка ДДС має: (1) стати обов'язковим елементом комплексного підходу до лікування ЦД 2-го типу; (2) здійснюватися регулярно із застосуванням всебічних, а не скорочених скринінгових методик; (3) проводитися безпосередньо лікарями-діабетологами, а не виключно фахівцями з поведінкових розладів чи психотерапевтами [73].

У січні 2025 року Комітет з професійної практики Американської діабетичної асоціації провів оновлення рекомендацій у межах документа "Стандарти медичної допомоги при діабеті-2025" ("Standards of Care in Diabetes-2025"). Особливу увагу приділили розділу 5.45 "Психосоціальна допомога", який був переглянутий для деталізації основних психосоціальних аспектів, що потребують оцінки медичними працівниками. Серед них виділено дистрес, депресію, тривогу, страх гіпоглікемії та порушення харчової поведінки. Також оновлено рекомендацію 5.48 "Діабетичний дистрес", де тепер акцент зроблений на необхідності щонайменше щорічного скринінгу цього стану у пацієнтів із діабетом, їхніх доглядальників та членів сім'ї [74].

Отже, сучасні настанови з лікування ЦД 2-го типу все більше підкреслюють важливість подолання ДДС, але водночас виникає потреба в розробці інструментів оцінки, які були б більш сучасними, комплексними та чутливими до культурного контексту. Такі інструменти повинні забезпечувати корисні дані як для досліджень, так і для клінічної практики. Культурні особливості значно впливають на те, як пацієнти розуміють захворювання, виражають емоційні переживання та взаємодіють з лікарями. Це, у свою чергу, може впливати на реакцію хворих на стандартизовані методики оцінки [75, 76].

DDS-17 – це один із широко застосовуваних стандартизованих методів оцінки діабетичного дистресу [53]. Цей інструмент складається з 17 тверджень, які містять інформацію щодо потенційних проблем у пацієнтів з ЦД 2 типу, які можуть викликати ДДС, і включає чотири емоційні субшкали діабетичного дистресу [63]. Однак, за останні роки, що минули з моменту першої розробки DDS-17, лікування ЦД 2-го типу кардинально

змінилося: з'явилося багато нових пристроїв і схем лікування, а також змінилися методи надання медичної допомоги [53, 77]. Крім того, розуміння перешкод, з якими стикаються пацієнти з ЦД 2-го типу, також змінилося. Зокрема, DDS-17 не містить жодного пункту, що стосується критично важливих причин розвитку ДДС, а саме, проблем з доступом до медичної допомоги або інших соціальних детермінант здоров'я, сорому і стигми, а також занепокоєння з приводу гіпоглікемії [35].

T2-DDAS є унікальним інструментом, спеціально розробленим для оцінки ДДС у дорослих пацієнтів з ЦД 2-го типу. Вона вирізняється тим, що є єдиним засобом, який був ретельно валідований та стандартизований. Розроблена для західних популяцій, T2-DDAS дозволяє всебічно вивчати як основний емоційний дистрес, пов'язаний з ЦД 2-го типу, так і фактори, які його викликають [63, 73].

У результаті проведених нами досліджень встановлено, що українська версія опитувальника T2-DDAS є надійною, внутрішньо узгодженою та забезпечує результати, ідентичні оригінальній версії англійською мовою. Україномовна версія опитувальника T2-DDAS зарекомендувала себе як ефективний інструмент для оцінки діабетичного дистресу серед пацієнтів із ЦД 2-го типу. T2-DDAS пропонує клініцистам перевірений метод виявлення пацієнтів із ризиком недостатнього глікемічного контролю, недотримання терапевтичних рекомендацій та виникнення психологічних проблем. Це сприяє більш ефективному використанню механізмів подолання стресу та підвищенню прихильності до лікування. Інтеграція T2-DDAS у протоколи регулярного моніторингу та цифрові медичні системи дозволяє клініцистам відстежувати рівень дистресу в довгостроковій перспективі та забезпечує цілісний та проактивний підхід до управління діабетом [59]. Як і всі підтверджені версії T2-DDAS, валідована україномовна версія також може слугувати клінічно корисним інструментом скринінгу, який дасть можливість визначити необхідність подальшого спеціалізованого тестування. Однак, необхідно зауважити, що позитивні

результати T2-DDAS вимагають подальшого, більш поглибленого діагностичного обстеження.

Отже, україномовна версія опитувальника T2-DDAS є надійною, внутрішньо узгодженою та забезпечує діагностичну інформативність, ідентичну оригінальній версії англійською мовою. Порівняльний аналіз показників фактора "Діабетичний дистрес" демонструє, що найбільш виражений рівень ДДС спостерігається серед ВПО, які страждають на ЦД 2-го типу. У внутрішньо переміщених осіб, хворих на ЦД 2-го типу, статистично значущим є збільшення таких факторів, як гіпоглікемія, довгострокове здоров'я, взаємодія з медичними працівниками, міжособистісні проблеми, доступ до медичної допомоги і вимоги менеджменту. Результати дослідження вказують на те, що україномовна версія опитувальника T2-DDAS є ефективним засобом для оцінки діабетичного стресу у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Цей підхід дозволяє виокремити основний емоційний досвід, пов'язаний з ЦД 2-го типу, та первинні джерела, використовуючи відповідні інструменти для кожної категорії. Україномовна версія опитувальника T2-DDAS дає змогу більш точно оцінити повсякденний досвід пацієнтів із ЦД 2-го типу, що має потенціал для застосування в клінічній практиці та наукових дослідженнях. Впровадження україномовної версії опитувальника T2-DDAS в заклади практичної охорони здоров'я дозволить отримати нову, потенційно більш точну систему оцінки діабетичного дистресу у хворих на ЦД 2-го типу.

У майбутніх дослідженнях слід зосередитися на лінгвістичній адаптації та охопленні ширшої аудиторії, щоб підвищити узагальнюваність результатів, покращити внутрішню узгодженість та факторну структуру T2-DDAS, а також сприяти розробці психологічних втручань, орієнтованих на конкретні потреби пацієнтів.

# РОЗДІЛ 2

# СТРЕС, ВЕГЕТАТИВНА НЕРВОВА СИСТЕМА І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

Серцево-судинна система, травний тракт, дихальна система і регуляція метаболізму контролюються і регулюються вегетативною нервовою системою (ВНС) [78]. Симпатична (СНС) і парасимпатична нервова система (ПСНС) впливають на показники стандартного відхилення сусідніх RR-інтервалів, що відображають загальну гнучкість ВНС [79]. Активація СНС може підвищувати працездатність організму під час зростання активності або стресу, про що свідчить підвищення АТ, ЧСС і дихання [80]. ПСНС відповідає за зберігання та накопичення енергії в періоди відпочинку або відновлення. Активація ПСНС сприяє сповільненню ЧСС і зниженню АТ [81]. Збалансована взаємодія обох ланок ВНС забезпечує адаптивне пристосування людини до мінливого середовища [82].

Висока функціональна активність ВСР є ознакою адекватної адаптивності серцево-судинної системи, що дозволяє організму пристосовуватися до внутрішніх і зовнішніх подразників [83, 84]. Одночасно, надмірна активація СНС та зниження ПСНС здатні сприяти пригніченню ВРС. Відомо, що низький рівень ВСР є фактором ризику ССЗ [85]. Таким чином, зниження ВРС може підвищувати ризик розвитку коморбідних ССЗ у пацієнтів з ПТСР. Повідомляється, що ВНС належить важливе значення у виникненні та прогресуванні депресивних розладів, ПТСР [86]. Вважається, що СНС забезпечує найбільш швидку відповідь на стресовий фактор через симпатоадреналовий 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 депресивними розладами, ПТСР

супроводжується підвищенням рівня катехоламінів (адреналіну і норадреналіну) і зниженням вмісту ацетилхоліну [87].

Порушення регуляції ВНС спостерігаються при різних психічних розладах [88]. Зміни збудження та реактивності у пацієнтів з депресивними розладами, 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 депресивними розладами, 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 депресивними розладами, ПТСР на життєві та стресові ситуації [89].

Продемонстровано, що у хворих з депресивними розладами, ПТСР спостерігається зниження потужності високочастотного компонента кардіоритму (high frequency power, HF) і квадратного кореня із середніх квадратів різниць величин послідовних пар інтервалів NN (root mean square of successive differences between adjacent NN intervals, RMSSD), причому зменшення показників RMSSD було більш стійким. Крім того, повідомляється, що депресивні розлади, ПТСР асоціюються з порушеннями стану парасимпатичного контролю міокарда, що зазвичай торкається HF-компоненти [90]. RMSSD відображає загальний ступінь активності ВНС. Значно знижений RMSSD в осіб з ПТСР також може бути наслідком зниження функції ПСНС внаслідок травматичних подій [91]. Результати ряду мета аналізів свідчать, що функціональний стан ВСР у пацієнтів з ПТСР пригнічений [82, 92]. RMSSD, HF-компонент спектра ВСР і парасимпатична (вагусна) активність взаємопов'язані [93]. Мета-аналіз з використанням моделі випадкових ефектів продемонстрував, що у хворих з ПТСР спостерігається значно вища ЧСС, а також показники співвідношення середніх значень співвідношення низькочастотного

компонента кардіоритму (low frequency power, LF) до HF (quotient of the spectrum in LF and the spectrum in HF, LF/HF) спектру ВСР. Агреговані показники розміру ефекту для значень стандартного відхилення величин нормальних інтервалів R-R (standard deviation of NN intervals within the measurement area, SDNN) виявились середніми, що свідчить про зменшення загальної потужності ВСР. Крім того, зміни RMSSD і HF-компоненти ВСР вказують на пригнічення активності ПСНС. Отже, як вважають автори, ПТСР пов'язаний з дисфункцією ВНС [82]. Однак, жоден із параметрів ВСР не виявився патогномонічним показовим для ПТСР. Швидше за все, зміни активності ВСР торкаються вагусно-опосередкованих параметрів, що вказує на загальну картину дизрегуляції ВНС [82].

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 [94]. Необхідно зауважити, що нижча ВСР при ПТСР може бути пов'язана зі специфічними особливостями ПТСР. Зокрема, порушення сну в осіб з ПТСР опосередковують зв'язок між ПТСР та ВСР [89].

Зміни параметрів LF-компоненти ВСР корелюють з станом барорецепторної чутливості. Отже, LF- компонент спектра ВСР, в першу чергу, може відображати стан активності СНС [95]. Відомо, що регуляція артеріального тиску (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 [96]. 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" [97].

Дихальна синусова аритмія (ДСА, ВСР синхронно з диханням) розглядається як психофізіологічний маркер вразливості до стресу. Вважається доведеним, що ДСА відповідальна за походження LF-компоненти ВСР. Низький рівень ДСА у стані спокою пов'язаний з проблемами фізичного та психічного здоров'я, в тому числі з ПТСР [92]. 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 [97]. A. Campbell et al. (2019) зосередилися на пошуках відмінностей у параметрах ВСР, які, в основному, відображають активність ПСНС. Отримані результати мета-аналізу 55 досліджень продемонстрували нижчу вагусно-опосередковану ВСР 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)) [92]. Виявлено, що нижчий рівень ДСА під час сну прогнозує підвищену ймовірність нічних жахливих сновидінь, які пов'язані також зі збільшенням випадків нічних гіпопное або апное [97].

З метою модуляції імунної системи та стимулювання холінергічного протизапального шляху ПСНС може вивільняти ацетилхолін. Пригнічення вироблення цитокінів у пацієнтів з ПТСР супроводжується активацією системного хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) [98]. Нейровізуалізаційні дослідження виявили, що запалення сприяє патофізіологічним змінам структури і функції центральної нервової системи (ЦНС). Зокрема, інтерлейкін (ІЛ)-6 може модулювати зв'язок між мигдалиною і передньою поясною корою [99]. Активація ХЗНІ супроводжується розвитком більш сильних зв'язків між мигдалиною і дорсомедіальною префронтальною корою [100]. Ці регіони, а також передня поясна кора і медіальна префронтальна кора пов'язані з ВСР [101]. Таким чином, зниження ВСР можна розглядати як ендофенотип ПТСР, що характеризується підвищеним ХЗНІ і змінами в структурі та функції центральної нервової системи. ВРС

як ендофенотип може відігравати важливу роль у діагностиці та лікуванні ПТСР і слугувати цінним біомаркером [102].

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 ВСР як предиктора ефективності лікування ПТСР [103]. 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 [104, 105].

# РОЗДІЛ 3

# СКРИНІНГ ВЕГЕТАТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

Кардіальна автономна нейропатія при ЦД 2-го типу характеризується ураженням нервових волокон парасимпатичного і симпатичного відділів ВНС та вважається незалежним чинником ризику серцево-судинної смертності [106]. Чинні на сьогодні клінічні настанови рекомендують проводити пошук вегетативних симптомів у будь-якого пацієнта з ЦД [51].

З метою діагностики діабетичної КАН використовують проведення і аналіз результатів кардіоваскулярних тестів автономних рефлексів (cardiovascular autonomic reflex tests, CART's). Зокрема, це дослідження стану ПСНС – переважно (не виключно) тести, опрацьовані для діагностики змін ЧСС; уражень симпатичної функції – переважно (не виключно) змін АТ. Тести для оцінки функції ВНС міокарда: тести контролю ЧСС (в основному ПСНС): Вальсальви; піонізації; тести контролю АТ (в основному СНС: піонізації; статичного навантаження; судометричні; інші (кашльовий, холодовий тощо); комп'ютерна оцінка 5-ти CART's; спектральний аналіз ЧСС; радіонуклідне сканування адренергічних нейронів міокарда; ВРС [29].

CART's вважаються "золотим" стандартом у діагностиці КАН, проте їх проведення вимагає спеціального обладнання та володіння методиками [106]. Діагноз КАН повинен ґрунтуватись на результатах комплексного аналізу CART's, а не лише одного тесту. Ступінь важкості вегетативної нейропатії може бути встановлений за умови виконання всіх п'яти тестів. Результати розглядаються згідно балів, отриманих в окремих тестах. Фізіологічні показники оцінюються в "0" балів, пограничні – "0,5" балів, порушені – "1" бал. Загальний бал 0–0,5 виключає вегетативну нейропатію. Діабетична КАН діагностується за наявності 2-х та більше патологічних

ознак (специфічність 98 %) Один-два бали свідчать про легку форму КАН, 2–4 – середньої важкості; 4–5 балів – важку форму КАН [29, 51].

З метою забезпечення систематичної та кількісної оцінки вегетативних симптомів розроблено опитувальник "Профіль вегетативних симптомів" (Autonomic Symptom Profile, ASP), а також "Опитувальник вегетативних симптомів" (the Survey of Autonomic Symptoms, SAS) та опитувальник COMPASS 31 [107].

COMPASS 31 валідовано для діагностики діабетичної КАН з чутливістю 75 % і специфічністю 65 % при використанні як порогового значення загального зваженого бала (total weighted score, TWS) [108]. Результати інших досліджень продемонстрували чутливість від 65 % до 75 % і специфічність від 56 % до 83 % для верифікованої КАН при порогових значеннях від 15 до 19 [109].

## 3.1 Оцінка валідності й діагностичної інформативності україномовної версії опитувальника COMPASS 31

Метою нашого дослідження було провести оцінку валідності й діагностичної інформативності україномовної версії опитувальника COMPASS 31 як скринінгового тесту діагностики вегетативної дисфункції у хворих на ЦД 2-го типу. Перехресне дослідження здійснено на кафедрі ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, що розташована базі поліклінічного відділення філії "Центр ендокринологічного здоров'я" КНП ЛОР Львівського обласного клінічного діагностичного центру з дотриманням етичних норм та принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, переглянутої у 2013 році, про проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Усі пацієнти перед проведенням обстеження підписали добровільну інформовану згоду, схвалену комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових

творів Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол № 7 від 26 червня 2023 року).

Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали згідно [60]. Обстежено 36 осіб, з них 16 з ЦД 2-го типу і КАН, віком від 40 до 60 років, з них 18 (56,25 %) жінок і 14 (43,75 %) чоловіків з показниками HbA1c 6,6 ± 0,6 %. Тривалість захворювання 9,03 ± 1,2 роки, ІМТ 26,4 ± 1,92 кг/м$^2$. Контрольну групу склали 16 практично здорових осіб (вік, стать не відрізнялись, $p > 0,05$). Усі учасники дослідження були двомовними, українська була рідною мовою та володіли англійською. Критерії включення: ЦД 2-го типу в стадії компенсації, клінічна форма діабетичної КАН; вік 40–60 років; вільне володіння англійською мовою. Критерії виключення: ЦД 1-го типу; діабетичний кетоацидоз; вторинний ЦД; ІМТ > 40 кг/м$^2$; діабетична проліферативна ретинопатія; діабетична хронічна хвороба нирок IV и V ст.; діабетична стопа; важкі супутні захворювання; вагітність; психічні розлади та стани, що перешкоджають розумінню анкет.

Вегетативну функцію вимірювали за допомогою зміни ЧСС під час глибокого вдиху, співвідношення 30:15 і проби Вальсальви, ортостатичної проби (CART's) та короткочасної ВСР [29, 110]. Оцінка CART's була отримана із суми балів, наданих кожному CART (0 для нормального, один для граничного результату та два для аномального результату, діапазон від 0 до 8) [29]. Клінічна стадія КАН визначалася відповідно до верифікації принаймні двох порушених тестів відповідно [27]. Результати ЕКГ аналізували за допомогою 12-канального електрокардіографа "ЮКАРД-200" (UTAS, Україна); проводили добовий моніторинг АТ [монітор АТ "АВРМ-04" (Meditech, Угорщина)]; холтер-ЕКГ [ЕКГ "ЄС-3Н" (Labtech, Угорщина)]. Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом; HbA1c – методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії.

Опитувальник COMPASS 31 складається з 31 питання, які охоплюють 6 доменів вегетативних симптомів, включаючи чотири питання щодо ортостатичної непереносності,

три питання щодо вазомоторної сфери, чотири питання щодо секретомоторної, 12 питань щодо шлунково-кишкової, 3 питання щодо функції сечового міхура та п'ять питань щодо сфери зіничного рефлексу [107]. Кожній відповіді спочатку присвоюється попередній бал; сума всіх попередніх балів, присвоєних завданням, що охоплюють один з шести доменів, вважається субпопереднім балом (sub raw score) цієї сфери. Потім цей субпопередній бал кожного з шести доменів перетворюється на зважений суббал шляхом множення попереднього балу на так званий ваговий коефіцієнт (який виводиться з релевантності кожної області для оцінки вегетативної функції) [107]. Сума шести зважених суббалів дає TWS, показник якого коливається від 0 до 100, де 0 означає відсутність вегетативних симптомів, а 100 – найважчі вегетативні симптоми [109]. Детальна інформація описана в оригінальній версії COMPASS 31 [107].

COMPASS 31 було перекладено з англійської на українську. Усі перекладені пункти опитувальника спочатку обговорювалися двома незалежними перекладачами для обох мов, а потім перекладалися на англійську двомовними перекладачами, які не знали оригіналу COMPASS 31. Згодом перекладачі та дослідники обговорили суперечливі питання, щоб створити версію COMPASS 31, яка б найбільше підходила для культурного середовища України. Також були враховані пропозиції пацієнтів щодо питань опитувальника. Враховуючи усі зауваження та коментарі було створено остаточну, адаптовану україномовну версію COMPASS 31.

32 учасники дослідження заповнили COMPASS 31 двічі, один раз українською і англійською мовами. Порядок заповнення анкети був рандомізований у поліклінічному відділенні філії «Центр ендокринологічного здоров'я» КНП ЛОР Львівського обласного клінічного діагностичного центру. Щоб оцінити відтворюваність, ті ж самі учасники заповнили COMPASS 31 з інтервалом у 4 ± 1 тиждень. Результати анкетування були проаналізовані для отримання шести зважених показників доменів та значення TWS. Показники TWS > 16,44 вважали порушеними [107].

Для оцінки нормальності розподілу даних використовували критерій Колмогорова-Смірнова (Kolmogorov-Smirnov test). Перевірили вікові відмінності між пацієнтами з ЦД і КАН та контрольною групою за допомогою t-критерію Стьюдента (Student's t-test). Для оцінки надійності україномовної версії COMPASS 31 провели порівняння TWS та зважених суббалів української версії COMPASS 31 з відповідними зваженими балами в оригінальній версії. З цією метою використали визначення коефіцієнта кореляції Пірсона (Pearson's correlation coefficient, PCC) для нормально розподілених балів та коефіцієнта кореляції рангу Спірмена (Spearman's rank correlation) для ненормально розподілених балів. З метою визначення внутрішньої узгодженості кожного набору запитань для української та оригінальної версій COMPASS 31 розрахували α-коефіцієнт Кронбаха (Cronbach's alpha coefficient) для кожного з шести наборів запитань, що охоплюють одну з шести сфер COMPASS 31. Вважається, що значення α-коефіцієнта Кронбаха 0,7 або вище вказує на прийнятно тісний зв'язок між запитаннями в межах їх певного набору для конкретного домену, а отже, на достатню їх надійність. З метою порівняння TWS та суббалів оригінальної та української версій опитувальника COMPASS 31 між пацієнтами та здоровими учасниками, дисперсійний аналіз повторних вимірювань (repeated measures analysis of variance, RANOVA), де "мова" ("американська англійська" або "українська") була внутрішньосуб'єктним чинником, а "група" ("пацієнти з ЦД 2-го типу і КАН" або "здорові учасники") – міжсуб'єктним фактором. Для аналізу даних використовувалась статистична програма (SPSS, IBM SPSS Statistics 20). Дані виражені як середнє ± стандартне відхилення. Статистична значущість припускалася для значень $p < 0,05$.

Вік хворих на ЦД 2-го типу з КАН і контрольної групи становив 53,1 ± 9,1 і 48,9 ± 8,5 років ($p > 0,05$); стать (чол/жінки) – 7/9 у кожній групі; інтервали між заповненням україномовної та англійської версій COMPASS 31 – 28,3 ± 4,6 і 29,0 ± 4,9 днів, і, отже, не відрізнялися між пацієнтами та контрольною групою ($p > 0,05$).

Встановлено, що серед 32 учасників дослідження україномовна версія COMPASS 31 суттєво та позитивно корелювала з оригінальною версією COMPASS 31 щодо TWS (PCC = 0,936, p < 0,001), а також у всіх зважених суббалах: домен ортостатичної непереносності (PCC = 0,932, p < 0,001), вазомоторний (PCC = 0,900, p < 0,001), секретомоторний (PCC = 0,760, p < 0,001), шлунково-кишковий домен (PCC = 0,918, p < 0,001), сечового міхура (PCC = 0,760, p < 0,001) та домен зіничного рефлексу (PCC = 0,760, p < 0,001). Значення α-коефіцієнта Кронбаха україномовної версії COMPASS 31 становили 0,901 для домену ортостатичної непереносності, 0,907 для вазомоторного домену, 0,757 для секретомоторного, 0,785 для шлунково-кишкового, 0,850 для домену сечового міхура, 0,855 для домену зіничного рефлексу і 0,884 за всі 31 запитання.

У таблиці 3.1 представлено результати порівняльного аналізу особливостей показників ДДС англомовної і україномовної версій T2-DDAS у хворих на ЦД 2-го типу.

**Таблиця 3.1**

**Порівняння загальних балів і суббалів версій COMPASS 31**

| Показники | Версія | Контроль | ЦД 2-го типу і КАН | p |
|---|---|---|---|---|
| | | 1-ша група (n = 16) | 2-га група (n = 16) | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Total scores | Англійська | 11,5 ± 8,0 | 22,1 ± 8,6 | **p < 0,05** |
| Загальна кількість балів | Українська | 11,2 ± 9,1 | 21,8 ± 9,4 | **p < 0,05** $p^1 > 0,05$ |
| Orthostatic intolerance | Англійська | 5,6 ± 6,9 | 11,6 ± 12,7 | **p > 0,05** |
| Ортостатична непереносимість | Українська | 5,6 ± 6,9 | 11,8 ± 12,9 | **p > 0,05** $p^1 > 0,05$ |
| Vasomotor | Англійська | 0,3 ± 0,7 | 0,3 ± 0,7 | **p > 0,05** |
| Вазомоторний | Українська | 0,3 ± 0,8 | 0,2 ± 0,8 | **p > 0,05** $p^1 > 0,05$ |

Продовження таблиці 3.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| Secretomotor | Англійська | 1,4 ± 1,03 | 6,6 ± 1,7 | **p < 0,05** |
| Секретомоторний | Українська | 1,3 ± 1,14 | 6,4 ± 1,6 | **p < 0,05** $p^1 > 0,05$ |
| Gastrointestinal | Англійська | 1,1 ± 0,9 | 5,8 ± 1,4 | **p < 0,05** |
| Шлунково-кишковий | Українська | 1,8 ± 1,02 | 6,0 ± 1,3 | **p < 0,05** $p^1 > 0,05$ |
| Bladder | Англійська | 0,2 ± 0,4 | 1,1 ± 1,8 | **p > 0,05** |
| Сечовий міхур | Українська | 0,3 ± 0,8 | 1,2 ± 1,9 | **p > 0,05** $p^1 > 0,05$ |
| Pupillomotor | Англійська | 0,9 ± 0,9 | 1,4 ± 1,3 | **p > 0,05** |
| Зіничний рефлекс | Українська | 0,9 ± 0,8 | 1,4 ± 1,2 | **p > 0,05** $p^1 > 0,05$ |

***Примітки:*** *COMPASS 31 – Composite Autonomic Symptom Score (Композитна оцінка вегетативних симптомів 31; ЦД – цукровий діабет; КАН – кардіальна автономна нейропатія; дані виражені як середнє стандартне ± відхилення; p – значення порівняння показників 1-ої і 2-ої груп; $p^1$ – значення порівняння показників англійської і україномовної версій. Значення суттєвих відмінностей або тенденції до значущості виражені жирним шрифтом.*

У результаті проведених досліджень встановлено, що TWS в україномовній та оригінальній версіях COMPASS 31 був значно вищим у пацієнтів із ЦД 2-го типу і КАН, ніж у здорових учасників (**таблиця 3.1**). Крім того, в україномовній та англійській версіях COMPASS 31 зважені субпоказники в секретомоторному та шлунково-кишковому доменах були вищими у хворих на ЦД 2-го типу і КАН, ніж в контрольній групі. Інші підрахунки COMPASS 31 суттєво не відрізнялися між пацієнтами та здоровими учасниками в обох версіях COMPASS 31. Як у групі пацієнтів, так і в контрольній групі, TWS, а також суббали COMPASS 31 не відрізнялися між англійською та українською версіями (**таблиця 3.1**).

Результати дослідження дозволяють стверджувати, що україномовна версія COMPASS 31 надає дійсні та надійні дані, які не відрізняються від результатів, отриманих за допомогою оригінальної версії COMPASS 31. Зокрема, TWS та суббали, отримані у пацієнтах і в контрольній групі за допомогою україномовної версії COMPASS 31, демонструють тісний зв'язок з балами, оціненими за допомогою англійської версії. Таким чином, надійність україномовної версії не відрізняється від аналогічної, продемонстрованої в різних дослідженнях з використанням оригінальної версії COMPASS31 [111, 112]. Крім того, україномовна версія COMPASS 31 продемонструвала високу внутрішню узгодженість із значеннями α-Кронбаха, які були подібні до значень α-Кронбаха в оригінальному COMPASS 31. Коефіцієнти α-Кронбаха для ортостатичної непереносності, секретомоторного доменів та домену зіничного рефлексу, а також для опитувальника в цілому були навіть дещо вищими за відповідні коефіцієнти англійської версії. Таким чином, внутрішня узгодженість кожного набору запитань українською мовою, що оцінюють шість вегетативних сфер, є високою та демонструє таку ж надійність запитань, як і в англійському COMPASS 31. Україномовна версія COMPASS 31 визначає та кількісно оцінює вегетативну дисфункцію різних органів і функціональних систем з високою чутливістю, подібно до оригінальної версії. Оригінальний і український варіант COMPASS 31 продемонстрували значно вищі TWS у 16 пацієнтів з ЦД і КАН, ніж у 16 практично здорових учасників. Крім того, бали шести доменів були подібними в українській та англійській версіях COMPASS 31 (**таблиця 3.1**).

Оригінальна версія COMPASS 31 англійською мовою використовувалась в ряді досліджень і виявилася надійною та практичною анкетою з метою кількісної оцінки дисфункції ВНС у пацієнтів з неврологічними захворюваннями, а також КАН при ЦД 2го типу [111, 112]. З метою спрощення використання опитувальника COMPASS 31 у країнах, де англійська мова

не є основною, його оригінальна версія була адаптована шляхом перекладу італійською, сербською та низкою інших мов [113–116]. Однак, валідована україномовна версія COMPASS 31 відсутня, хоча вона потрібна для більш стандартизованої клінічної оцінки пацієнтів із вегетативною дисфункцією. Валідовані переклади анкети сприяють клінічному та науковому обміну та співпраці між дослідницькими групами в різних лабораторіях і в різних країнах.

Як і всі підтверджені версії COMPASS 31, валідована україномовна версія також може служити клінічно корисним інструментом скринінгу, який дасть можливість визначити необхідність подальшого спеціалізованого тестування.

Отже, україномовна версія опитувальника COMPASS 31 є надійною, внутрішньо узгодженою та забезпечує результати, ідентичні оригінальній версії англійською мовою. Опитувальник підходить для скринінгу вегетативних симптомів, кількісної оцінки індивідуально сприйнятої тяжкості вегетативної дисфункції та оцінки змін в динаміці. Проте позитивні результати COMPASS 31 вимагають подальшого, більш поглибленого діагностичного обстеження.

# РОЗДІЛ 4

# ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

Частота серцевих скорочень значною мірою знаходиться під подвійним контролем СНС та парасимпатичної нервової системи. Вплив СНС реалізується через вивільнення адреналіну й норадреналіну, а також активацію β-адренергічних рецепторів [117]. У свою чергу, ПСНС впливає на ЧСС шляхом виділення ацетилхоліну n. vagus і стимуляції мускаринових ацетилхолінових рецепторів, що підвищує провідність іонів калію [118]. Підвищена активність СНС або знижена активність ПСНС призводять до прискорення серцебиття, тоді як послаблення активності СНС або підвищена активність ПСНС викликає уповільнення ЧСС [119, 120]. Вагусна і симпатична активність постійно взаємодіють, так що в умовах спокою активність ПСНС переважає над активністю СНС. Дисрегуляція контролю ВНС над серцево-судинною системою пов'язана з підвищенням тонусу СНС і зниженням тонусу ПСНС, що спостерігається у пацієнтів, які страждають на найпоширеніші захворювання. Вимірювання ЧСС є найпростішим біомаркером для вимірювання активності ПСНС [121]. Однак було доведено, що реєстрація серцевих інтервалів R-R (ВСР), в першу чергу відображає модуляцію серцевої активності ПСНС за допомогою n. vagus [81].

Надмірна активність СНС і знижена активність ПСНС є визнаними характеристиками деяких ССЗ, таких як АГ, ХКС і хронічна серцева недостатність. У більш широкому значення ці порушення можуть свідчити про процеси серцевого старіння. Особливо це стосується судинного старіння, яке проявляється порушенням ендотелійзалежної вазодилатації та зниженою здатністю судин до відновлення. Такі зміни часто пов'язані з прогресуючими атеросклерозом та мікросудинною дисфункцією [122]. Сучасні теорії також припускають, що старіння серця варто розглядати як серцево-судинно-запальний процес, оскільки запалення тканин судин

і міокарда асоціюється з розвитком таких патологічних станів, як атеросклероз і АГ [123, 124].

Варіабельність серцевого ритму – це неінвазивний, а також простий для моніторингу метод оцінки функціонального стану ВНС [125]. ВРС переважно контролюється ВНС і виступає індикатором вегетативної активності [79]. Баланс між симпатичною та парасимпатичною гілками ВНС має важливе значення для гомеостазу та загального фізіологічного і психологічного балансу [90]. Висока ВРС, як правило, відображає симпатовагальний баланс або добре обумовлену адаптивність ВНС, тоді як низька ВРС є ознакою дефіциту та патофізіологічної регуляції ВНС [32, 125]. Докази свідчать про те, що у людей з високим рівнем ВРС у стані спокою, спостерігаються вищі показники результатів аналізу психометричних шкал життєстійкості [126].

Варіабельність серцевого ритму характеризується зміною інтервалів між послідовними серцевими скороченнями, що відображає вплив n. vagus на роботу серця [127]. Високий рівень ВСР у стані спокою свідчить про здатність ВНС ефективно адаптуватися до змінних умов, а також асоціюється з цілеспрямованим регулюванням емоцій, адекватними реакціями на контекст, швидким відновленням після стресу та продуктивною обробкою негативних стимулів [128]. Натомість низький рівень ВСР вказує на труднощі ВНС у пристосуванні до стресових ситуацій і корелює з надмірною чутливістю та неадаптивною переробкою емоційної інформації [129]. Повідомляється, що у пацієнтів із депресивними розладами часто спостерігається знижена ВСР, що може бути потенційним фактором ризику розвитку ССЗ [130, 131].

Полівагальна теорія S. Porges (2003) підкреслює, що фізіологічні стани визначають низку соціальних форм поведінки та здібностей до регуляції емоцій [132, 133]. ВНС відіграє важливу роль у переживанні емоцій та реагуванні на стресові фактори навколишнього середовища. Розвиток ВНС може дати уявлення про те, як і коли можуть проявлятися певні реакції на стрес [132]. ПСНС-опосередкований мієлінізований n. vagus інтегрований у систему соціального залучення (тобто соціальної

експресії, сприйнятливості та зв'язків), і коли соціальне залучення скомпрометоване, ВНС переключається на активацію адаптивної захисної поведінки [133]. Це призводить до усунення регуляторних впливів мієлінізованого n. vagus на серце, що запускає дві старіші системи: СНС – "бий або тікай" і ПСНС-немієлінізованого n. vagus – "заморожування" (тобто, симуляція смерті). Адаптивність реакцій соціальної взаємодії або захисту залежить від навколишнього середовища [132]. Різниця в активації системи може призвести до посилення (тобто мобілізації) або послаблення (тобто іммобілізації) поведінки і підкреслює діапазон потенційних фізіологічних і поведінкових реакцій на стрес. Тонус n. vagus є одним з показників тонічного контролю ПСНС над ЧСС і відображає гальмівні впливи, які призводять до зниження ЧСС порівняно з їх базальними показниками [132, 133]. N. vagus чинить сильний вплив на прихильності людини, соціальну поведінку, саморегуляцію і навіть концентрацію уваги [134]. Таким чином, соціальна поведінка пов'язана зі специфічними нейробіологічними процесами, які мають здатність підтримувати фізіологічні гомеостатичні функції [132].

## 4.1 Варіабельність серцевого ритму і депресивні стани

Механізми взаємодії між стресовими ситуаціями, депресивними станами та ССЗ поки залишаються недостатньо вивченими. Однак теорія осі серце-мозок (heart-brain axis, HBA) може надати цінний погляд на їхню взаємозалежність. Ця концепція описує складну взаємодію між серцем і мозком, яка впливає як на виникнення стресових станів і депресивних розладів, так і на розвиток ССЗ [135]. Традиційно мозок вважався "керівним центром" організму, а його функції та фізіологічні стани розглядалися незалежно один від одного [136]. Проте сучасні дослідження із застосуванням методів, таких як позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) та електроенцефалографія (ЕЕГ), виявили динамічний взаємозв'язок між серцем і мозком. Відомо,

що потенціал, спричинений серцебиттям (heartbeat-evoked potential, HEP), являє собою реакцію мозку на кожне серцебиття. Вважається, що ця реакція відображає передачу серцевого сигналу до центральних вегетативних зон і слугує показником внутрішнього сприйняття тіла, зокрема інтероцепції [137]. Результати ЕЕГ демонструють, що HEPs мають кореляцію зі стресовими змінами в серцевому викиді та варіаціями амплітуди HEP. У той же час дані ПЕТ вказують на те, що ішемія міокарда сприяє активації таламуса. Це свідчить про тісний функціональний зв'язок між цими системами [138].

Серце та мозок, як основні органи кровоносної системи та ЦНС, функціонують автономно, проте вони анатомічно й функціонально взаємопов'язані через ВНС [136]. Нервова система відіграє ключову роль у забезпеченні фізіологічних та патофізіологічних процесів серцево-судинної системи. Психологічні процеси та їхні нейронні основи мають тісний зв'язок із регуляцією внутрішніх станів організму [139]. Інтероцепція, яка ґрунтується на роботі ВНС, є критично важливою для підтримання фізіологічної рівноваги, формування емоційного досвіду й регуляції поведінкових реакцій [140]. Однак аналіз лише з точки зору "вегетативної неврології" не може повністю пояснити виникнення ССЗ і депресивних розладів. На ці патологічні процеси впливає широкий спектр факторів, серед яких зовнішній стрес, ендокринна та імунна активність, поведінкові особливості, а також генетичні й молекулярні механізми, включаючи дію нейромедіаторів [141, 136].

Стрес, спричинений дисбалансом гомеостазу чи дією зовнішніх подразників, є потужним фактором ризику розвитку депресивних станів [142]. Відомо, що фізіологічні зміни, викликані стресом, сприяють як виникненню, так і прогресуванню депресії та ССЗ [143, 144]. З погляду фізіології, гострий психічний стрес активує посилене вивільнення катехоламінів і глюкокортикоїдів, а також викликає стимуляцію СНС і гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі (ГГАВ) [138]. Надмірна активація та дисбаланс цих систем можуть порушити нейронне ремоделювання

та знижувати психологічну стійкість, сприяючи формуванню хронічних емоційних розладів [144]. Хронічний психічний стрес часто активує і подовжує активність стресової реакції, що змінює фізіологічні та поведінкові адаптації, а також провокує структурно-функціональні порушення у ділянках мозку, подібним до тих, що спостерігаються при депресивних станах [145]. Навіть стресові події, що відбуваються в дитинстві, можуть призвести до стійкої сенсибілізації контуру ЦНС разом із посиленням активності ГГАВ та вегетативної реакції в дорослому віці [139]. Стрес-індукована мітохондріальна дисфункція посилює вироблення активних форм кисню (АФК), що має важливе значення у патогенезі захворювань, включаючи ССЗ та депресивні стани [146, 147].

Центральна вегетативна мережа (central autonomic network, CAN) є невід'ємним компонентом системи внутрішньої регуляції, за допомогою якої ЦНС контролює вісцеромоторні, нейроендокринні, больові та поведінкові реакції. CAN включає острівцеву кору, мигдалеподібне тіло, гіпоталамус, периакведуктальну сіру речовину, парабрахіальний ядерний комплекс, ядро одиночного тракту і вентролатеральний відділ довгастого мозку [121]. Префронтальна кора (ПФК) і мигдалеподібне тіло головного мозку, як невід'ємні компоненти CAN, через n. vagus і гіпоталамо-стовбурові шляхи опосередковують вегетативний контроль високого порядку, пов'язаний з когнітивним сприйняттям і емоційними реакціями [148]. Гіпофункція ПФК, як це спостерігається при розладах, пов'язаних зі стресом, таких як ПТСР, а у нашому випадку стресовою ситуацією у ВПО, може призводити до недостатнього когнітивного впливу емоційних реакцій і, як наслідок, до гіперактивності мигдалеподібного тіла [149]. Зниження функціональної активності ПФК може впливати на вегетативні центри (гіпоталамус, стовбур мозку), периферичну активність ВНС та динаміку інтервалів серцебиття, що призводить до пригнічення ВСР [121, 149]. Гіпоактивність ПФК проявляється через зниження ВСР, що, своєю чергою, призводить до погіршення

здатності до емоційної регуляції, зменшення психологічної гнучкості та порушення соціальної активності [121]. На функціональний стан ВСР значною мірою впливає активація та/або гальмування мереж у ЦНС, особливо тих, що пов'язані з мигдалиною, які, в свою чергу, визначаються кількома факторами, в тому числі емоційним станом [150]. Зв'язок між активністю мозку та ВСР також підтверджено кількома дослідженнями ЕЕГ, особливо під час сну як у фізіологічних, так і в патологічних умовах [150].

Добре задокументовано, що тривожні та депресивні розлади значною мірою корелюють із уповільненням процесу відновлення та підвищеним ризиком смертності [151]. Одним із можливих механізмів, який пояснює погіршення стану серцево-судинної системи та зростання смертності від ССЗ у таких пацієнтів, є хронічне порушення функціональної цілісності серця. Це порушення, імовірно, спричинене тривалою дизрегуляцією ВНС [152]. Насправді, виявлено, що тривога, депресивні стани тісно пов'язані зі зниженням ВСР, розвитком ПТСР [153, 154]. У свою чергу, пригнічення ВСР корелює з низькою ефективністю вегетативного контролю та підвищеною вразливістю до стресу [131]. Зниження контролю *n. vagus* над серцем підвищує вразливість до симпатичної серцево-судинної ішемії та злоякісних аритмій, що сприяє підвищенню смертності [155]. Такий патофізіологічний взаємозв'язок можна розглядати як замкнуте коло, в якому хронічні захворювання погіршують вегетативний контроль над міокардом, а погіршення "здоров'я" серцево-судинної системи, що виникає внаслідок цього, підвищує вразливість до стресу [156]. Це також підкреслює потенційну важливість і корисність ВСР як діагностичної і терапевтичної мішені контролю динаміки психологічного статусу і стану серцево-судинної системи у пацієнтів із станом тривоги і депресією [156, 157].

Депресивні стани є одним із найпоширеніших і найтяжчих психопатологічних станів [158]. З огляду на значні порушення основних психологічних функцій, тобто пізнання,

емоційної регуляції, психомоторики, мотивації та нейровегетативних процесів, депресивні стани можуть призвести до тяжкої інвалідизації [159]. Окрім інтенсивного особистого дистресу, депресивні стани пов'язані зі значними порушеннями професійного функціонування [160], а також з величезним економічним тягарем [161]. Як наслідок, профілактика та рання діагностика депресивних станів були визначені ключовим пріоритетом Європейського пакту про психічне здоров'я та благополуччя [131]. Центральною ознакою ризику депресивних станів є схильність реагувати на смуток за допомогою румінативного мислення, що відображає неадаптивну здатність до регуляції емоцій, яка, як видається, прогнозує як тривалість, так і тяжкість депресивних симптомів [162]. Румінація, що включає рефлексію і задумливість, визначається як спосіб реагування на психологічний дистрес, що характеризується повторним фокусуванням на симптомах депресії, їх можливих причинах і наслідках у пасивному режимі [163]. Румінація не дозволяє активно вирішувати проблеми, щоб адаптивно змінювати причини симптомів [164]. Загалом, румінація підвищує ймовірність того, що люди використовують негативні думки, викликані депресивним настроєм, для інтерпретації свого повсякденного досвіду, і впливає на поведінку людей, що призводить до більш складних ситуацій [131]. Нарешті, румінація, схоже, діє як механізм, за допомогою якого інші фактори вразливості, такі як негативні когнітивні стилі та самокритика, впливають на депресивні стани [164]. Проспективні дослідження показали, що румінація передує появі депресивних станів і є ключовим предиктором виникнення епізодів депресії [165]. Важливо, що одним з основних патофізіологічних механізмів, що пов'язують румінативне мислення з депресивними станами, є дисфункція ВНС [166, 130].

Варіабельність серцевого ритму вже тривалий час перебуває в центрі уваги досліджень біомаркерів депресивних станів [167]. Підвищена частота ССЗ серед пацієнтів з депресивними станами привернула увагу до вегетативної регуляції серцевого ритму як їх потенційного патофізіологічного механізму [168].

Зміна регуляції серцевого ритму, на яку вказують показники ВСР, неодноразово спостерігалася при депресивних станах впродовж усього життя [152]. Результати досліджень вказують на знижену ВСР, індексовану нижчими значеннями стандартного відхилення величин SDNN, RMSSD і HF та підвищеними значеннями LF пацієнтів з депресивними станами [130]. Пригнічення ВСР асоціюється з тяжкістю депресивних станів а параметри, отримані на основі ВСР, застосовуються для визначення тяжкості або навіть змін у вираженості їх симптомів [169].

Вегетативна дисфункція, зокрема знижений тонус нерву vagus, потенційно відіграє важливу роль у розвитку депресивних симптомів, як зазначено в дослідженні L. Carnevali et al. (2018) [166]. Запропоновано інтегровану модель, згідно з якою вагусно-опосередкована ВСР сприяє посиленню асоціації між депресивними симптомами та задумливістю. З огляду на те, що ВСР та задумливість, яка виступає однією з форм румінації, мають тісний взаємозв'язок у формуванні вираженості депресивних проявів, ці показники розглядаються як перспективні клінічні мішені для профілактики та терапії цього захворювання, як аргументують C. Dell'Acqua et al. (2021) [130]. Особливо важливо відзначити, що ВСР є одним із найретельніше досліджених параметрів, який пов'язаний як із румінацією, так і з депресивними станами, про що свідчать результати ряду праць [130, 157].

Незважаючи на свідчення про зниження ВСР, лише незначна кількість досліджень аналізувала вагусно-опосередковану ВСР у людей з ризиком розвитку депресивних станів. Дослідження, які розглядали ВСР у стані спокою як можливий показник вразливості до депресивних станів, охоплювали учасників з дисфорією [170] та осіб з депресивними симптомами [166]. Слід також відзначити, що останні дані виявили знижену ВСР не лише у людей з дисфорією, але й у безсимптомних осіб і знаходились у фазі ремісії після гострого депресивного епізоду [130]. Це підтверджує, що знижена ВСР у стані спокою може бути не тільки корелятом депресивних симптомів, але й потенційним показником вразливості до депресії [130]. Проте наразі бракує

досліджень, які б чітко визначали, чи може знижена ВСР бути пов'язана з факторами вразливості, що сприяють ризику розвитку депресивних станів [131].

## 4.2 Потенційні механізми пригнічення варіабельності серцевого ритму в посттравматичний період

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 [171]. Іншим вірогідним механізмом є ХЗНІ, яке може бути персистуючим і призводити до дегенерації тканин та подальшого вегетативного дисбалансу [172]. 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 (вчСРБ) були значно вищими серед осіб з травматичною хворобою [173]. У дослідженні ADVANCE також було виявлено, що травматична хвороба асоціюється з вищою ЧСС у стані спокою, відносним ожирінням, дисліпопротеїнемія та інсулінорезистентність (ІР) серед поранених, яка, мала зворотній зв'язок з ВСР [174, 175]. Іншим механізмом, що пояснює нижчу ВСР при ПТСР, може бути більш високий тягар депресії, тривоги, які, як відомо, знижують ВСР [176]. Залишається незрозумілим, чи посилює травматична хвороба, пов'язана з бойовими діями, ці негативні та зворотні взаємозв'язки.

Результати систематичного огляду, проведеного R. Maqsood et al. (2023) дозволяють припустити, що негостра травматична хвороба призводить до відносного симпато-вагусного домінування, що пояснює більш високе співвідношення LF/HF серед постраждалих. Нижчий RMSSD також може свідчити про

більшу вагусну абстиненцію [176]. Показано, що RMSSD тісно корелює з потужністю HF і має перевагу над потужністю HF як ознака вагусного тонусу, оскільки не залежить від впливу дихання [81]. Ці результати мають прикладне значення, враховуючи зв'язок між підвищеним співвідношенням LF/HF і смертністю від усіх причин серед пацієнтів з черепно-мозковою травмою [177] і гемодинамічно-стабільним перебігом травматичної хвороби [176].

Залишається відкритим питання, чи є низький рівень ВРС чинником ризику розвитку ПТСР (маркер вразливості згідно моделі "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 ВСР) 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. Автори вважають, що нижчий базовий рівень ВСР може бути тригером вразливості до приєднання і розвитку подальших нав'язливих спогадів [178].

## 4.3 Варіабельність серцевого ритму і діабетична кардіальна нейропатія

Добре задокументовано, що тривога і депресивні стани прогнозують повільне одужання і збільшують ризик смертності від ССЗ [151, 62]. Можливим поясненням цьому може бути хронічне порушення функціональної цілісності серця внаслідок тривалої дисрегуляції ВНС [29, 152]. Дисфункція ВНС поєднується з численними патофізіологічними станами і захворюваннями, зокрема АГ, метаболічним синдромом (МС),

порушенням толерантності до глюкози/ЦД 2-го типу, розвитком КАН [29, 51]. Вважається, що КАН пов'язана з виникненням діабету, але вегетативна дисфункція поширена вже в прediабетичному стані та прогресує під час маніфестного ЦД 2-го типу [179, 180]. Результати нещодавнього систематичного огляду свідчать, що поширеність КАН коливається від 9 % до 39 % серед людей з прediабетом [181]. КАН при ЦД 2-го типу вважається незалежним чинником ризику смертності від ССЗ [29, 32]. Враховуючи вплив КАН на якість життя пацієнтів із ЦД 2-го типу, існуючі на сьогодні рекомендації пропонують проводити пошук вегетативних симптомів у будь-якого пацієнта [181, 106]. Однак топографічне розташування ВНС не дає змоги провести пряме її фізіологічне тестування, і отже, необхідно використовувати непрямі вимірювання.

"Золотий" стандарт у діагностиці КАН базується на результатах CART's. Однак, CART's потребують спеціального обладнання, володіння методиками та більшої співпраці з пацієнтом; можуть бути недостатньо чутливими, щоб виявити "субклінічні" порушення функціонального стану ВНС [182]. Зокрема, у пацієнтів з ЦД 2-го типу із субклінічною КАН нерідко діагностується пригнічення ВСР, яке, однак, часто залишається невиявленим за допомогою CART's [183]. 24-год холтерівський запис ЕКГ є "золотим" стандартом у стратифікації ризику пацієнтів із гострим коронарним синдромом, діабетичною КАН тощо [127]. Однак зросла потреба в отриманні результатів вимірювань ВСР з використанням короткострокових часових рамок (тривалістю 5 хв) [184]. Це зумовлене необхідністю скоротити час і витрати на виділення та аналіз індексів ВРС. Крім того, 24-год холтерівський запис несумісний з динамікою деяких фізіологічних механізмів, які потрібно зареєструвати (наприклад, стрибки когнітивного навантаження) тощо [185].

## 4.4 Оцінка діагностичної інформативності короткочасної варіабельності серцевого ритму при кардіальній автономній нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Нами проведено пілотне обсерваційне дослідження, з використанням порівняльного перехресного дизайну, здійснено на кафедрі ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, що розташована на базі поліклінічного відділення філії "Центр ендокринологічного здоров'я" КНП ЛОР Львівського обласного клінічного діагностичного центру з дотриманням етичних норм та принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, переглянутої в 2013 році, про проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Усі пацієнти перед проведенням обстеження підписали добровільну інформовану згоду, схвалену комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол № 7 від 26 червня 2023 року).

Обстежено три групи, з них 16 практично здорових осіб (1-ша, контроль), пацієнти з ЦД 2-го типу із субклінічною КАН, які постійно проживають у м. Львові та області (2-га, n = 16) і хворі на ЦД 2-го типу із субклінічною КАН, які отримали статус ВПО після початку повномасштабного вторгнення РФ (3-я група, n = 16). Діагноз ЦД 2-го типу встановлювали згідно [60]. У пацієнтів з ЦД 2-го типу не виявлено клінічних симптомів КАН (ортостатичної гіпотензії, непереносимості фізичних навантажень тощо).

Критерії включення: ЦД 2-го типу, субклінічна стадія діабетичної КАН; вік 40–60 років. Критерії виключення: ЦД 1-го типу; діабетичний кетоацидоз; вторинний ЦД; ІМТ > 40 кг/м$^2$; діабетична проліферативна ретинопатія; діабетична хронічна хвороба нирок IV і V ст.; діабетична стопа; важкі супутні захворювання; вагітність; психічні розлади.

Проведено аналіз історії хвороби, паління, вживання алкоголю та стану фізичної активності. Вимірювали антропометричні, клінічні та метаболічні параметри. Діагноз діабетичної хронічної хвороби нирок ґрунтувався на наявності мікро- та макроальбумінурії та/або зниженої швидкості клубочкової фільтрації (< 60 мл/хв/1,73 м$^2$). Діагностика діабетичної ретинопатії базувалася на розширеному та комплексному огляді офтальмолога. Захворювання периферичних судин оцінювали за клінічними критеріями, а коронарні та/або цереброваскулярні події – за анамнезом та даними амбулаторних карток. Неврологічне обстеження проводилося шляхом оцінки неврологічних симптомів і ознак за допомогою Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire (MNSI-Q) і Michigan Diabetic Neuropathy Score (MDNS) [27].

Учасники дослідження заповнювали україномовну версію опитувальника COMPASS 31 як скринінгового тесту підтвердження вегетативної дисфункції у хворих на ЦД 2-го типу [186, 62]. Вегетативну функцію вимірювали за допомогою CART's, а саме, зміни ЧСС під час глибокого вдиху, співвідношення 30:15 і проби Вальсальви, ортостатичної проби (CART's) та короткочасної ВСР. Оцінка CART's була отримана із суми балів, наданих кожному CART [127]. Субклінічну КАН діагностували згідно результатів, отриманих при проведенні CART's і COMPASS 31 [79, 187]. Для визначення валідності та діагностичної ефективності короткочасної ВСР як скринінгового інструменту для виявлення субклінічної КАН у пацієнтів із ЦД 2-го типу було проведено детальний аналіз отриманих результатів. ЕКГ проводили за допомогою 12-канального електрокардіографа "ЮКАРД-200" (UTAS, Україна). Аналіз короткочасної ВСР (короткого запису ВСР) проводили за допомогою ЕКГ, записаної в стані спокою в положенні лежачи на спині протягом 5 хв [188]. ЕКГ реєстрували за допомогою одноразових Ag/AgCl електродів. Дані ЕКГ у стандартній конфігурації відведення II отримували за допомогою портативного обладнання ЕКГ "ЕС-3Н" (Labtech, Угорщина).

Частотний та часовий аналіз проводили за допомогою ЕКГ-комплексу "Кардіоком, Кардіолаб", виробництва ТОВ "ХАІ-МЕДИКА" (м. Харків, Україна). Аналізували порушення ритму та провідності, показники ЧСС, середньої тривалості інтервалів R-R (median RR interval, mRR), SDNN, RMSSD, відсотка послідовних NN інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс (percentage of consecutive NN intervals that deviate from one another by more than 50 ms, pNN 50); коефіцієнта варіації (coefficient of variation, CV); триангулярного індекса (triangular index, HRVTI); загальної потужності (total power, TP); дуже низькочастотного компонента кардіоритму (very low frequency power, VLF); LF; HF; нормованої одиниці спектру низькочастотного компонента кардіоритму (low frequency normalised unit, Lf norm); нормованої одиниці спектра високочастотного компоненту кардіоритму (high frequency normalized unit, Hf norm); LF/HF; відсотка VLF в загальному спектрі ВСР (percentage of VLF in the total spectrum; VLF %); відсотка LF в загальному спектрі ВСР (percentage of LF in the total spectrum, LF %) і відсотка HF в загальному спектрі ВСР (percentage of HF in the total spectrum, HF %). Тривалість часу запису ЕКГ становила 5 хв [30].

Результати досліджень опрацьовували методом варіаційної статистики. Для порівняння середніх абсолютних величин використовували параметричний критерій Стьюдента і непараметричний критерій Wilcoxon (MicroCal Origin v. 8,0). Отримані показники наведені у вигляді середніх арифметичних значень із середнім квадратичним відхиленням (M ± SD). Порівняння отриманих даних у групах проводили за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні, для їх опису використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Q25–Q75). Статистична значущість була встановлена на рівні $p < 0,05$ і визначалась наступним чином: p – вірогідність відмінностей між першою і другою групами; $p^1$ – між першою і третьою групами; $p^2$ – між другою і третьою групами. Програмне забезпечення – TIBCO Software Inc. (v. 14.0.0.15).

У таблиці 4.1 представлено особливості параметрів короткочасної ВРС у хворих на ЦД 2-го типу із субклінічною кардіальною автономною нейропатією/

**Таблиця 4.1**

**Параметри короткочасної варіабельності серцевого ритму у хворих на цукровий діабет 2-го типу із субклінічною КАН**

| Параметри | Контроль | ЦД 2-го типу | ВПО з ЦД 2-го типу | p |
|---|---|---|---|---|
| | 1-ша група (n = 16) | 2-га група (n = 16) | 3-тя група (n = 16) | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| ЧСС, уд/хв | 66,63 ± 14,74 [49,0; 113,0] | 76,63 ± 12,83 [57,0; 96,0] | 86,19 ± 82,3 [69,0; 121,0] | **p < 0,05** **$p^1$ < 0,001** **$p^2$ < 0,05** |
| mRR, мс | 933,13 ± 161,63 [533,0; 1220,0] | 805,25 ± 129,93 [612,0; 1044,0] | 709,56 ± 93,45 [496,0; 871,0] | **p < 0,05** **$p^1$ < 0,001** **$p^2$ < 0,05** |
| SDNN, мс | 48,38 ± 15,33 [19,0; 76,0] | 40,69 ± 15,15 [20,0; 61,0] | 37,56 ± 13,11 [20,0; 57,0] | p > 0,05 **$p^1$ < 0,05** $p^2$ > 0,05 |
| RMSSD, мс | 38,13 ± 19,73 [9,0; 93,0] | 28,75 ± 18,65 [4,0; 75,0] | 17,56 ± 9,06 [5,0; 41,0] | p > 0,05 **$p^1$ < 0,001** **$p^2$ < 0,05** |
| pNN 50, % | 17,5 ± 14,85 [0; 48,0] | 8,38 ± 7,94 [0; 21,0] | 2,56 ± 4,66 [0; 17] | **p < 0,05** **$p^1$ < 0,001** **$p^2$ < 0,05** |
| CV, у.о. | 5,44 ± 2,25 [2,0; 12,0] | 5,81 ± 1,68 [3,0; 8,0] | 6,06 ± 1,95 [3,0; 9,0] | p > 0,05 $p^1$ > 0,05 $p^2$ > 0,05 |
| HRVTI, у.о. | 11,63 ± 2,78 [7,0; 16,0] | 10,13 ± 2,78 [6,0; 16,0] | 9,63 ± 3,26 [5,0; 14,0] | p > 0,05 $p^1$ > 0,05 $p^2$ > 0,05 |
| TP, $мс^2$ | 2453,18 ± 1390,27 [369,0; 5753,0] | 2241,94 ± 1061,62 [707,0; 4017,0] | 1590,31 ± 919,33 [446,0; 2754,0] | p > 0,05 **$p^1$ < 0,05** $p^2$ > 0,05 |

Продовження таблиці 4.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| VLF, мс$^2$ | 803,44 ± 496,83 [227,0; 2050,0] | 842,5 ± 637,83 [126,0; 2101,0] | 740,13 ± 558,47 [114,0; 1849,0] | p > 0,05 $p^1$ > 0,05 $p^2$ > 0,05 |
| LF, мс$^2$ | 968,31 ± 868,32 [123,0; 3447,0] | 1021,94 ± 593,21 [261,0; 2285,0] | 626,56 ± 428,50 [156,0; 1358,0] | p > 0,05 $p^1$ > 0,05 **$p^2$ < 0,05** |
| HF, мс$^2$ | 626,63 ± 538,82 [19,0; 1680] | 327,0 ± 214,45 [72,0; 722,0] | 143,81 ± 111,68 [10,0; 363,0] | **p < 0,05** **$p^1$ < 0,01** **$p^2$ < 0,01** |
| Lf norm, норм.од. | 63,63 ± 17,63 [25,0; 87,0] | 64,69 ± 15,93 [32,0; 89,0] | 79,81 ± 14,25 [54,0; 96,0] | p > 0,05 **$p^1$ < 0,001** **$p^2$ < 0,001** |
| Hf norm, норм.од. | 36,38 ± 17,63 [13,0; 75,0] | 24,75 ± 13,85 [4,0; 46,0] | 20,19 ± 14,25 [4,0; 46,0] | **p < 0,05** **$p^1$ < 0,01** $p^2$ > 0,05 |
| LF/HF, у.о | 2,51 ± 1,88 [0,34; 6,61] | 4,32 ± 4,33 [1,18; 17,5] | 7,93 ± 7,38 [1,19; 25,67] | p > 0,05 **$p^1$ < 0,01** $p^2$ > 0,05 |
| VLF%, % | 39,19 ± 18,53 [13,0; 65,0] | 31,56 ± 16,29 [4,0; 58,0] | 47,5 ± 18,69 [12,0; 86,0] | p > 0,05 $p^1$ > 0,05 **$p^2$ < 0,05** |
| LF%, % | 37,94 ± 12,72 [13,0; 60,0] | 46,56 ± 14,64 [22,0; 76,0] | 41,88 ± 17,81 [11,0; 80,0] | p > 0,05 $p^1$ > 0,05 $p^2$ > 0,05 |
| HF%, % | 22,94 ± 14,45 [5,0; 53,0] | 21,88 ± 11,79 [5,0; 46,0] | 10,44 ± 8,15 [2,0; 26,0] | p > 0,05 **$p^1$ < 0,01** **$p^2$ < 0,001** |

***Примітки:*** *ЧСС – частота серцевих скорочень; mRR – середня тривалість інтервалів R-R; SDNN – стандартне відхилення величин нормальних інтервалів R-R (NN); RMSSD – квадратний корінь із середніх квадратів різниць величин послідовних пар інтервалів NN; pNN 50 – відсоток послідовних NN інтервалів, різниця між якими перевищує 50 мс; CV – коефіцієнт варіації;*

*HRVTI – триангулярний індекс; TP – загальна потужність; VLF – дуже низькочастотний компонент кардіоритму; LF – низькочастотний компонент кардіоритму; HF – високочастотний компонент кардіоритму; Lf norm – нормована одиниця спектру низькочастотного компоненту кардіоритму; Hf norm – нормована одиниця спектру високочастотного компоненту кардіоритму; LF/HF – співвідношення LF до HF; VLF % – відсоток VLF в загальному спектрі ВРС; LF % – відсоток LF в загальному спектрі варіабельності серцевого ритму; HF % – відсоток HF в загальному спектрі ВСР; $p < 0,05$ – вірогідна різниця порівняно з 1-ою і 2-ю групами; $p^1$ – вірогідна різниця порівняно з 1-ою і 3-ю групами; $p^2$ – вірогідна різниця порівняно з 2-ою і 3-ю групами. Значення суттєвих відмінностей або тенденції до значущості виражені жирним шрифтом.*

Встановлено, що у пацієнтів із ЦД 2-го типу та субклінічною КАН спостерігається статистично значуще підвищення ЧСС. Одночасно виявлено достовірне зниження значень mRR, pNN50 %; рівнів HF і Hf norm. Це свідчить про зменшення активності парасимпатичної компоненти ВНС, що викликає відносне посилення активності СНС та підвищення показника LF/HF [127]. У ВПО із ЦД 2-го типу та субклінічною КАН, порівняно із 2-ою групою, спостерігається подальше значуще збільшення ЧСС, зниження mRR, RMSSD, HF, HF %, а також зростання Lf norm, VLF % (таблиця 4.1). Такі зміни можуть свідчити не лише про подальшу активацію симпатичних механізмів регуляції, але й про адаптаційні реакції, що виникли на фоні стресових ситуацій у цих пацієнтів [62, 189].

Зменшення показників LF і HF, виявлене у пацієнтів із ЦД 2-го типу і субклінічною КАН, які набули статусу ВПО може свідчити про ослаблення барорефлекторного механізму та зниження парасимпатичної регуляції серцево-судинної системи. Імовірно, зазначені особливості сприяють значним коливанням у парасимпатичній активності, що знайшло відображення у зміні відсоткового показника HF. Як відомо, показник VLF % у спектральному аналізі ВСР відображає активність

симпатичного відділу ВНС і тісно корелює з рівнем психоемоційного навантаження та функціональним станом кори головного мозку [190]. У пацієнтів із статусом ВПО, хворих на ЦД-го типу та субклінічною КАН, які перебували під нашим спостереженням, було зафіксовано підвищення частки VLF %. Така зміна є типовою для станів інтенсивного нервово-емоційного напруження. Це може свідчити про тривалу активацію СНС, яка спричиняє дисбаланс енергетичних і метаболічних процесів в організмі, орієнтованих на мобілізацію захисних ресурсів. Такий стан сприяє посиленню енергетичного обміну, активізації метаболічних функцій та покращенню кровообігу [118]. Повідомляється, що на ранніх стадіях розвитку ССЗ активація СНС розглядається як компенсаторний механізм організму, який відіграє ключову роль у підтриманні вегетативного балансу [28].

Отже, у результаті дослідження виявлено зниження ВСР та активності ПСНС, що відповідає за її регуляцію, а також підвищення чутливості ритму серця до впливу СНС [189]. Виявлені зміни, зафіксовані у пацієнтів обох груп, вказують на раннє порушення парасимпатичної регуляції серцевої діяльності, що є однією з перших ознак розвитку КАН при ЦД 2-го типу [29, 127]. Використання короткочасного аналізу ВСР може бути як економічно вигідним, так і науково обґрунтованим підходом для ранньої діагностики КАН у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Отримані дані можуть стати основою для створення ефективних стратегій профілактики, а також нових методів своєчасної діагностики та терапії ВПО, хворих на ЦД 2-го типу.

Психосоціальний стрес визначається як реакція організму на складні життєві ситуації, наприклад, безробіття [191, 121]. У контексті наших досліджень, проведених серед ВПО, стресові чинники нерідко пов'язані з вимушеним переселенням. Емоційні прояви психосоціального стресу зазвичай супроводжуються змінами ЧСС та ВСР, що є наслідком активації СНС і пригнічення ПСНС. Тривалий психосоціальний стрес супроводжується нейроендокринною активацією ГГАВ, яка включає вивільнення кортикотропіну, адренокортикотропіну, норадреналіну та секрецію

кортизолу [192]. Таким чином, досліджуючи нейрокардіальні реакції на психологічні стресори, необхідно враховувати особистісні характеристики та емоційний стан пацієнта, які впливають на здатність справлятися зі стресом [156]. Ми підтримуємо позицію, висловлену M. Siepmann et al. (2022), що збільшення симпатичної активації та/або зниження парасимпатичного впливу в умовах психосоціального стресу можна вважати маркером патологічних станів [156].

Висока функціональна активність ВСР є ознакою адекватної адаптивності серцево-судинної системи, що дозволяє організму пристосовуватися до внутрішніх і зовнішніх подразників [79]. Одночасно, надмірна активація СНС та зниження ПСНС здатні сприяти пригніченню ВРС. Відомо, що низький рівень ВСР є фактором ризику ССЗ [193]. Низька ВСР вказує на зниження парасимпатичного контролю серцевої діяльності і може асоціюватись з ЦД 2-го типу та нетрадиційними факторами ризику ССЗ (стрес, рівень кортизолу, біомаркери запалення) [194, 195]. Високий рівень коморбідності пов'язаних зі стресом психічних розладів і ССЗ підкреслює важливий патофізіологічний зв'язок між цими розладами і дизрегуляцією CAN [196]. Зокрема, підвищений ризик ССЗ після емоційно складних подій вказує на вирішальну роль стрес-індукованих перебудов симпатико-адреналової системи та демонструє модулюючий вплив емоційних викликів на формування ризику ССЗ та летальних наслідків [121].

Більшість порушень ВНС, які виникають при ЦД 2-го типу, мають кардіовагальний характер. Зазвичай КАН спершу зачіпає n. vagus, що забезпечує майже 75 % парасимпатичної активності [197]. Таким чином, n. vagus уражається одним з перших при КАН і найбільш ранні ознаки, такі як тахікардія спокою, обумовлені парасимпатичною денервацією та відповідним підвищенням симпатичного тонусу СНС [106]. Парасимпатична дисфункція виступає незалежним негативним прогностичним фактором у пацієнтів із ССЗ, що пов'язано зі зростанням рівня захворюваності та смертності від серцево-судинних

ускладнень [198]. Зниження активності ПСНС призводить до незадовільного контролю ЧСС і підвищеної ЧСС у стані спокою [199]. Більша ЧСС у стані спокою та знижена ВСР корелюють з ризиком серцево-судинної смертності [200]. Зокрема, Фремінгемське дослідження серця (Framingham Heart Study) встановило, що підвищена ЧСС асоціюється із зростанням ризику серцево-судинної захворюваності та смертності, незалежно від наявності традиційних факторів ризику ССЗ. Отримані результати були додатково підтверджені епідеміологічними дослідженнями [198].

Знижений функціональний стан ВНС, зокрема ВРС, асоціюється з підвищеним ризиком загальної смертності, включаючи серцеву (наприклад, через гострий коронарний синдром), і визнається надійним маркером ССЗ [127, 120]. Відповідно, дизрегуляція CAN може бути залучена до розладів ментального здоров'я, розвитку ПТСР, АГ, МС, ЦД 2-го типу і бути підгрунтям раптової неочікуваної смерті [139, 201]. Висока коморбідність пов'язаних зі стресом розладів ментального здоров'я і ССЗ підкреслює важливий патофізіологічний зв'язок між цими розладами та порушенням нейровегетативного контролю [202, 165]. Зокрема, підвищений ризик серцевої недостатності після емоційно важких подій вказує на вирішальну роль спричинених стресом адаптацій, здійснених симпато-адреналовою системою, і демонструє модулюючі ефекти емоційних викликів для виникнення ризику ССЗ та летальних наслідків [203].

Оскільки механізми емоційного збудження та активації значною мірою співпадають із CAN, ВСР може стати універсальним біомаркером чутливості стресової системи, вразливості та індивідуального ризику. Це відкриває можливість її більш широкого застосування як у наукових дослідженнях, так і в клінічній практиці [121]. Отже, короткочасна ВСР може виступати як трансдіагностичний біомаркер серцево-судинного ризику та інструмент для оцінки когнітивно-емоційного стану [157, 204]. Завдяки своїм повністю трансляційним властивостям, аналіз короткочасної ВСР може стати перспективним

діагностичним і, зокрема, потенційно терапевтичним підходом у майбутніх дослідженнях. Це відкриває нові можливості для поглиблення функціонального розуміння динаміки дизрегуляції серцевого ритму, оскільки такий аналіз інтегрує фундаментальні й клінічні аспекти досліджень. Важливо зазначити, що лонгітюдні оцінки динамічних змін ЧСС до і після лікування є надзвичайно цінними для виявлення прецизійних змін реактивності ВНС та процесів нормалізації її функціонального стану [121]. Однак на субклінічних стадіях різноманітних захворювань, особливо КАН у пацієнтів із ЦД 2-го типу, необхідно враховувати складний характер взаємодії між численними ССЗ, які можуть суттєво впливати на ВСР. У таких випадках доцільно поєднувати показники порушень функціонального стану ВНС з додатковими біомаркерами для забезпечення більш точної ідентифікації патофізіологічних процесів.

Аналіз результатів короткочасної ВСР відкриває перспективи для оцінки серцево-судинного здоров'я пацієнтів і регулювання нейрокардіальної функції. Однак реалізація цього потенціалу в практичному покращенні стану серцево-судинної системи вимагає проведення додаткових масштабних рандомізованих контрольованих досліджень, а також ретельного аналізу реальних даних [157, 205]. Це необхідно для з'ясування, чи здатна модуляція ВСР шляхом втручань, зокрема методами біологічного зворотного зв'язку, забезпечити суттєве покращення стану серцево-судинної системи у ВПО із ЦД 2-го типу. Як видається, це стане одним із ключових напрямків майбутніх досліджень, присвячених особливостям ВСР.

Отже, результати нашого дослідження продемонстрували, що у пацієнтів із ЦД 2-го типу та субклінічною формою КАН спостерігається статистично значуще підвищення ЧСС, зміни показників короткочасної ВСР у вигляді достовірного зниження значень RMSSD і pNN50 %, рівнів HF і HFnorm, підвищення LFnorm та зростання співвідношення LF/HF. У ВПО із ЦД 2-го типу та субклінічною КАН спостерігається подальше статистично значуще збільшення ЧСС, а також mRR; подальше

статистично значуще зниження RMSSD, pNN50 % і HF, а також зростання LFnorm. Результати цього пілотного обсерваційного, перехресного дослідження продемонстрували, що використання короткочасної ВСР може бути науково-економічним обґрунтованим чутливим методом ранньої діагностики КАН у хворих на ЦД 2-го типу. Використання лікарем первинної медичної допомоги методу короткочасної ВСР може бути практичним інструментом для ранньої діагностики субклінічної КАН у хворих на ЦД 2-го типу.

Сформульовані висновки можуть бути використані для розробки інноваційних стратегій профілактики та перспективних підходів до психохронобіологічного лікування, орієнтованих на ВПО, пацієнтів із ПТСР, а також осіб із підвищеним рівнем ризику КАН, зокрема ВПО, хворих на ЦД 2-го типу.

# РОЗДІЛ 5

# ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ ТА ІНСУЛІНОВА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ КАРДІАЛЬНІЙ АВТОНОМНІЙ НЕЙРОПАТІЇ

Психологічний стрес має здатність активувати ГГАВ і СНС, що своєю чергою, сприяє розвитку хронічного запалення низької інтенсивності [152]. Активація ГГАВ і СНС супроводжується вивільненням кортизолу та катехоламінів, які мають імуносупресивну дію: вони регулюють запальні реакції шляхом пригнічення активації лейкоцитів і зменшення вироблення запальних цитокінів. Взаємодія між запальними процесами та ВНС є двонаправленою. Запальні медіатори здатні активувати ГГАВ і СНС, що призводить до підвищення електричної нестабільності міокарда [206]. Надмірна продукція прозапальних цитокінів значно сприяє прогресуванню ендотеліальної дисфункції, формуванню атеросклерозу, виникненню аритмій і навіть може викликати ремоделювання серцевих структур і функцій [152].

ХЗНІ може впливати на фунціональні структури мозку, що беруть участь у регулюванні емоцій, такі як гіпокамп, мигдалину та ПФК. Окрім того, ХЗНІ спричиняє опосередкований вплив на механізми регулювання настрою через мультиплексні біологічні шляхи. Порушення регуляції емоційної сфери та схильність до інтенсивного стресу можуть стимулювати аномальні реакції мозку на емоційні подразники і викликати патологічні зміни у нейроендокринній системі. Це включає підвищення активності ГГАВ та СНС, що сприяє посиленню як центрального, так і периферичного запалення [207]. Хронічний прозапальний стан є важливим чинником, який може поглиблювати розлади в контексті емоційної регуляції. Між ХЗНІ та дисфункціями емоційного контролю

спостерігається біологічний взаємозв'язок [208]. Дані досліджень демонструють, що розвиток депресивних симптомів супроводжується підвищеним синтезом прозапальних цитокінів навіть за відсутності встановленого діагнозу депресії. Зокрема, у пацієнтів з депресивними розладами виявлено значне підвищення концентрації ІЛ-6 та фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α) у плазмі крові та спинномозковій рідині [209]. Крім того, рівні ІЛ-6 і ФНП-α прямо корелюють з тривалістю поточного депресивного епізоду, що може свідчити про прогресуюче погіршення психоемоційного стану пацієнта [139]. Повідомляється також, що підвищений рівень С-реактивного білка (СРБ) достовірно асоціюється з соматичними симптомами депресивних станів [210].

Останнім часом непрямі маркери запалення, такі як співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR), стали популярними біомаркерами для оцінки рівня системного неспецифічного запалення та активності імунної системи. Результати ряду досліджень продемонстрували позитивну кореляцію між NLR і депресивними симптомами, причому така взаємозалежність виявляє гендерні відмінності: у жінок NLR позитивно асоціюється з депресивними симптомами, тоді як у чоловіків цей зв'язок не спостерігається [211]. Попри отримані результати, етіологія депресивних станів залишається багатогранною і складною для точного розуміння. У зв'язку з цим, зростає інтерес до детальнішого вивчення потенційних зв'язків між депресивними розладами та функціонуванням імунної системи [211].

ЦНС відіграє важливу роль у розвитку "цитокін-індукованої втоми". Імунна та нервова системи мають багато спільних рис, причому цей зв'язок є двонаправленим, а саме ЦНС регулює функції імунних клітин і навпаки. ПСНС належить особливо важливе значення у модуляції ХЗНІ [212]. В останніх дослідженнях патогенез ССЗ, а також КАН при ЦД 2-го типу поєднують із хронічним прозапальним, прооксидантним середовищем та розвитком ХЗНІ [213].

## 5.1 Стан деяких показників хронічного запалення низької інтенсивності та інсулінової резистентності при кардіальній автономній нейропатії у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Метою нашого дослідження було провести оцінку особливостей деяких показників ХЗНІ та ІР у ВПО при субклінічній діабетичній кардіальній автономній нейропатії. Це пілотне обсерваційне дослідження, з використанням порівняльного перехресного дизайну, здійснено на кафедрі ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, що розташована на базі поліклінічного відділення філії "Центр ендокринологічного здоров'я" КНП ЛОР Львівського обласного клінічного діагностичного центру з дотриманням етичних норм та принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, переглянутої в 2013 році, про проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Усі пацієнти перед проведенням обстеження підписали добровільну інформовану згоду, схвалену комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол № 7 від 26 червня 2023 року).

Обстежено три групи, з них 15 практично здорових осіб (1-ша, контроль), пацієнти з ЦД 2-го типу із субклінічною КАН, які постійно проживають у м. Львові та області (2-га, n = 15) і хворі на ЦД 2-го типу із субклінічною КАН, які отримали статус ВПО після початку повномасштабного вторгнення РФ (3-я група, n = 15). У пацієнтів з ЦД 2-го типу не виявлено клінічних симптомів КАН (ортостатичної гіпотензії, непереносимості фізичних навантажень тощо). Вік, стать, тривалість ЦД 2-го типу, ІМТ і HbA1c в обстежених групах значуще не відрізнялись. Критерії включення: ЦД 2-го типу, субклінічна форма діабетичної КАН; вік 40-60 років. Критерії виключення: ЦД 1-го типу; діабетичний кетоацидоз; вторинний ЦД; ІМТ > 40 кг/м$^2$; діабетична проліферативна ретинопатія;

діабетична хронічна хвороба нирок IV і V ст.; діабетична стопа; важкі супутні захворювання; вагітність; психічні розлади.

Вегетативну функцію вимірювали за допомогою CART's, а саме, зміни ЧСС під час глибокого вдиху, співвідношення 30:15 і проби Вальсальви, ортостатичної проби (CART's) та короткочасної ВРС [29]. Оцінка CART's була отримана із суми балів, наданих кожному CART [29]. ЕКГ проводили за допомогою 12-канального електрокардіографа "ЮКАРД-200" (UTAS, Україна). Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом; HbA1c - методом високочутливої іонообмінної рідинної хроматографії; імунореактивного інсуліну (ІРІ), вчСРБ визначали за допомогою імуноферментних тест-систем фірми ТОВ "ХЕМА" (Україна); ФНП-α – Wufan Fine Biotech Co., Ltd (Китай); ІЛ-1β, ІЛ-6 та ІЛ-10 – Elabscience Biotechnology Inc. (США). Розрахунок індексу ІР [Homeostasis Model Assessment (HOMA), HOMA-IP] проводили за формулою: HOMA-IP = G0 x Ins0/22,5, де G-рівень глюкози в крові натще (ммоль/л); Ins0 – зміст ІРІ в крові натще (мкМО/мл).

Результати досліджень опрацьовували методом варіаційної статистики. Для порівняння середніх абсолютних величин використовували параметричний критерій Стьюдента і непараметричний критерій Wilcoxon (MicroCal Origin v. 8,0). Отримані показники наведені у вигляді середніх арифметичних значень із середнім квадратичним відхиленням (M ± SD). Порівняння отриманих даних у групах проводили за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні, для їх опису використовували медіану (Me) та інтерквартильний розмах (Q25 – Q75). Статистична значущість була встановлена на рівні $p < 0,05$ і визначалась наступним чином: p - вірогідність відмінностей між першою і другою групами; $p^1$ - між першою і третьою групами; $p^2$ – між другою і третьою групами. Програмне забезпечення – TIBCO Software Inc. (v. 14.0.0.15).

В результаті проведених досліджень встановлено, що в практично здорових осіб (1-ша група) вміст ІРІ склав 9,6 ± 4,2 [5; 18] мкМО/мл. У хворих 2-ої і 3-ї груп виявлено статистично значуще зростання ІРІ (14,1 ± 5,9 [7; 23] мкМО/мл

і 18,9 ± 4,7 [10; 28] мкМО/мл ($p < 0,05$ і $p^1 < 0,001$ по відношенню до контролю). Аналіз показників ІРІ виявив, що найбільш виразна гіперінсулінемія спостерігається у пацієнтів 3-ої групи ($p^2 < 0,05$ по відношенню до 2-ої групи). Порівняльний аналіз показників HOMA-IP дозволяє стверджувати, що найбільш виразна ІР спостерігається у ВПО, хворих на ЦД 2-го типу із субклінічною КАН, а саме значення HOMA-IP склало 5,2 ± 1,7 [2,8; 8,1], що перевищило показники2-ої – 3,8 ± 1,7 [1,6; 6,5] ($p^2 < 0,05$) та контрольної групи Ц 2,1 ± 0,9 [1,2; 4,4] ($p^1 < 0,001$).

Гіперінсулінемія і/або ІР, хронічна гіперглікемія можуть впливати на стан ВНС, результати CART's, здатні посилювати оксидативний стрес (ОС) нейронів шляхом пригнічення мітохондріального сигнального шляху фосфоінозитид-3 кіназа/протеїнкіназа В (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt). Ці зміни можуть бути пов'язані з порушенням аутофагії в різних периферичних і центральних нейронах [214, 215]. Накопичення АФК в мітохондріях, внаслідок пригнічення аутофагії, здатне активувати Nod-like-receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3)-інфламасому, яка, окрім NF-kB, бере участь у дозріванні прозапальних цитокінів [216]. Таким чином, вищезазначені зміни здатні призвести до нейрозапалення.

У **таблиці 5.1** наведені дані про вміст вчСРБ і деяких цитокінів у крові пацієнтів досліджуваних груп.

**Таблиця 5.1**

**Особливості показників хронічного запалення низької інтенсивності запального процесу в крові у хворих на ЦД 2-го типу**

| Параметри | Контроль | ЦД 2-го типу | ВПО з ЦД 2-го типу | p |
|---|---|---|---|---|
| | 1-ша група (n = 15) | 2-га група (n = 15) | 3-тя група (n = 15) | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| вчСРБ, мг/л | 2,8 ± 1,2 [0,9; 4,8] | 6,5 ± 3,3 [1,2; 11,8] | 9,9 ± 4,9 [2,1; 18,7] | **$p < 0,001$ $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,05$** |

Продовження таблиці 5.1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| ФНП-α, пг/мл | 4,1 ± 2,2 [1,4; 10,5] | 9,5 ± 5,9 [1,2; 17,5] | 17 ± 4,9 [2,8; 21,6] | **p < 0,001** **$p^1$ < 0,001** **$p^2$ < 0,001** |
| ІЛ-1β, пг/мл | 3,6 ± 2,1 [0,4; 8,2] | 3,9 ± 2,4 [0,8; 9,9] | 5,5 ± 2,2 [2,1; 9,2] | p > 0,05 **$p^1$ < 0,05** $p^2$ > 0,05 |
| ІЛ-6, пг/мл | 2,5 ± 1,6 [0,6; 5,1] | 4,3 ± 2,1 [1,9; 9,5] | 4,9 ± 2,9 [0,8; 9,9] | **p < 0,05** **$p^1$ < 0,01** $p^2$ > 0,05 |
| ІЛ-10, пг/мл | 7,5 ± 4,6 [2,9; 17,2] | 10,1 ± 6,3 [0,7; 21,8] | 10,8 ± 8,1 [1,9; 28,7] | p > 0,05 $p^1$ > 0,05 $p^2$ > 0,05 |

***Примітки:*** *p - вірогідність відмінностей між 1-ю і 2-ю групами; $p^1$ – вірогідність вірогідність відмінностей між 1-ю і 3-ю групами; $p^2$ – вірогідність вірогідність відмінностей між 2-ю і 3-ю групами. Значення суттєвих відмінностей або тенденції до значущості виражені жирним шрифтом.*

У пацієнтів із субклінічною КАН спостерігається статистично значуще збільшення вмісту вчСРБ, що особливо характерно для хворих 3-ї групи (+ 53,3 %, $p^2 < 0,05$). Отже, субклінічна КАН у ВПО, хворих на ЦД 2-го типу, характеризується більш значним збільшенням концентрації вчСРБ. Ймовірно, це може сприяти посиленню реактивності на специфічні стимули, які продукують цитокіни, зокрема, ФНП-α, ІЛ-6 та ІЛ-1β [212].

Одночасно зафіксовано підвищення прозапальних цитокінів ФНП-α, ІЛ-6. Найбільш виразне збільшення ФНП-α спостерігається у ВПО, хворих на ЦД 2-го типу із субклінічною КАН **(таблиця 5.1)**. Показники коефіцієнту ФНП-α/ІЛ-10 контрольній групі склали 0,8 ± 0,7 [0,2; 2,8], в 2-й – 1,3 ± 1,2 [0,2; 4,3] (p > 0,05) а в 3-й групі – 3,0 ± 2,9 [0,2; 9,9] ($p^1 < 0,01$, $p^2 < 0,05$). Отже, субклінічна КАН у ВПО, хворих на ЦД 2-го типу супроводжується більш вираженими патофізіологічними змінами показників ФНП-α/ІЛ-10.

Отже, в результаті проведених досліджень встановлено, що що найбільш виразна ІР спостерігається у ВПО, хворих на з ЦД 2-го типу із субклінічною КАН. Субклінічна КАН у хворих на ЦД 2-го типу серед ВПО, характеризується більш значним збільшенням концентрації вчСРБ і ФНП-α, що може мати значення в активації процесів ХЗНІ. Субклінічна стадія КАН у ВПО, хворих на ЦД 2-го типу супроводжується більш вираженими змінами показників ФНП-α/ІЛ-10, що може свідчити про порушення цитокінового співвідношення, а саме компенсаторний тип цитокінового дисбалансу.

Дисбаланс ланок СНС і ПСНС корелює з маркерами запальних процесів, пошкодження стінки судин, обумовленого активацією ХЗНІ [217]. Зокрема, показано, що зміни гомеостазу глюкози в прediабетичній фазі пов'язані з патогенезом ХЗНІ [218]. Прediабет підвищує рівень мітохондріального аеробного дихання, активність електронтранспортного ланцюга і утворення кінцевих продуктів глікування, що посилює оксидативний стрес. ОС є ще одним активатором запальних каскадів, опосередкованих NF-kB, транскрипційним фактором CREB (cAMP-regulated element-binding protein, CREB) та білком-активатором-1 (activator protein-1, AP-1) [219]. Подібні процеси відбуваються в серцево-судинній, нейронній та нейросудинній системах, що вказує на їх можливу участь у розвитку КАН при ЦД 2-го типу [217]. Гіпоксія, внаслідок судинної дисфункції, активує імунні клітини ЦНС для продукції ІЛ-1β, а згодом ІЛ-6. Це полегшує надходження прозапальних цитокінів та імунних клітин з кровотоку в ЦНС [220].

Враховуючи первинність дисфункції ВНС, характерної для ЦД 2-го типу, залишається відкритим питання, чи є ХЗНІ причиною або наслідком КАН. Лонгітюдні дослідження продемонстрували стійкий зв'язок між станом ВНС та маскуючими факторами запалення (СРБ та ІЛ-6). Зокрема показано, що зміни стану активності n. vagus прогнозують динаміку рівнів маркерів ХЗНІ [221]. Лонгітюдне дослідження у пацієнтів з ЦД 2-го типу виявило незалежний негативний зв'язок між

вихідними рівнями антагоніста рецептора ІЛ-1 (interleukin-1 receptor antagonist, IL-1RA) та ВСР, що вказує на можливу роль ІЛ-1 у патогенезі КАН [222]. Отже, враховуючи докази участі СНС у регуляції імунних реакцій, можна припустити, що її дисфункція може бути одним із важливих чинників розвитку ХЗНІ при ЦД 2-го типу.

Продемонстровано, що прогресування клінічних проявів КАН відбувається на перетині запальних процесів та ускладнень ССЗ [223]. Зокрема, профіль запальних та імунних біомаркерів змінюється з початком та прогресуванням ЦД2. Спостерігалась різна динаміка значень біомаркерів при нормоглікемії, прediабеті та ЦД 2-го типу: 1) поступові зміни (IL-1RA, ІЛ-18 та моноцити), 2) підвищення лише у хворих на прediабет (наприклад, СРБ), 3) підвищення при прогресуванні ЦД 2-го типу (неоптерин). Найсильніші відносні величини були виявлені для СРБ, IL-1RA та фібриногену [224]. Важливо, що ці зміни збігались зі стадіями розвитку КАН при ЦД 2-го типу, причому підвищення вмісту СРБ вказує на раннє зниження серцево-судинного тонусу тонусу, характерне для прediабету [225]. Крім того, зниження рівня IL-1RA при прediабеті відбувалось паралельно з подальшим пригніченням функції ПСНС, що супроводжувалось підвищенням нейрозапального ІЛ-18 [217].

Спостерігається поступове збільшення числа факторів ризику ССЗ та коморбідних захворювань від нормоглікемії до прediабету та ЦД 2-го типу [226]. Крім того, доведено, що ступінь тяжкості КАН є предиктором основних несприятливих серцево-судинних подій при ЦД 2-го типу. Зокрема, збільшення показника TWS за шкалою COMPASS 31 асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинної смерті [227]. Це свідчить про те, що метазапалення, зумовлене активацією процесів ХЗНІ та погіршенням стану ВСР, може сприяти розвитку ССЗ. Отже, з метою зменшення тягаря КАН та зниження ризику ССЗ, існує потреба в розробці терапевтичних втручань, спрямованих на корекцію процесів ХЗНІ при ЦД 2-го типу.

# РОЗДІЛ 6

# ДИСБАЛАНС ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ І ХРОНІЧНЕ ЗАПАЛЕННЯ НИЗЬКОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ

Для глибшого розуміння складних взаємозв'язків між дисбалансом ВНС та ХЗНІ необхідно визначити ключові молекулярні механізми, що сприяють розвитку таких станів. Запальні процеси зазвичай супроводжуються підвищеним рівнем прозапальних цитокінів у крові, зокрема ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-α, хемокінів, (таких як ІЛ-8), а також білків гострої фази, зокрема СРБ і сироваткового амілоїду А [205]. З віком концентрація зазначених медіаторів залишається високою через дві основні причини: посилення активації імунних клітин, переважно макрофагів, та підвищення активності клітин із секреторним фенотипом, асоційованим зі старінням (senescence associated secretory phenotype, SASP), який зазвичай характеризується прозапальним впливом [228].

На основі аналізу імунного профілю 1001 особи у віковому діапазоні від 8 до 96 років було розроблено методику оцінки системного вікового запалення. Так званий "годинник запального старіння" (infammatory aging clock, iAge) дозволяє моніторити прогресії мультизахворюваності, імунодефіцитних станів і вікових змін серцево-судинної системи. Суттєвий внесок у розвиток концепції iAge було здійснено завдяки дослідженням хемокіна C-X-C motif chemokine ligand 9 (CXCL9), основним джерелом якого є макрофаги. Встановлено, що вплив CXCL9 сприяє функціональним і структурним змінам у серцево-судинній системі внаслідок вікових процесів, що підкреслює ключову роль макрофагів у механізмах запалення [209]. Крім цього, старіючі ендотеліальні клітини втрачають фізіологічні функції та набувають фенотипів, характерних для артеріальної жорсткості. Тривале перебування організму у стані ХЗНІ

може суттєво збільшувати ризик розвитку різних захворювань, зокрема серцево-судинних патологій [229].

Підвищений рівень старіючих клітин, зокрема макрофагів, може слугувати основою формування прозапального фенотипу, що підтверджується даними досліджень на моделях тварин з ожирінням або діабетом, а також у пацієнтів із діабетом. На молекулярному рівні ці клітини характеризуються аберантною активацією інфламасом, яка пов'язана з порушеннями процесів аутофагії та мітофагії, що сприяють підтримці системних прозапальних станів [230].

Дані численних досліджень на тваринах свідчать про ключову роль активності n. vagus у регуляції запальних реакцій через зниження секреції цитокінів [205]. ВСР виступає надійним показником вагусної регуляції серцевої діяльності й, відповідно, повинна бути обернено пропорційно пов'язана з рівнями запальних маркерів. Після врахування впливу симпатичної активації, оціненої за показниками концентрації норадреналіну в сечі, а також після корекції втручання інших факторів, було встановлено, що LF має зворотний зв'язок з рівнями фібриногену, СРБ та ІЛ-6. Водночас HF виявив аналогічний зворотний зв'язок із фібриногеном та СРБ. Ці результати підтверджують наявність протизапального механізму, повязаного з активністю n. vagus, який функціонує незалежно від СНС [205]. Додатково, систематичний огляд 159 досліджень засвідчив, що показники SDNN та HF демонструють найсильніший кореляційний зв'язок із запальними маркерами порівняно з іншими часовими та частотними параметрами ВСР. Автори цих досліджень дійшли висновку, що параметри ВСР можуть слугувати індикаторами активності нейрофізіологічних механізмів, які забезпечують адаптивну регуляцію запальних процесів в організмі людини [105].

Результати систематичного огляду та метааналізу низки досліджень вказують на значущий зв'язок між підвищеними рівнями СРБ, hsСРБ, ІЛ-6 та зниженням ВСР у пацієнтів із хронічним коронарним синдромом, які страждають на депресивні розлади. Дослідники акцентують увагу на потребі

інтеграції оцінки рівнів СРБ, hs-СРБ, ІЛ-6 та індикаторів ВСР у клінічну практику для своєчасного виявлення депресивних станів у таких хворих. Перехресне дослідження за участю 65 пацієнтів із депресивними розладами показало, що частотні показники VLF, LF та співвідношення LF/HF мали значну позитивну кореляцію із рівнем СРБ, тоді як HF виражала сильну негативну кореляцію із цим показником. Також було встановлено достовірний негативний зв'язок між рівнем СРБ і логарифмом (ln) ТР, а також значну позитивну кореляцію рівня СРБ з lnVLF, lnLF та lnLF/HF. Таким чином, вимірювання ВСР у стані спокою разом із визначенням рівня СРБ можуть слугувати перспективними маркерами для діагностики ССЗ у пацієнтів із депресивними розладами [231]. Знижена ВСР у поєднанні з підвищеними рівнями СРБ в крові має спонукати лікарів до оперативних заходів із корекції факторів ризику КАН у ВПО, які страждають на ЦД 2-го типу.

Модуляція функцій та фенотипів макрофагів, які впливають на запальні процеси та стан ВНС, залишається недостатньо дослідженою на молекулярному та клітинному рівнях. У пацієнтів з ожирінням підвищена ЧСС позитивно корелює з діастолічним АТ, рівнями холестерину, прозапальними моноцитами CD11b+CD11c+CD206, а також із активованими цитотоксичними Т-лімфоцитами CD8+HLA-DR+. Крім того, підвищена ЧСС у стані спокою тісно пов'язана з клітинами, що експресують Toll-подібні рецептори 4 (Toll like receptor 4, TLR4, або CD284) і TLR2. Кількість клітин із експресією TLR4+ демонструє позитивну асоціацію з рівнями маркерів запалення та факторів, що регулюють судинну проникність або ремоделювання матриксу-зокрема, ФНП-α, фактором росту ендотелію судин (vascular endothelial growth factor, VEGF), а також матричною металопротеїназою-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9). Таким чином, у осіб із ожирінням виявлені підвищені рівні моноцитів CD14+TLR4+ та циркулюючого VEGF, які незалежно корелюють із показниками ЧСС у стані спокою. У зв'язку з цим моніторинг ЧСС у спокої може слугувати

неінвазивним клінічним індикатором для ідентифікації пацієнтів з ожирінням, які мають підвищений ризик розвитку ХЗНІ та ССЗ [232]. Тканинні макрофаги все частіше оцінюються як такі, що мають чітку реакцію при впливі запальних стимулів [233]. У селезінці виявлено так званий холінергічний протизапальний шлях (cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP), завдяки якому норадреналін, що вивільняється селезінковими нервами, зв'язується з β2-адренергічними рецепторами (β2-AR) на CD4+-клітинах, які, в свою чергу, вивільняють ацетилхолін. Зв'язування ацетилхоліну з α7 ацетилхоліновими рецепторами (α7 acetylcholine receptor, α7-AChR), експресованими макрофагами селезінки, пригнічує вироблення запальних цитокінів, в тому числі, ФНП-α. Продемонстровано, що норадреналін, який вивільняється нервовими терміналами в селезінці, окрім впливу на CD4+-клітини, діє безпосередньо на β2-адренергічні рецептори на мієлоїдних клітинах селезінки, надаючи протизапальний ефект [150]. Дослідження in vitro показали, що стимуляція агоністами CAP пригнічує поляризацію макрофагів М1 і сприяє поляризації макрофагів М2, а також пригнічує утворення пінистих клітин шляхом регуляції генів, пов'язаних з метаболізмом холестерину [233]. Макрофаги М1, які стимулюються завдяки взаємодії TLR з лігандами, виконують функцію захисту організму і продукують прозапальні цитокіни та хемокіни, такі як ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-6. У той же час протизапальні макрофаги М2 пов'язані з відновленням тканин та ендоцитарним кліренсом шляхом секреції репаративних цитокінів та ферментів, в тому числі ІЛ-10, аргіназу 1 (arginase 1, Arg1), трансформуючий фактор росту β (transforming growth factor β, TGF-β), а також ІЛ-6 [234]. Розуміння того, що еферентний n. vagus може вивільняти ацетилхолін для активації α7 субтипу нікотинових ацетилхолінових рецепторів (α7 nicotinic acetylcholine receptors, α7-nAChR), передбачає, що чистий ефект активації α-nAChR полягає у зменшенні надмірного вироблення цитокінів макрофагами, і тим самим стримує запалення [150].

З цієї точки зору, порушення балансу між ВНС та ХЗНІ може бути тісно пов'язаний з хронічною персистенцією макрофагів типу М1 та погіршенням функціональної активності макрофагів типу М2. Такий патологічний процес сприяє посиленню системного запалення та пришвидшує розвиток ендотеліальної дисфункції, створює своєрідне порочне коло. Це коло, що розпочинається з хронічної активації макрофагів типу М1, супроводжується значним зростанням рівнів системних прозапальних медіаторів, таких як ІЛ1, ФНП-α та ІЛ-6, і завершується ендотеліальною дисфункцією та загибеллю ендотеліоцитів. Аналогічний механізм спостерігається у більшості поширених ССЗ і активно аналізується в контексті запальних процесів, про що свідчать численні дослідження [235].

Дисбаланс М1/М2, що характеризується підвищеною персистенцією фенотипу М1, який вивільняє прозапальні медіатори, та зниження ВСР є двома ознаками дисбалансу ВНС. В цілому, баланс між симпатичним і парасимпатичним відтоком модулює складний набір умов, що призводять до ХЗНІ. Зміна тонусу *n. vagus* та/або маніпуляції з ацетилхоліновою сигналізацією, що призводять до взаємодії між імунною та вегетативною системами, можуть сприяти модулюванню рівня ХЗНІ [236]. Зниження функції *n. vagus* та збільшення кількості активованих/сенситивних макрофагів, ймовірно, передує розвитку деяких ССЗ, тоді як підвищення функції n. vagus та зниження числа активованих макрофагів може бути пов'язане з відповідним зниженням профілів ризику [120, 236].

Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь – це ще один шлях, пов'язаний з ВНС, що сприяє певній протизапальній відповіді, головним чином через підвищення рівня кортизолу [237]. САР і ГГАВ, які представляють в широкому сенсі "протизапальні" механізми, мають знижену ефективність і втрачають ефективність у людей літнього віку, і це явище може сприяти виникненню ХЗНІ [120]. ХЗНІ може бути одним з механізмів на перехресті між дисбалансом ВНС при ДДС у ВПО, хворих на ЦД 2-го типу і підвищеним ризиком розвитку КАН.

Нейрозапалення виступає ключовою патологічною подією, яка бере участь у процесах ішемічного пошкодження та відновлення. У цьому контексті мікроглія, як єдина популяція макрофагів у паренхімі ЦНС, відіграє ключову роль у розвитку нейрозапалення. Сучасні дослідження свідчать, що мікроРНК можуть здійснювати регуляторний вплив на процеси ХЗНІ, пов'язані з мікроглією [238]. Загалом, докази взаємозв'язку між дисбалансом ВНС та ССЗ, що характеризуються підвищеним рівнем ХЗНІ, є багатогранними. Подальші дослідження у цій сфері можуть пролити світло на зв'язок між дисбалансом ВНС і ХЗНІ в контексті інших захворюваннях.

# РОЗДІЛ 7

# ВЕГЕТАТИВНА НЕРВОВА СИСТЕМА, НЕЙРОЗАПАЛЬНІ ПРОЦЕСИ І ДІАБЕТИЧНА КАРДІАЛЬНА АВТОНОМНА НЕЙРОПАТІЯ

На даний час вважається, що запальна реакція частково регулюється ВНС. Запальний процес ініціюється внаслідок підвищення рівня екзогенних, зокрема патоген-асоційованих молекулярних патернів (Pathogen-Associated Molecule Patterns, PAMPs) або ендогенних (зокрема, асоційованих з ушкодженнями молекулярних патернів (Damage-Associated Molecular Patterns, DAMPs) медіаторів запалення, які стимулюють рецептори n. vagus і пов'язані з ними гломусні клітини (периферичні хеморецептори). Аферентні сигнали по n. vagus передаються у стовбур головного мозку та інші ядра, які контролюють вихідні сигнали n. vagus. Стимуляція n. vagus селезінки та інших органів знижує відповідь імунної системи на DAMPs і PAMPs, зменшує вивільнення цитокінів і пригнічує запалення. Аналогічно стимуляція n. vagus може уповільнити ЧСС з одночасним пригніченням імунної відповіді [26, 239]. Важливо відзначити, що в ланцюги запального процесу залучені як парасимпатична, так і СНС, однак ця класична диференціація в даний час аналізується [30, 240].

Лімфоїдні органи імунної системи, які іннервуються холін-, адрен-, дофамін- та пептидергічними нейронами, можуть взаємодіяти з імунними клітинами та знижувати їх рівень і/або пошкоджувати функцію. Сенсорні нейрони реагують на запалення в тканинах, що супроводжується приєднанням ІЛ-1-індукованого запалення, в якому значну роль відіграють холінергічні впливи [241].

Споживання міокардом кисню, глюкози та інших метаболітів відбувається за допомогою гломусних клітин, що пов'язані з ВНС, та активації вивільнення дофаміну і норадреналіну.

Це викликає деполяризацію сенсорних волокон блукаючого нерва, яка поширюється на стовбур головного мозку. Ймовірно, що ІЛ-1, зв'язуючись з гломусними клітинами, стимулює аферентну дугу, однак існує безліч інших лігандів, які вивільняються з макрофагів, моноцитів та дендритних клітин (PAMPs і DAMPs), та активують TLRs, що сприяє підвищеній експресії NF-κB і, як наслідок, вивільненню прозапальних цитокінів, зокрема ФНП-α та ІЛ-6. Таким чином, ВНС також здатна ініціювати реакцію на пошкодження тканин та запалення і може самостійно стимулювати прозапальну відповідь. Отже, вегетативна модуляція запалення може бути досягнута шляхом зміни балансу симпатико-парасимпатичної системи. Посилення холінергічних впливів пригнічує синтез ФНП-α, ІЛ-1, ІЛ-6 і ІЛ-8, але не знижує рівня протизапального цитокіна ІЛ-10 і TGF-β. Таким чином, здійснюється захисний механізм, який виникає при надмірній продукції цитокінів, у відповідь на інфекції, травми та стрес, що захищає клітину від пошкодження і/або загибелі. Враховуючи вищевикладаене, слід до раніше відомих функцій ВНС віднести ще і нейрорегуляторну [242, 26].

Хронічна гіперглікемія сприяє активації неферментативного глікування білків, накопиченню кінцевих продуктів глікування (КПГ), що сприяє активації НАДФ-оксидази, збільшенню продукції АФК, накопиченню кінцевих продуктів окиснення білків і модифікованих ліпопротеїнів низької щільності. Крім того, підвищення рівня АФК супроводжується зниженням концентрації глутатіону, що супроводжується подальшим накопиченням КПГ. Кінцеві продукти глікування і окиснення білків, а також глікопротеїн-1 та модифіковані ліпопротеїни низької щільності утворюють ліганди з рецепторами і тим самим підтримують стимуляцію рецепторів КПГ (РКПГ). Ці патофізіологічні процеси у поєднанні із гіперпродукцією АФК сприяють підвищенню синтезу ключових факторів транскрипції ((NF-κB, епідермального фактора росту-1 (epidermal growth factor, EGF)), що активують прозапальні механізми. Як наслідок, зростає міграція та активація нейтрофілів, моноцитів, макрофагів,

Т-клітин і дендритних клітин, що призводить до вивільнення прозапальних лігандів РКПГ S100/калгранулінів та білків з високою рухливістю групи B1 (HMGB1 - High-Mobility Group protein B1, або амфотерин). Взаємодія цих лігандів з РКПГ сприяє подальшій активації NF-κB, Early Growth Response 1 (EGR1) та інших факторів, тим самим посилюючи клітинний стрес і пошкодження тканин, що призводить до нейроваскулярної дисфункції [243, 244, 30].

Розчинні форми рецепторів КПГ (sРКПГ) або їх об'єднані форми (esРКПГ) конкурують за зв'язування лігандів з РКПГ, а їх дефіцит, ймовірно, ініціює послідовність подій, що активують каскад запальних реакцій із посиленням експресії прозапальних цитокінів (Е-селектину, тканинного фактора, VEGF, ІЛ-6 і ФНП-α) та пошкодження структур нейронів, судин і навіть кісткової тканини. Підвищення рівня sРКПГ може конкурентно знизити активацію накопичення РКПГ. Крім того, ендогенні таЧекзогенні ліганди зв'язуються з TLR, які також орієнтовані на NF-κB, що супроводжується індукцією секреції прозапальних цитокінів, активацією аферентних сенсорних нейронів. Це стимулює холінергічну протизапальну еферентну дугу, яка гальмує відповідь цитокін-продукуючих імунних клітин та сигнали через α7-nAChR, що, у свою чергу, пригнічує активацію NF-κB. Таким чином, шляхи активації запального каскаду РКПГ та прозапальних лігандів, можуть бути скасовані і/або конкурентно заблоковані завдяки зв'язуванню лігандів РКПГ або активації протизапальних холінергічних впливів. В умовах фізіологічної норми експресія РКПГ знаходиться на низьких рівнях, тоді як за умов біологічного стресу (таких, як запалення та ЦД) спостерігається значна активація останньої. Результати ряду досліджень показали, що взаємодія КПГ з рецепторами пошкоджує внутрішньоклітинну передачу сигналу через прозапальні цитокіни ІЛ-6 і ФНП-α та вільні радикали, що у подальшому призводить до розвитку діабетичних ускладнень [243, 244, 30]. Ймовірно, що при МС та ЦД розвивається ХЗНІ, опосередкований численними екзогенними і ендогенних лігандами

у поєднанні з дисфункцією центральної і вегетативної нервової систем. Втрата автономного контролю із зниженням парасимпатичної активності, що є характерною ланкою порушення вегетативного балансу у хворих на ЦД, ініціює розвиток запалення. Отже, основним у зниженні неконтрольованої активації каскаду запальної реакції є цілісність парасимпатичної ланки ВНС або збереження балансу між двома гілками ВНС.

Крім метаболічних та імунозапальних реакцій, у розвитку КАН на фоні ЦД істотне місце може належати порушенням автономної іннервації серця і кровоносних судин, вивчення якої є досить складною і актуальною проблемою. Незважаючи на значне число публікацій, багато питань, пов'язаних з розвитком нервових структур міокарда, джерелами його іннервації, топографією нервів і інтрамуральних гангліїв, структурою та функціями нервових закінчень серця та магістральних судин, досі залишаються недостатньо вивченими як в умовах фізіологічної норми, так і при патології. Питання про патоморфологічні зміни симпатичних і парасимпатичних волокон автономної нервової системи міокарда при ЦД 2-го типу та ССЗ, зокрема КАН, за визнанням багатьох дослідників, залишаються недостатньо вивченими. Спроби виявити порушення вегетативної іннервації при цих захворюваннях проводилися неодноразово, однак не вдалось отримати однозначної відповіді на питання про їх характер і специфічність. Проблема в тому, що в силу зрозумілих причин, основні спостереження, які стосуються розвитку патологічних процесів у нервовій системі міокарда і артеріальних судинах при ЦД, проведені на експериментальному матеріалі [30]. В результаті ряду досліджень показано, що при ЦД спостерігаються виражені порушення симпатичної іннервації лівого шлуночка міокарда у вигляді проксимальної гіперіннервації та дистальної денервації, зниження потенціалу СНС до регенерації, які клінічно проявляються електричною нестабільністю міокарда і порушеннями парасимпатичної іннервації [30, 245]. Механізм порушень автономної іннервації при ЦД не цілком зрозумілий, існує припущення

про аутоімунний характер пошкоджень симпатичних нервів при цьому захворюванні [246]. Результати дослідження стану іннервації міокарда у хворих на ЦД виявили дегенеративні і дистрофічні зміни в нейронах інтрамуральних гангліїв, а також руйнування нервових закінчень. Крім того, повідомляється, що при ЦД зменшується число мієлінових нервових волокон у складі нерва каротидного синуса [245]. Ці клінічні та патоморфологічні дані знаходять підтвердження і на різних моделях експериментального діабету [30], які обгрунтовують висновок про первинний (специфічний) ушкоджувальний вплив гіперглікемії, гіперінсулінемії/ІР та інших порушень метаболізму, що супроводжують розвиток ЦД, на автономну іннервацію органів серцево-судинної системи.

# ПІДСУМКИ

Функціональне розуміння взаємозв'язку між мозком і серцем потребує суттєвого покращення за допомогою доклінічних і проспективних клінічних досліджень. Зокрема, залишається недостатньо з'ясованою роль окремих ділянок мозку, які беруть участь у центральній нейровегетативній дисрегуляції у відповідь на специфічні стресори та стресові розлади [247]. Подальше вивчення біологічних чинників, що впливають на реакцію на стрес, є критично важливим для встановлення зв'язків між когнітивними, емоційними, психосоціальними й екологічними аспектами стресу, а також індивідуальними відмінностями у перебігу захворювань.

Специфічне прогностичне значення змін ЧСС у контексті розвитку депресивних станів становить ключовий аспект сучасних досліджень [102, 248]. Проспективні наукові роботи вказують на те, що первинне зниження ВСР може виступати як потенційний фактор ризику виникнення депресивних станів, а також ПТСР [131, 249].

ВСР було запропоновано як біомаркер для покращення оцінки ризику серцевої смертності, а також для прогнозування та передбачення хвороби дрібних судин головного мозку та інсульту [250, 251]. Слід зазначити, що ВСР також було запропоновано як біомаркер при деяких аутоімунних захворюваннях, демонструючи кореляцію між зниженням тонусу n. vagus, підвищенням рівня СРБ і активністю захворювання [136]. Примітно, що підвищена ЧСС і знижена ВСР асоціювалися з субклінічним прозапальним статусом, який характеризувався підвищеними рівнями СРБ і змінами показників NLR, що підтверджує наявність вегетативного дисбалансу з переважанням симпатичного тонусу і його кореляцію з ХЗНІ [252]. ВСР відображає індивідуальну здатність до фізіологічної та емоційної регуляції [127]. У зв'язку з цим ВСР запропоновано як біомаркер для моніторингу емоційної регуляції, нейрофізіологічних змін при деяких розладах ЦНС, зокрема депресивних і тривожних розладів [121]. ВСР може слугувати трансдіагностичним біомаркером ризику

ССЗ та когнітивно-емоційної оцінки [157]. Відповідні дослідження можуть стати важливим інструментом для ідентифікації біомаркерів ССЗ у людей, які є вразливими до потенційного психоемоційного травматичного впливу [95]. Це створює можливості для розробки інноваційних стратегій профілактики та перспективних підходів до психохронобіологічного лікування, орієнтованих на ВПО, хворих на ЦД 2-го типу, пацієнтів із ПТСР, а також осіб із підвищеним рівнем ризику [253].

Прогресування вегетативного дисбалансу, що характеризується підвищенням активності ВНС та зниженням активності ПСНС, сприяє вивільненню нейрональних та прозапальних медіаторів, тим самим посилює процеси ХЗНІ та підвищує ризик розвитку найбільш поширених захворювань, насамперед ССЗ. Підвищені системні рівні прозапальних цитокінів повинні стимулювати реакцію ГГАВ і здійснювати кортизол-опосередковану регуляцію прозапального статусу, а також активувати САР і пригнічувати макрофаги та інші клітини, що продукують цитокіни в різних тканинах (селезінка, кишечник). Під час старіння реакції НРА і САР втрачають свою ефективність, тому вони не можуть чинити ефективний протизапальний вплив. Макрофаги, схоже, є клітинами на перехресті між зниженою протизапальною активністю ПСНС і підвищеним рівнем ХЗНІ [120]. Отже, показники вагусно-опосередкованої ВСР можуть бути корисними біомаркерами для оцінки активності ПСНС та рівня ХЗНІ, потенційним неінвазивним біомаркером моніторингу траєкторій діабетичної КАН.

Загалом, вимірювання ВСР може сприяти моніторингу ефективності втручань у пацієнтів, які страждають від гострих або хронічних захворювань, з використанням нових методів лікування, що включають відновлення балансу функції ВНС [254]. Хоча ВСР ще не валідована як інструмент для моніторингу активності саме ХЗНІ, потенціал ВСР як біомаркера для стимуляції запальної реакції активно обговорюється [120].

Високий рівень ВСР зазвичай свідчить про добрий стан здоров'я, тоді як знижений рівень розглядається як можливий

предиктор розвитку захворювань і фактор ризику несприятливих наслідків. Загальною перевагою застосування ВСР для оцінки стану здоров'я або рівня запального процесу є його неінвазивний характер. Такий спосіб діагностики не вимагає складного біохімічного аналізу та не супроводжується болісними відчуттями, дискомфортом чи психологічними реакціями, такими як страх або тривога. Це робить методику використання ВСР прийнятною для всіх вікових і соціальних груп. Варто зазначити, що коректна інтерпретація результатів вимірювань вимагатиме врахування таких чинників, як наявність супутніх захворювань або порушень серцевого ритму, які можуть підвищувати біологічну варіативність і впливати на точність даних, особливо у літніх пацієнтів [150].

Усі біомаркери, виявлені у дослідженнях, присвячених старінню, концентруються навколо процесів ХЗНІ, які визнано однією з ключових причин розвитку ССЗ. Дисбаланс ВНС, також відомий як вегетативна дисфункція, заслуговує на увагу як додатковий маркер ХЗНІ, оскільки показники ВСР є доступними для об'єктивного вимірювання та слугують індикатором порушень у функціонуванні ВНС [120, 150]. Раннє виявлення вегетативної дисфункції як предиктора діабетичної КАН має важливе значення. Тому після здійснення ретельного збору анамнезу та об'єктивного обстеження кваліфікованими фахівцями необхідно проводити скринінг безсимптомних ВПО, хворих на ЦД 2-го типу, для виявлення вегетативного дисбалансу. Для цього застосовується дослідження показників ВСР, яке є ефективним, недорогим та неінвазивним методом оцінки функціонального стану ВНС. Аналіз отриманих даних дозволяє глибше зрозуміти зв'язок між ВСР та загальним станом здоров'я, що, у свою чергу, сприяє точній інтерпретації результатів такого моніторингу та визначенню можливих напрямків їх практичного застосування.

Отже, ВСР набуває ключового значення як перспективний біомаркер ХЗНІ. Її вимірювання у поєднанні із визначенням рівнів певних прозапальних маркерів, таких як ІЛ-6, СРБ

та ФНП-α, надає можливість більш точно оцінити ризик розвитку КАН у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Ці наукові підходи є вирішальними для розмежування біомаркерів, що мають значення з точки зору механістичних закономірностей, і тих, які мають безпосередню клінічну значущість. У зв'язку з цим вивчення ВСР у клінічному контексті потребує подальшої систематичної уваги. У межах даного дослідження акцентується на важливості лонгітюдних спостережень, які сприятимуть встановленню достовірності ВСР як інструменту прогнозування КАН у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Особливої уваги заслуговує аналіз генетичної та епігенетичної регуляції функціонування ВСР, оскільки навіть мінімальні епігенетичні зміни, закладені у ранньому віці, можуть мати значний вплив на діяльність ВНС [150]. Додатково необхідно проводити цільові дослідження серед ВПО із ЦД 2-го типу, оскільки тривалий психоемоційний дистрес здатен посилювати дисбаланс у функціонуванні ВНС. Такий дисбаланс зумовлює як короткотривалі, так і довгострокові зміни у параметрах ВСР. У цьому контексті критично важливим стає опрацювання стандартизованих критеріїв оцінювання ВСР, визначення чітких діагностичних порогів та впровадження терапевтичних підходів для оптимізації цього показника. Ці заходи матимуть вирішальне значення для інтеграції ВСР у сучасну клінічну практику як біомаркера ДДС і КАН. Таким чином, запропоновані концепції спроможні стимулювати подальші дослідження, спрямовані на поліпшення регуляції ВСР. У свою чергу, це може сприяти не лише подовженню тривалості життя пацієнтів із ЦД 2-го типу серед ВПО, а й покращенню його якості. Урахування цих аспектів є надзвичайно актуальним завданням сучасної медицини.

# ЛІТЕРАТУРА


1. Moreno-Chaparro J, Piñeros-Ortiz S, Rodríguez-Ramírez L, Urrego-Mendoza Z, Garzón-Orjuela N, Eslava-Schmalbach J. Mental health consequences of armed conflicts in adults: an overview. Actas Esp Psiquiatr. 2022 Mar;50(2):68-91. PMID: 35312994; PMCID: PMC10803861.
2. Martini M, Valchi L, Massaro E, Parrella R, Orsini D. War and health: the devastating impact of conflict on wellbeing and humanitarian crises. J Prev Med Hyg. 2024 Oct 31; 65(3):E464-E468. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2024.65.3.3412.
3. Vesco P, Balikic G, Tilman Brückc T, et al. The impacts of armed conflict on human development: A review of the literature. World Dev. 2025;187:106806. DOI: 10.1016/j.worlddev.2024.106806.
4. Charlson F, van Ommeren M, Flaxman A, Cornett J, Whiteford H, Saxena S. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2019 Jul 20;394(10194):240-248. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30934-1.
5. Yang Y, Niu L, Amin S, Yasin I. Unemployment and mental health: A global study of unemployment's influence on diverse mental disorders. Front Public Health. 2024 Dec 13;12:1440403. doi: 10.3389/fpubh.2024.1440403.
6. Topluoglu S, Taylan-Ozkan A, Alp E. Impact of wars and natural disasters on emerging and re-emerging infectious diseases. Front Public Health. 2023 Sep 1;11:1215929. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1215929.
7. Salihu D, Wong EML, Kwan RYC, et al. Anxiety, depression and stress among internally displaced persons and host community in an armed conflict region: A comparative study. Psychiatry Res. 2022 Sep;315:114700. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.114700.
8. Ali AMA, Adam OAM, Salem SEM, et al. Prevalence of physical and mental health problems among internally displaced persons in White Nile state, Sudan 2023: A cross sectional study. BMC Public Health. 2024 Dec 18;24(1):3448. DOI: 10.1186/s12889-024-20972-1.

9. Zavisca JR, Mitchneck B, Gerber TP. Housing and integration of internally displaced persons: the case of Ukraine in 2018. Front. Hum. Dyn. 2023;5:1086064. DOI: 10.3389/fhumd.2023.1086064.
10. Verme P, Schuettler K. The impact of forced displacement on host communities: A review of the empirical literature in economics. J Dev Econ. 2021;150:102606. DOI: 10.1016/j.jdeveco.2020.102606.
11. Cantor D, Swartz J, Roberts B, et al. Understanding the health needs of internally displaced persons: A scoping review. J Migr Health. 2021 Oct 29;4:100071. DOI: 10.1016/j.jmh.2021.100071.
12. Arage MW, Kumsa H, Asfaw MS, et al. Exploring the health consequences of armed conflict: the perspective of Northeast Ethiopia, 2022: A qualitative study. BMC Public Health. 2023 Oct 24;23(1):2078. DOI: 10.1186/s12889-023-16983-z.
13. Blok N. On the essence of the concept "internally displaced person". Bulletin of Lviv Polytechnic National University. Series: "Legal Sciences". 2024;11(3):26-31. DOI: 10.23939/law2024.43.026.
14. Sh Abukar IM, Asir Rage AA, Warsame MO. Prevalence of post-traumatic stress disorder and associated factors among internally displaced persons (IDPS) in Mogadishu cross-sectional study. Psychol Res Behav Manag. 2025 Jan 25;18:183-196. DOI: 10.2147/PRBM.S488388.
15. Greene-Cramer B, Summers A, Lopes-Cardozo B, Husain F, Couture A, Bilukha O. Noncommunicable disease burden among conflict-affected adults in Ukraine: A cross-sectional study of prevalence, risk factors, and effect of conflict on severity of disease and access to care. PLoS One. 2020 Apr 21;15(4):e0231899. DOI: 10.1371/journal.pone.0231899.
16. Pandey A, Wells CR, Stadnytskyi V, et al. Disease burden among Ukrainians forcibly displaced by the 2022 Russian invasion. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Feb 21;120(8):e2215424120. DOI: 10.1073/pnas.2215424120.
17. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko AA. Effect of forced resettlement on chronic inflammation and insulin resistance in diabetic cardiac autonomic neuropathy. Problemi Endocrinnoi Patologii. 2025;82(1):33-39. DOI: 10.21856/j-PEP.2025.1.04.

18. Manafe N, Ismael-Mulungo H, Ponda F, et al. Prevalence and associated factors of common mental disorders among internally displaced people by armed conflict in Cabo Delgado, Mozambique: a cross-sectional community-based study. Front Public Health. 2024 Apr 16;12:1371598. DOI: 10.3389/fpubh.2024.1371598.
19. Kirkbride JB, Anglin DM, Colman I, et al. The social determinants of mental health and disorder: evidence, prevention and recommendations. World Psychiatry. 2024 Feb;23(1):58-90. DOI: 10.1002/wps.21160.
20. Hoppen TH, Morina N. The prevalence of PTSD and major depression in the global population of adult war survivors: a meta-analytically informed estimate in absolute numbers. Eur J Psychotraumatol. 2019 Feb 22;10(1):1578637. DOI: 10.1080/20008198.2019.1578637.
21. Omer H, Alon N. The continuity principle: A unified approach to disaster and trauma. Am J Community Psychol. 1994 Apr;22(2):273-87. DOI: 10.1007/BF02506866.
22. Shinan-Altman S. Challenges faced by internally displaced diabetes patients in managing their health during a conflict: a qualitative study. Confl Health. 2024 Oct 16;18(1):60. DOI: 10.1186/s13031-024-00625-1.
23. Coccaro EF, Drossos T, Kline D, Lazarus S, Joseph JJ, de Groot M. Diabetes distress, emotional regulation, HbA1c in people with diabetes and a controlled pilot study of an emotion-focused behavioral therapy intervention in adults with type 2 diabetes. Prim Care Diabetes. 2022 Jun;16(3):381-386. DOI: 10.1016/j.pcd.2022.03.002.
24. Schmitt A, Bendig E, Baumeister H, Hermanns N, Kulzer B. Associations of depression and diabetes distress with self-management behavior and glycemic control. Health Psychol. 2021;40:113–24. https://DOI.org/10.1037/hea0001037.
25. Marchini F, Caputo A, Convertino A, Napoli A. Psychodynamics in diabetes: the relevance of deepening the symbolic in treatment adherence. Front Psychol. 2021;12:661211.

26. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Lviv: Danylo Halytsky Lviv National Medical University. 2016. 268 p. ISBN 978-966-2215-24-3.
27. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017 Jan;40(1):136- 154. DOI: 10.2337/dc16-2042.
28. Valensi P. Autonomic nervous system activity changes in patients with hypertension and overweight: role and therapeutic implications. Cardiovasc Diabetol. 2021 Aug 19;20(1):170. DOI: 10.1186/s12933-021-01356-w.
29. Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet. Diabetes Metab J. 2019 Feb;43(1):3-30. DOI: 10.4093/dmj.2018.0259.
30. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Lviv : Kvart. 2022. 352 p. ISBN 978-617-7196-32-6.
31. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. World J Diabetes. 2018;9(1):1-24. DOI: 10.4239/wjd.v9.i1.1.
32. Ziegler D, Porta M, Papanas N, et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. Curr Diabetes Rev. 2022 Apr 6;18(4):e250821195830. DOI: 10.2174/1871527320666210825112240.
33. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Robinson DJ, Coons M, Haensel H, Vallis M, Yale JF. Diabetes and mental health. Can J Diabetes. 2018 Apr;42 Suppl 1:S130-S141. DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.10.031.
34. Alwani AA, Kaur R, Bairwa M, Misra P, Nongkynrih B. Diabetes distress and associated factors among adults with diabetes mellitus residing in a metropolitan city of India: a community-based study. Clin Diabetes Endocrinol. 2024 Dec 9;10(1):40. DOI: 10.1186/s40842-024-00203-7.
35. Morales-Brown LA, Perez Algorta G, Salifu Y. Understanding experiences of diabetes distress: A systematic review

and thematic synthesis. J Diabetes Res. 2024 Nov 14;2024:3946553. DOI: 10.1155/2024/3946553.
36. Skinner TC, Joensen L, Parkin T. Twenty-five years of diabetes distress research. Diabet Med. 2020 Mar;37(3):393-400. DOI: 10.1111/dme.14157.
37. Kalra S, Jena BN, Yeravdekar R. Emotional and psychological needs of people with diabetes. Indian J Endocrinol Metab. 2018 Sep-Oct;22(5):696-704. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_579_17.
38. Fayed A, AlRadini F, Alzuhairi RM, et al. Relation between diabetes related distress and glycemic control: The mediating effect of adherence to treatment. Prim Care Diabetes. 2022 Apr;16(2):293-300. DOI: 10.1016/j.pcd.2021.12.004.
39. Grulovic N, Rojnic Kuzman M, Baretic M. Prevalence and predictors of diabetes-related distress in adults with type 1 diabetes. Sci Rep. 2022 Sep 21;12(1):15758. DOI: 10.1038/s41598-022-19961-4.
40. Zhang YY, Li W, Sheng Y, Wang Q, Zhao F, Wei Y. Prevalence and correlators of diabetes distress in adults with type 2 diabetes: A cross-sectional study. Patient Prefer Adherence. 2024 Jan 13;18:111-130. DOI: 10.2147/PPA.S442838.
41. Ong CY, Lee WCD, Low SG, Low LL, Vasanwala FF. Attitudes and perceptions of people with diabetes mellitus on patient self-management in diabetes mellitus: A Singapore hospital's perspective. Singapore Med J. 2023 Jul;64(7):467-474. DOI: 10.11622/smedj.2022006.
42. Wojujutari AK, Idemudia ES, Ugwu LE. Psychological resilience mediates the relationship between diabetes distress and depression among persons with diabetes in a multi-group analysis. Sci Rep. 2024 Mar 18;14(1):6510. DOI: 10.1038/s41598-024-57212-w.
43. Liu X. Advances in psychological and social aetiology of patients with diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes. 2023 Dec 23;16:4187-4194. DOI: 10.2147/DMSO.S439767.
44. Mangoulia P, Milionis C, Vlachou E, Ilias I. The interrelationship between diabetes mellitus and emotional well-being: current

concepts and future prospects. Healthcare (Basel). 2024 Jul 22;12(14):1457. DOI: 10.3390/healthcare12141457.

45. Porth AK, Seidler Y, Long PA, et al. Putting person-centred psychosocial diabetes care into practice: two psychosocial care pathways based on outcome preferences of people with diabetes and healthcare professionals. BMJ Ment Health. 2024 Aug 25;27(1):e301061. DOI: 10.1136/bmjment-2024-301061.
46. Kreider KE. Diabetes distress or major depressive disorder? A practical approach to diagnosing and treating psychological comorbidities of diabetes. Diabetes Ther. 2017 Feb;8(1):1-7. DOI: 10.1007/s13300-017-0231-1.
47. Fisher L, Hessler D, Polonsky W, Strycker L, Guzman S, Bowyer V, Blumer I, Masharani U. Emotion regulation contributes to the development of diabetes distress among adults with type 1 diabetes. Patient Educ Couns. 2018 Jan;101(1):124-131. DOI: 10.1016/j.pec.2017.06.036.
48. Serhiyenko A, Baitsar M, Sehin V, Serhiyenko L, Kuznets V, Serhiyenko V. Post-traumatic stress disorder, insomnia, heart rate variability and metabolic syndrome (narrative review). Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci. 2024 Jun;73(1):1-10. DOI: 10.25040/ntsh2024.01.07.
49. Simeon JC. The use and abuse of forced migration and displacement as a weapon of war. Front. Hum. Dyn. 2023 06 July;5:1172954. DOI: 10.3389/fhumd.2023.1172954.
50. Wu X, Zu Y, Li D, Yoshida Y. Psychosocial and behavioral risk patterns and risk of cardiovascular complications in people with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2025 Mar;221:112037. DOI: 10.1016/j.diabres.2025.112037.
51. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. In: Rodriguez-Saldana J.R., editors. The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues. 2nd ed. Basel: Springer, Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2023. 939–966 pp. DOI: 10.1007/978-3-031-25519-9_57.

52. Hoogendoorn CJ, Krause-Steinrauf H, Uschner D, et al.; GRADE Research Group. Emotional distress predicts reduced type 2 diabetes treatment adherence in the glycemia reduction approaches in diabetes: A comparative effectiveness study (GRADE). Diabetes Care. 2024 Apr 1;47(4):629-637. DOI: 10.2337/dc23-1401.
53. Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Desai U, King SB, Perez-Nieves M. Toward a more comprehensive understanding of the emotional side of type 2 diabetes: A re-envisioning of the assessment of diabetes distress. J Diabetes Complications. 2022 Jan;36(1):108103. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108103.
54. Akter J, Islam RM, Chowdhury HA, et al. Psychometric validation of diabetes distress scale in Bangladeshi population. Sci Rep. 2022 Jan 12;12(1):562. DOI: 10.1038/s41598-021-04671-0.
55. de Wit M, Pouwer F, Snoek FJ. How to identify clinically significant diabetes distress using the Problem Areas in Diabetes (PAID) scale in adults with diabetes treated in primary or secondary care? Evidence for new cut points based on latent class analyses. BMJ Open. 2022 Mar 11;12(3):e056304. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-056304.
56. Segalla AVZ, Meneguin S, Negrato CA, de Oliveira C. Translation and cross-cultural adaptation of the Questionnaire on Stress in Diabetic Patients (QSD-R) to Brazilian portuguese. Healthcare (Basel). 2024 Jul 10;12(14):1375. DOI: 10.3390/ healthcare12141375.
57. Dennick K, Sturt J, Speight J. What is diabetes distress and how can we measure it? A narrative review and conceptual model. J Diabetes Complications. 2017 May;31(5):898-911. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.12.018.
58. Chew BH, Vos RC, Pouwer F, Rutten GEHM. The associations between diabetes distress and self-efficacy, medication adherence, self-care activities and disease control depend on the way diabetes distress is measured: Comparing the DDS-17, DDS-2 and the PAID-5. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Aug;142:74-84. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.05.021.

59. Sharma B, Tripathi P, Kadam N, et al. Psychometric validation of Type 2 Diabetes Distress Assessment System in an Indian type 2 diabetes population. Sci Rep. 2024;14:32059. DOI: 10.1038/s41598-024-83681-0.
60. Aguilar M, Alberti K, Amiel SA, et al.; 1999 European Diabetes Policy Group. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. Diabet Med. 1999 Sep;16(9):716-730. DOI: 10.1046/j.1464-5491.1999.00166.x.
61. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. Nat Rev Dis Primers. 2019 Jun 13;5(1):42. DOI: 10.1038/s41572-019-0097-9.
62. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko AA. Questionnaire "Composite assessment of autonomic symptoms 31" (COMPASS 31) validation and possibilities of application in the diagnostics of autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. Endokrynologia. 2024;29(4):338-346. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.338.
63. Fisher L, Polonsky WH, Perez-Nieves M, Desai U, Strycker L, Hessler D. A new perspective on diabetes distress using the type 2 diabetes distress assessment system (T2-DDAS): Prevalence and change over time. J Diabetes Complications. 2022 Aug;36(8):108256. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108256.
64. Serhiyenko VA, Sehin VB, Tsaryk TV, Holovach SY, SerhiyenkoAA. Diabetic distress: the main etiopathogenetic factors and psychometric methods of diagnosis. Lviv-Toruń : Liha-Pres. 2025. 112 p. ISBN 978-966-397-492-7. DOI: 10.36059/978-966-397-492-7.
65. Jahrami H, Saif Z, Trabelsi K, Bragazzi NL, Vitiello MV. Internal consistency and structural validity of the nomophobia questionnaire (NMP-Q) and its translations: A systematic review with meta-analysis. Heliyon. 2023 Apr 14;9(4):e15464. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15464.
66. Taber S. The use of Cronbach's alpha when developing and reporting research instruments in science education. Res Sci Educ. 2018;48(6):1273–1296. https://DOI.org/10.1007/s11165-016-9602-2.

67. Jafari A, Tehrani H, Mansourian M, Nejatian M, Gholian-Aval M. Translation and localization the Persian version of diabetes distress scale among type 2 diabetes. Diabetol Metab Syndr. 2023 Oct 14;15(1):201. DOI: 10.1186/s13098-023-01173-z.
68. Adugnew M, Fetene D, Assefa T, et al. Diabetes-related distress and its associated factors among people with type 2 diabetes in Southeast Ethiopia: a cross-sectional study. BMJ Open. 2024 Jan 4;14(1):e077693. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-077693.
69. Embaye J, Snoek FJ, de Wit M. Coping strategies for managing diabetes distress in adults with type 1 and type 2 diabetes: a cross-sectional study on use and perceived usefulness. Front Clin Diabetes Healthc. 2024 Nov 8;5:1462196. DOI: 10.3389/fcdhc.2024.1462196.
70. Parviniannasab AM, Faramarzian Z, Hosseini SA, Hamidizadeh S, Bijani M. The effect of social support, diabetes management self-efficacy, and diabetes distress on resilience among patients with type 2 diabetes: A moderated mediation analysis. BMC Public Health. 2024 Feb 15;24(1):477. DOI: 10.1186/s12889-024-18022-x.
71. Lloyd CE, Sartorius N, Ahmed HU, et al. Factors associated with the onset of major depressive disorder in adults with type 2 diabetes living in 12 different countries: results from the INTERPRET-DD prospective study. Epidemiol Psychiatr Sci. 2020 Jun 2;29:e134. DOI: 10.1017/S2045796020000438.
72. Powers MA, Bardsley JK, Cypress M, et al. Diabetes Self-Management Education and Support in Adults With Type 2 Diabetes: A Consensus Report of the American Diabetes Association, the Association of Diabetes Care & Education Specialists, the Academy of Nutrition and Dietetics, the American Academy of Family Physicians, the American Academy of PAs, the American Association of Nurse Practitioners, and the American Pharmacists Association. Diabetes Care. 2020 Jul;43(7):1636-1649. DOI: 10.2337/dci20-0023.

73. Fisher L, Guzman S, Polonsky W, Hessler D. Bringing the assessment and treatment of diabetes distress into the real world of clinical care: Time for a shift in perspective. Diabet Med. 2024 Dec;41(12):e15446. DOI: 10.1111/dme.15446.
74. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care 1 January 2025;48 (Supplement_1):S86–S127. DOI: 10.2337/dc25-S005.
75. Gopalkrishnan N. Cultural diversity and mental health: Considerations for policy and practice. Front Public Health. 2018 Jun 19;6:179. DOI: 10.3389/fpubh.2018.00179.
76. Taylan C, Weber LT. "Don't let me be misunderstood": communication with patients from a different cultural background. Pediatr Nephrol. 2023 Mar;38(3):643–649. DOI: 10.1007/s00467-022-05573-7.
77. Niroomand M, Babaniamansour S, Aliniagerdroudbari E, Golshaian A, Meibodi AM, Absalan A. Distress and depression among patients with diabetes mellitus: prevalence and associated factors: a cross-sectional study. J Diabetes Metab Disord. 2021 Jan 18;20(1):141-151. DOI: 10.1007/s40200-020-00721-y.
78. 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.
79. 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.
80. 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.

81. 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.
82. Schneider M, Schwerdtfeger 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.
83. 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.
84. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. Front Cardiovasc Med. 2018 Sep 28;5:135. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00135.
85. 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.
86. Woodward SH. Autonomic regulation during sleep in PTSD. Neurobiol Stress. 2022 Sep 6;21:100483. DOI: 10.1016/j.ynstr.2022.100483.
87. 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.
88. Minassian A, Maihofer AX, Baker DG, 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.

89. 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.
90. Ernst G. Heart-rate variability-more than heart beats? Front Public Health. 2017 Sep 11;5:240. DOI:10.3389/fpubh.2017.00240.
91. 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.
92. 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.
93. Zeng J, Meng J, Wang C, 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.
94. 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.
95. 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.
96. Inslicht SS, Rao MN, Richards A, 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.
97. 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.

98. Bartoli F, Crocamo C, Alamia A, 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.
99. 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.
100. Muscatell KA, Dedovic K, Slavich GM, 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Williams DP, Koenig J, Carnevali L, e al. Heart rate variability and inflammation: A meta-analysis of human studies. Brain Behav Immun. 2019 Aug;80:219-226. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.03.009.

106. Williams S, Raheim SA, Khan MI, et al. Cardiac autonomic neuropathy in type 1 and 2 diabetes: epidemiology, pathophysiology, and management. Clin Ther. 2022 Oct;44(10):1394-1416. DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.09.002.
107. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: A refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. Mayo Clin Proc. 2012 Dec;87(12):1196-1201. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.10.013.
108. Greco C, Di Gennaro F, D'Amato C, et al. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. Diabet Med. 2017 Jun;34(6):834-838. DOI: 10.1111/dme.13310.
109. Zhang Z, Ma Y, Fu L, et al. Combination of Composite Autonomic Symptom Score 31 and heart rate variability for diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in people with type 2 diabetes. J Diabetes Res. 2020 Oct 30;2020:5316769. DOI: 10.1155/2020/5316769
110. Atala YB, De Matos MR, Zantut-Wittmann DE, et al. Cardiovascular autonomic reflex tests and 7 heart rate variability indices for early diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes individuals. Curr Diabetes Rev. 2022;18(4):e270821195908. DOI: 10.2174/1573399817666210827130339.
111. Singh R, Arbaz M, Rai NK, Joshi R. Diagnostic accuracy of composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in early detection of autonomic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr Obes. 2019 Sep 5;12:1735-1742. DOI: 10.2147/DMSO.S214085.
112. Meling S, Tjora E, Eichele H, et al. The Composite Autonomic Symptom Score 31 questionnaire: a sensitive test to detect risk for autonomic neuropathy. J Diabetes Res. 2023 Aug 9;2023:4441115. DOI: 10.1155/2023/4441115.
113. Pierangeli G, Turrini A, Giannini G, et al. Translation and linguistic validation of the Composite Autonomic Symptom

Score COMPASS 31. Neurol Sci. 2015 Oct;36(10):1897-902. DOI: 10.1007/s10072-015-2278-y.
114. Drulović J, Gavrilović A, Crnošija L, et al. Validation and cross-cultural adaptation of the COMPASS-31 in Croatian and Serbian patients with multiple sclerosis. Croat Med J. 2017 Oct;58(5):327-333. DOI: 10.3325/cmj.2017.58.
115. Ahn JH, Seok JM, Park J, et al. Validation of the Korean version of the Composite Autonomic Symptom Scale 31 in patients with Parkinson's disease. PLoS One. 2021 Oct 21;16(10):e0258897. DOI: 10.1371/journal.pone.0258897.
116. Hilz MJ, Wang R, Singer W. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 in the German language. Neurol Sci. 2022 Jan;43(1):365-371. DOI: 10.1007/s10072-021-05764-4.
117. Borovac JA, D'Amario D, Bozic J, Glavas D. Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. World J Cardiol. 2020 Aug 26;12(8):373-408. DOI: 10.4330/wjc.v12.i8.373.
118. Kim HG, Cheon EJ, Bai DS, Lee YH, Koo BH. Stress and heart rate variability: A meta-analysis and review of the literature. Psychiatry Investig. 2018 Mar;15(3):235-245. DOI: 10.30773/pi.2017.08.17.
119. Giunta S, Giordani C, De Luca M, Olivieri F. Long-COVID-19 autonomic dysfunction: An integrated view in the framework of inflammaging. Mech Ageing Dev. 2024 Apr;218:111915. DOI: 10.1016/j.mad.2024.111915.
120. Giunta S, Xia S, Pelliccioni G, Olivieri F. Autonomic nervous system imbalance during aging contributes to impair endogenous anti-inflammaging strategies. Geroscience. 2024 Feb;46(1):113-127. DOI: 10.1007/s11357-023-00947-7.
121. 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.

122. Barcena ML, Aslam M, Pozdniakova S, Norman K, Ladilov Y. Cardiovascular infammaging: mechanism and translational aspects. Cells. 2022;11:1010. URL: DOI.org/10.3390/cells11061010
123. Puspitasari YM, Ministrini S, Schwarz L, Karch C, Liberale L, Camici GG. Modern concepts in cardiovascular disease: inflammaging. Front Cell Dev Biol. 2022;10:882211. URL: https://DOI.org/10.3389/fcell.2022.882211.eCollection 2022
124. Ajoolabady A, Pratico D, Vinciguerra M, Lip GYH, Franceschi C, Ren J. Inflammaging: mechanisms and role in the cardiac and vasculature. Trends Endocrinol Metab. 2023 Jun;34(6):373-387. DOI: 10.1016/j.tem.2023.03.005.
125. 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):284-294. DOI: 10.2478/enr-2022-0031.
126. 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/fpsyt.2023.1119925.
127. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Features of Circadian Rhythms of Heart Rate Variability, Arterial Stiffness and Outpatient Monitoring of Blood Pressure in Diabetes Mellitus: Data, Mechanisms and Consequences. In: Sinha R.P., editors. Circadian Rhythms and Their Importance. New York, NY: Nova Science Publishers; 2022. Pp. 279–341. DOI: 10.52305/GXME8274.
128. Min J, Koenig J, Nashiro K, et al. Resting heart rate variability is associated with neural adaptation when repeatedly exposed to emotional stimuli. Neuropsychologia. 2024 Apr 15;196:108819. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2024.108819.
129. Cattaneo LA, Franquillo AC, Grecucci A, Beccia L, Caretti V, Dadomo H. Is low heart rate variability associated with emotional dysregulation, psychopathological dimensions, and prefrontal dysfunctions? An integrative view. J Pers Med. 2021 Aug 31;11(9):872. DOI: 10.3390/jpm11090872.

130. Dell'Acqua C, Dal Bo' E, Messerotti Benvenuti S, Palomba D. Reduced heart rate variability is associated with vulnerability to depression. J Affect Disorders Rep. 2020;1:100006. DOI: 10.1016/j.jadr.2020.100006.
131. Moretta T, Messerotti Benvenuti S. Early indicators of vulnerability to depression: The role of rumination and heart rate variability. J Affect Disord. 2022 Sep 1;312:217-224. DOI: 10.1016/j.jad.2022.06.049.
132. Porges SW. Polyvagal theory: A biobehavioral journey to sociality. Compr Psychoneuroendocrinol. 2021 Jun 16;7:100069. DOI: 10.1016/j.cpnec.2021.100069.
133. Porges SW. Polyvagal theory: A science of safety. Front Integr Neurosci. 2022 May 10;16:871227. DOI: 10.3389/fnint.2022.871227.
134. Siciliano RE, Anderson AS, Compas BE. Autonomic nervous system correlates of posttraumatic stress symptoms in youth: Meta-analysis and qualitative review. Clin Psychol Rev. 2022 Mar;92:102125. DOI: 10.1016/j.cpr.2022.102125.
135. Hu JR, Abdullah A, Nanna MG, Soufer R. The brain-heart axis: neuroinflammatory interactions in cardiovascular disease. Curr Cardiol Rep. 2023 Dec;25(12):1745-1758. DOI: 10.1007/s11886-023-01990-8.
136. Brandt T, Huppert D. Brain beats heart: A cross-cultural reflection. Brain. 2021 Jul 28;144(6):1617-1620. DOI: 10.1093/brain/awab080.
137. Coll MP, Hobson H, Bird G, Murphy J. Systematic review and meta-analysis of the relationship between the heartbeat-evoked potential and interoception. Neurosci Biobehav Rev. 2021 Mar;122:190-200. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.12.012.
138. Lambiase PD, Garfinkel SN, Taggart P. Psychological stress, the central nervous system and arrhythmias. QJM. 2023 Dec 27;116(12):977-982. DOI: 10.1093/qjmed/hcad144.
139. Fang S, Zhang W. Heart-brain axis: A narrative review of the interaction between depression and arrhythmia. Biomedicines. 2024 Aug 1;12(8):1719. DOI: 10.3390/biomedicines12081719.

140. Engelen T, Solcà M, Tallon-Baudry C. Interoceptive rhythms in the brain. Nat Neurosci. 2023 Oct;26(10):1670-1684. DOI: 10.1038/s41593-023-01425-1.
141. Berntson GG, Khalsa SS. Neural circuits of interoception. Trends Neurosci. 2021 Jan;44(1):17-28. DOI: 10.1016/j.tins.2020.09.011.
142. Lamotte G, Shouman K, Benarroch EE. Stress and central autonomic network. Auton Neurosci. 2021 Nov;235:102870. DOI: 10.1016/j.autneu.2021.102870.
143. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Ezetimibe and diabetes mellitus: a new strategy for lowering cholesterol. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal (Ukraine). 2022;18(5): 63-75. DOI: 10.22141/2224-0721.18.5.2022.1190.
144. Akil H, Nestler EJ. The neurobiology of stress: Vulnerability, resilience, and major depression. Proc Natl Acad Sci U S A. 2023 Dec 5;120(49):e2312662120. DOI: 10.1073/pnas.2312662120.
145. Calcia MA, Bonsall DR, Bloomfield PS, Selvaraj S, Barichello T, Howes OD. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. Psychopharmacology (Berl). 2016 May;233(9):1637-50. DOI: 10.1007/s00213-016-4.
146. Pope BS, Wood SK. Advances in understanding mechanisms and therapeutic targets to treat comorbid depression and cardiovascular disease. Neurosci Biobehav Rev. 2020 Sep;116:337-349. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.06.031.
147. Sun Y, Lu Y, Saredy J, et al. ROS systems are a new integrated network for sensing homeostasis and alarming stresses in organelle metabolic processes. Redox Biol. 2020 Oct;37:101696. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101696.
148. Forte G, Casagrande M. The intricate brain-heart connection: The relationship between heart rate variability and cognitive functioning. Neuroscience. 2025 Jan 26;565:369-376. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2024.12.004.
149. Sun S, Yu H, Yu R, Wang S. Functional connectivity between the amygdala and prefrontal cortex underlies processing of emotion ambiguity. Transl Psychiatry. 2023 Oct 28;13(1):334. DOI: 10.1038/s41398-023-02625-w.

150. Olivieri F, Biscetti L, Pimpini L, Pelliccioni G, Sabbatinelli J, Giunta S. Heart rate variability and autonomic nervous system imbalance: potential biomarkers and detectable hallmarks of aging and inflammaging. Ageing Res Rev. 2024 Nov;101:102521. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102521.
151. Murphy B, Le Grande M, Alvarenga M, Worcester M, Jackson A. Anxiety and depression after a cardiac event: prevalence and predictors. Front Psychol. 2020 Jan 29;10:3010. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.03010.
152. Sobolewska-Nowak J, Wachowska K, Nowak A, et al. Exploring the heart-mind connection: unraveling the shared pathways between depression and cardiovascular diseases. Biomedicines. 2023 Jul 5;11(7):1903. DOI: 10.3390/biomedicines11071903.
153. Nas Z, Riese H, van Roon AM, Rijsdijk FV. Higher anxiety is associated with lower cardiovascular autonomic function in female twins. Twin Res Hum Genet. 2020 Jun;23(3):156-164. DOI: 10.1017/thg.2020.47.
154. Westhoff-Bleck M, Lemke LH, Bleck JS, Bleck AC, Bauersachs J, Kahl KG. Depression associated with reduced heart rate variability predicts outcome in adult congenital heart disease. J Clin Med. 2021 Apr 7;10(8):1554. DOI: 10.3390/jcm10081554.
155. Hadaya J, Dajani AH, Cha S, et al. Vagal nerve stimulation reduces ventricular arrhythmias and mitigates adverse neural cardiac remodeling post-myocardial infarction. JACC Basic Transl Sci. 2023 Jun 7;8(9):1100-1118. DOI: 10.1016/ j.jacbts.2023.03.025.
156. Siepmann M, Weidner K, Petrowski K, Siepmann T. Heart rate variability: A measure of cardiovascular health and possible therapeutic target in dysautonomic mental and neurological disorders. Appl Psychophysiol Biofeedback. 2022 Dec;47(4):273-287. DOI: 10.1007/s10484-022-09572-0.
157. Tomasi J, Zai CC, Pouget JG, Tiwari AK, Kennedy JL. Heart rate variability: Evaluating a potential biomarker of anxiety disorders. Psychophysiology. 2024 Feb;61(2):e14481. DOI: 10.1111/psyp.14481.

158. Cui L, Li S, Wang S, Wu X, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. Signal Transduct Target Ther. 2024 Feb 9;9(1):30. DOI: 10.1038/s41392-024-01738-y.
159. Karki P, Shahi PV, Sapkota KP, Bhandari R, Adhikari N, Shrestha B. Depressive symptoms and associated factors among persons with physical disabilities in disability care homes of Kathmandu district, Nepal: A mixed method study. PLOS Glob Public Health. 2023 Jan 12;3(1):e0001461. DOI: 10.1371/journal.pgph.0001461.
160. Bianchi R, Schonfeld IS. Occupational depression, cognitive performance, and task appreciation: A study based on raven's advanced progressive matrices. Front Psychol. 2021 Sep 20;12:695539. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.695539.
161. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, et al. The economic burden of adults with Major Depressive Disorder in the United States (2010 and 2018). Pharmacoeconomics. 2021 Jun;39(6):653-665. DOI: 10.1007/s40273-021-01019-4.
162. Jahanitabesh A, Alogna V, Halberstadt J. The role of depressive symptoms and rumination on subjective confidence in recognition of others' emotions: an exploratory study. Austr J Psychol. 2021;73(4):586-600. DOI: 10.1080/00049530.2021.1965860.
163. Zareian B, Wilson J, LeMoult J. Cognitive control and ruminative responses to stress: understanding the different facets of cognitive control. Front Psychol. 2021 May 7;12:660062. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.660062.
164. Watkins ER, Roberts H. Reflecting on rumination: Consequences, causes, mechanisms and treatment of rumination. Behav Res Ther. 2020 Apr;127:103573. DOI: 10.1016/j.brat.2020.103573.
165. Patel A, Daros AR, Irwin SH, et al. Associations between rumination, depression, and distress tolerance during CBT treatment for depression in a tertiary care setting. J Affect Disord. 2023 Oct 15;339:74-81. DOI: 10.1016/j.jad.2023.06.063.

166. Carnevali L, Thayer JF, Brosschot JF, Ottaviani C. Heart rate variability mediates the link between rumination and depressive symptoms: A longitudinal study. Int J Psychophysiol. 2018 Sep;131:131-138. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2017.11.002.
167. Hartmann R, Schmidt FM, Sander C, Hegerl U. Heart rate variability as indicator of clinical state in depression. Front Psychiatry. 2019 Jan 17;9:735. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00735.
168. Vu T, Smith JA. The pathophysiology and management of depression in cardiac surgery patients. Front Psychiatry. 2023;14:1195028. DOI: 10.3389/fpsyt.2023.1195028.
169. Ramesh A, Nayak T, Beestrum M, Quer G, Pandit JA. Heart rate variability in psychiatric disorders: A systematic review. Neuropsychiatr Dis Treat. 2023 Oct 20;19:2217-2239. DOI: 10.2147/NDT.S429592.
170. Bylsma LM, DeMarree KG, McMahon TP, Park J, Biehler KM, Naragon-Gainey K. Resting vagally-mediated heart rate variability in the laboratory is associated with momentary negative affect and emotion regulation in daily life. Psychophysiology. 2024 Dec;61(12):e14668. DOI: 10.1111/psyp.14668.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, 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.

175. 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.
176. 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.
177. Florez-Perdomo WA, García-Ballestas E, Moscote-Salazar LR, 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.
178. Rombold-Bruehl F, Otte C, Renneberg B, 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.
179. Coopmans C, Zhou TL, Henry RMA, et al. Both prediabetes and type 2 diabetes are associated with lower heart rate variability: The Maastricht study. Diabetes Care. 2020 May;43(5):1126-1133. DOI: 10.2337/dc19-2367.
180. Dimova R, Tankova T, Kirilov G, Chakarova N, Grozeva G, Dakovska L. Endothelial and autonomic dysfunction at early stages of glucose intolerance and in metabolic syndrome. Horm Metab Res. 2020 Jan;52(1):39-48. DOI: 10.1055/a-0972-1302.
181. Eleftheriadou A, Williams S, Nevitt S, et al. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. Diabetologia. 2021 Feb;64(2):288-303. DOI: 10.1007/s00125-020-05316-z.
182. Solanki JD, Hirani CN, Vohra AS, Panjwani SJ, Senta VM, Rudani DK. A comparative cross-sectional study of cardiac autonomic status by five minute heart rate variability

among type 2 diabetics, hypertensives and normotensive-nondiabetics. Niger Med J. 2023 Jul 2;64(3):373-381. DOI: 10.60787/NMJ-64-3-204.

183. Phurpa M, Ferdousi S. Short-term heart rate variability: A technique to detect subclinical cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. Mymensingh Med J. 2021 Apr;30(2):447-452. PMID: 33830127.
184. Ortiz-Guzmán JE, Mollà-Casanova S, Serra-Añó P, et al. Short-term heart rate variability in metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. J Clin Med. 2023 Sep 19;12(18):6051. DOI: 10.3390/jcm12186051.
185. Besson C, Baggish AL, Monteventi P, et al. Assessing the clinical reliability of short-term heart rate variability: insights from controlled dual-environment and dual-position measurements. Sci Rep. 2025; 15:5611. DOI: 10.1038/s41598-025-89892-3.
186. D'Ippolito I, Menduni M, D'Amato C, Andreadi A, Lauro D, Spallone V. Does the relationship of the autonomic symptoms questionnaire COMPASS 31 with cardiovascular autonomic tests differ between type 1 and type 2 diabetes mellitus? Diabetes Metab J. 2024 Nov;48(6):1114-1125. DOI: 10.4093/dmj.2023.0301.
187. Plaza-Florido A, Sacha J, Alcantara JMA. Short-term heart rate variability in resting conditions: methodological considerations. Kardiol Pol. 2021;79(7-8):745-755. DOI: 10.33963/KP.a2021.0054.
188. Chen J, Yang SB, Liu J, Tang ZH. Diagnostic performance analysis for diabetic cardiovascular autonomic neuropathy based on short-term heart rate variability using Bayesian methods: preliminary analysis. Diabetol Metab Syndr. 2015 Sep 10;7:74. DOI: 10.1186/s13098-015-0070-z.
189. Serhiyenko V, Sehin V, Pankiv V, Serhiyenko A. Features of short-term heart rate variability in internally displaced people with type 2 diabetes mellitus. Mižnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2025;21(3):243-252. DOI: 10.22141/2224-0721.21.3.2025.1534.

190. Castiglioni P, Faini A, Nys A, et al. Heart rate variability for the early detection of cardiac autonomic dysfunction in type 1 diabetes. Front Physiol. 2022 Jun 30;13:937701. DOI: 10.3389/fphys.2022.937701.
191. Mofatteh M. Risk factors associated with stress, anxiety, and depression among university undergraduate students. AIMS Public Health. 2020 Dec 25;8(1):36-65. DOI: 10.3934/publichealth.2021004.
192. Immanuel S, Teferra MN, Baumert M, Bidargaddi N. Heart rate variability for evaluating psychological stress changes in healthy adults: A scoping review. Neuropsychobiology. 2023;82(4):187-202. DOI: 10.1159/000530376.
193. Serhiyenko VA, Dolynay MI, Sehin VB, Lazur YV, Serhiyenko AA. Disorders of circadian rhythms of heart rate variability in diabetic cardiac autonomic neuropathy: mechanisms and consequences. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2024;20(8):9-18. DOI: 10.22141/2224-0721.20.8.2024.1461.
194. Tiwari R, Kumar R, Malik S, Raj T, Kumar P. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability. Curr Cardiol Rev. 2021;17(5):e160721189770. DOI: 10.2174/1573403X16999201231203854.
195. Serhiyenko V, Sehin V, Pankiv V, Serhiyenko A. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2024;20(1):58-67. DOI: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359.
196. Xu L, Zhai X, Shi D, Zhang Y. Depression and coronary heart disease: mechanisms, interventions, and treatments. Front Psychiatry. 2024 Feb 9;15:1328048. DOI: 10.3389/fpsyt.2024.1328048.
197. Pop-Busui R, Backlund JC, Bebu I, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Utility of using electrocardiogram measures of heart rate variability as a measure of cardiovascular autonomic neuropathy in type1 diabetes patients. J Diabetes Investig. 2022 Jan;13(1):125-33. DOI: 10.1111/jdi.13635.

198. Hadad R, Akobe SF, Weber P, et al. Parasympathetic tonus in type 2 diabetes and pre-diabetes and its clinical implications. Sci Rep. 2022;12:18020. DOI: 10.1038/s41598-022-22675-2.
199. Yugar LBT, Yugar-Toledo JC, Dinamarco N, et al. The role of heart rate variability (HRV) in different hypertensive syndromes. Diagnostics (Basel). 2023 Feb 19;13(4):785. DOI: 10.3390/diagnostics13040785.
200. Fang SC, Wu YL, Tsai PS. 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 Jan;22(1):45-56. DOI: 10.1177/1099800419877442.
201. Geraldes V, Laranjo S, Nunes C, Rocha I. Central autonomic network regions and hypertension: unveiling sympathetic activation and genetic therapeutic perspectives. Biology (Basel). 2023 Aug 21;12(8):1153. DOI: 10.3390/biology12081153.
202. Palamarchuk IS, Slavich GM, Vaillancourt T, Rajji TK. Stress-related cellular pathophysiology as a crosstalk risk factor for neurocognitive and psychiatric disorders. BMC Neurosci. 2023 Dec 12;24(1):65. DOI: 10.1186/s12868-023-00831-2.
203. Leo DG, Ozdemir H, Lane DA, Lip GYH, Keller SS, Proietti R. At the heart of the matter: how mental stress and negative emotions affect atrial fibrillation. Front Cardiovasc Med. 2023 Jun 20;10:1171647. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1171647.
204. Xavier A, Noble S, Joseph J, Ghosh A, Issac TG. Heart rate and its variability from short-term ECG recordings as potential biomarkers for detecting mild cognitive impairment. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2024 Jan-Dec;39:15333175241309527. DOI: 10.1177/15333175241309527.
205. Jin H, Li M, Jeong E, Castro-Martinez F, Zuker CS. A body-brain circuit that regulates body inflammatory responses. Nature. 2024 Jun;630(8017):695-703. DOI: 10.1038/s41586-024-07469-y.
206. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble. Neuron. 2020 Jul 22;107(2):234-256. DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.002.

207. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and the autonomic nervous system. Endokrynologia. 2023 Dec;28(4):377-392. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.377.
208. Petruso F, Giff AE, Milano BA, De Rossi MM, Saccaro LF. Inflammation and emotion regulation: a narrative review of evidence and mechanisms in emotion dysregulation disorders. Neuronal Signal. 2023 Nov 15;7(4):NS20220077. DOI: 10.1042/NS20220077.
209. Sayed N, Huang Y, Nguyen K, et al. An infammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging. Nat Aging. 2021;1:598-615. DOI: 10. 1038/s43587-021-00082-y.
210. Iob E, Kirschbaum C, Steptoe A. Persistent depressive symptoms, HPA-axis hyperactivity, and inflammation: the role of cognitive-affective and somatic symptoms. Mol Psychiatry. 2020 May;25(5):1130-1140. DOI: 10.1038/s41380-019-0501-6.
211. Zhang Y, Mei H, Xiao H, et al. Association between neutrophil-lymphocyte ratio and perinatal depressive symptoms among Chinese women. J Psychosom Res. 2023 Mar;166:111101. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2022.111101.
212. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and chronic low-grade inflammation: A narrative review. Problemi Endocrinnoi Patologii. 2024 Mar 14;81(1):77-83. DOI: 10.21856/j-PEP.2024.1.10.
213. Andreadi A, Muscoli S, Tajmir R, et al. Recent pharmacological options in type 2 diabetes and synergic mechanism in cardiovascular disease. Int J Mol Sci. 2023 Jan 13;24(2):1646. DOI: 10.3390/ijms24021646.
214. Zhao X, An X, Yang C, Sun W, Ji H, Lian F. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Mar 28;14:1149239. DOI: 10.3389/fendo.2023.1149239.

215. Galizzi G, Di Carlo M. Insulin and its key role for mitochondrial function/dysfunction and quality control: A shared link between dysmetabolism and neurodegeneration. Biology (Basel). 2022 Jun 20;11(6):943. DOI: 10.3390/biology11060943.
216. Mukherjee A, Ghosh KK, Chakrabortty S, Gulyás B, Padmanabhan P, Ball WB. Mitochondrial reactive oxygen species in infection and immunity. Biomolecules. 2024 Jun 8;14(6):670. DOI: 10.3390/biom14060670.
217. Bakkar NZ, Dwaib HS, Fares S, Eid AH, Al-Dhaheri Y, El-Yazbi AF. Cardiac autonomic neuropathy: A progressive consequence of chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes and related metabolic disorders. Int J Mol Sci. 2020 Nov 27;21(23):9005. DOI: 10.3390/ijms21239005.
218. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Int J Mol Sci. 2020 Aug 30;21(17):6275. DOI: 10.3390/ijms21176275.
219. Zong Y, Li H, Liao P, et al. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. Signal Transduct Target Ther. 2024 May 15;9(1):124. DOI: 10.1038/s41392-024-01839-8.
220. Guo Q, Jin Y, Chen X, et al. NF-κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. Signal Transduct Target Ther. 2024 Mar 4;9(1):53. DOI: 10.1038/s41392-024-01757-9.
221. Ackland GL, Patel ABU, Miller S, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation and exercise capacity in healthy volunteers: a randomized trial. Eur Heart J. 2025 May 2;46(17):1634-1644. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaf037.
222. Hansen CS, Vistisen D, Jørgensen ME, et al. Adiponectin, biomarkers of inflammation and changes in cardiac autonomic function: Whitehall II study. Cardiovasc Diabetol. 2017 Dec 1;16(1):153. DOI: 10.1186/s12933-017-0634-3.
223. Sudo SZ, Montagnoli TL, Rocha BS, Santos AD, de Sá MPL, Zapata-Sudo G. Diabetes-induced cardiac autonomic neuropathy: Impact on heart function and prognosis. Biomedicines. 2022 Dec 15;10(12):3258. DOI: 10.3390/biomedicines10123258.

224. Grossmann V, Schmitt VH, Zeller T, et al. Profile of the immune and inflammatory response in individuals with prediabetes and type 2 diabetes. Diabetes Care. 2015 Jul;38(7):1356-64. DOI: 10.2337/dc14-3008.
225. Bhati P, Alam R, Moiz JA, Hussain ME. Subclinical inflammation and endothelial dysfunction are linked to cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes. J Diabetes Metab Disord. 2019 Aug 31;18(2):419-428. DOI: 10.1007/s40200-019-00435-w.
226. Lizarzaburu-Robles JC, Herman WH, Garro-Mendiola A, Galdón Sanz-Pastor A, Lorenzo O. Prediabetes and Cardiometabolic Risk: The need for improved diagnostic strategies and treatment to prevent diabetes and cardiovascular disease. Biomedicines. 2024 Feb 4;12(2):363. DOI: 10.3390/biomedicines12020363.
227. Lai YR, Huang CC, Chang HW, et al. Severity of cardiovascular autonomic neuropathy is a predictor associated with major adverse cardiovascular events in adults with type 2 diabetes mellitus: A 6-year follow-up study. Can J Diabetes. 2021 Mar;45(2):155-161. DOI: 10.1016/j.jcjd.2020.06.017.
228. Herranz N, Gil J. Mechanisms and functions of cellular senescence. J Clin Invest. 2018;128:1238-1246. DOI: 10.1172/JCI95148.
229. Serrano-López J, Martín-Antonio B. Infammaging, an imbalanced immune response that needs to be restored for cancer prevention and treatment in the elderly. Cells. 2021;10:2562. DOI: 10.3390/cells10102562.
230. Matacchione G, Perugini J, Di Mercurio E, et al. Senescent macrophages in the human adipose tissue as a source of infammaging. Geroscience. 2022;44:1941-1960. DOI: 10.1007/s11357-022-00536-0.
231. Singh S, Singh S, Shukla N, Shukla A. Association of heart rate variability and C-reactive protein in patients with depression. J Family Med Prim Care. 2024 Jan;13(1):191-198. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1020_23.

232. Al-Rashed F, Sindhu S, Al Madhoun A, et al. Elevated resting heart rate as a predictor of inflammation and cardiovascular risk in healthy obese individuals. Sci Rep. 2021 Jul 6;11(1):13883. DOI: 10.1038/s41598-021-93449-5.
233. Qian Z, Yang H, Li H, et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway attenuates the development of atherosclerosis in Apoe-/- mice through modulating macrophage functions. Biomedicines. 2021 Sep 3;9(9):1150. DOI: 10.3390/biomedicines9091150.
234. Yunna C, Mengru H, Lei W, Weidong C. Macrophage M1/M2 polarization. Eur J Pharmacol. 2020 Jun 15;877:173090. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173090.
235. Giuliani A, Giudetti AM, Vergara D, et al. Senescent endothelial cells sustain their senescence-associated secretory phenotype (SASP) through enhanced fatty acid oxidation. Antioxidants (Basel). 2023 Nov 2;12(11):1956. DOI: 10.3390/antiox12111956.
236. Schiweck C, Sausmekat S, Zhao T, Jacobsen L, Reif A, Edwin Thanarajah S. No consistent evidence for the anti-inflammatory effect of vagus nerve stimulation in humans: A systematic review and meta-analysis. Brain Behav Immun. 2024 Feb;116:237-258. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.12.008.
237. Sharan P, Vellapandian C. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: Unveiling the potential mechanisms involved in stress-induced Alzheimer's disease and depression. Cureus. 2024 Aug 23;16(8):e67595. DOI: 10.7759/cureus.67595.
238. Lian L, Zhang Y, Liu L, et al. Neuroinfammation in ischemic stroke: focus on microRNA-mediated polarization of microglia. Front Mol Neurosci. 2021;13:612439. DOI: 10.3389/fnmol.2020.612439.
239. Conde SV, Sacramento JF, Martins FO. Immunity and the carotid body: implications for metabolic diseases. Bioelectron Med. 2020 Dec 23;6(1):24. DOI: 10.1186/s42234-020-00061-5.
240. Katayama PL, Leirão IP, Kanashiro A, et al. The carotid body: A novel key player in neuroimmune interactions. Front Immunol. 2022 Oct 24;13:1033774. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1033774.

241. Udit S, Blake K, Chiu IM. Somatosensory and autonomic neuronal regulation of the immune response. Nat Rev Neurosci. 2022 Mar;23(3):157-171. DOI: 10.1038/s41583-021-00555-4.
242. Bellocchi C, Carandina A, Montinaro B, et al. The interplay between autonomic nervous system and inflammation across systemic autoimmune diseases. Int J Mol Sci. 2022 Feb 23;23(5):2449. DOI: 10.3390/ijms23052449.
243. Vinik AI, Casellini C, Parson HK, Colberg SR, Nevoret ML. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A predictor of cardiometabolic events. Front Neurosci. 2018 Aug 27;12:591. DOI: 10.3389/fnins.2018.00591.
244. Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: Mechanisms and perspectives. Biomolecules. 2022 Apr 4;12(4):542. DOI: 10.3390/biom12040542.
245. Filipović N, Marinović Guić M, Košta V, Vukojević K. Cardiac innervations in diabetes mellitus-Anatomical evidence of neuropathy. Anat Rec (Hoboken). 2023 Sep;306(9):2345-2365. DOI: 10.1002/ar.25090.
246. Karim S, Chahal A, Khanji MY, Petersen SE, Somers VK. Autonomic cardiovascular control in health and disease. Compr Physiol. 2023 Mar 30;13(2):4493-4511. DOI: 10.1002/cphy.c210037.
247. Barthel MC, Fricke K, Muehlhan M, Vogel S, Alexander N. Habituation of the biological response to repeated psychosocial stress: a systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2025 Feb;169:105996. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2024.105996.
248. Li B, Guo S, Xu H, et al. Abnormal circadian rhythm of heart rate variability and their association with symptoms in patients with major depressive disorder. J Affect Disord. 2024 Oct 1;362:14-23. DOI: 10.1016/j.jad.2024.06.102.
249. Im B, Keum J, Kim T, Lee K-i, Koo K-i. Utilizing real-time heart rate variability during psychological intervention program for complex post-traumatic stress disorder: A case study. Appl Sci. 2024; 14(1):4. DOI: 10.3390/app14010004.

250. Lee Y, Walsh RJ, Fong MWM, Sykora M, Doering MM, Wong AWK. Heart rate variability as a biomarker of functional outcomes in persons with acquired brain injury: Systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev. 2021 Dec;131:737-754. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.10.004.
251. Qiu Q, Song W, Zhou X, et al. Heart rate variability is associated with cerebral small vessel disease in patients with diabetes. Front Neurol. 2022 Nov 10;13:989064. DOI: 10.3389/fneur.2022.989064.
252. Jiang Y, Yabluchanskiy A, Deng J, Amil FA, Po SS, Dasari TW. The role of age-associated autonomic dysfunction in inflammation and endothelial dysfunction. Geroscience. 2022 Dec;44(6):2655-2670. DOI: 10.1007/s11357-022-00616-1.
253. Al Jowf 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.
254. Zhao M, Guan L, Wang Y. The association of autonomic nervous system function with ischemic stroke, and treatment strategies. Front Neurol. 2020 Jan 22;10:1411. DOI: 10.3389/fneur.2019.01411.

# АНОТАЦІЯ

Цукровий діабет 2-го типу – це хронічне захворювання з високими вимогами до пацієнтів. Окрім несприятливих метаболічних наслідків, діабет пов'язаний із серйозними емоційними проблемами. Дійсно, хворі на цукровий 2-го типу стикаються з труднощами соціального, психологічного та медичного плану. Згідно з оцінками різних досліджень, у 30 % пацієнтів з діабетом спостерігається діабетичний дистрес. Останній відноситься до негативних емоцій, які виникають через тягар життя, пов'язаний з діабетом. Депресивні розлади та діабетичний дистрес підвищують ризик незадовільного контролю захворювання, розвитку ускладнень та низької якості життя. Таким чином, психологічна оцінка хворих на цукровий діабет є життєво важливою для досягнення оптимального лікування та запобігання фатальним наслідкам.

Внутрішнє переміщення людей, спричинене військовими конфліктами, підвищує ризик розладів психічного здоров'я. Повідомляється, що понад 20 % вимушено переміщених українців страждають на серцево-судинні захворювання, а кожен двадцятий – на цукровий діабет. Крім того, разом із додатковим стресовим фактором, викликаним пандемією COVID-19, російське вторгнення в Україну призвело до сплеску розладів психічного здоров'я. Це підкреслює необхідність забезпечення цільової підтримки у рамках кризових ситуацій, особливо для осіб із хронічними захворюваннями, такими як діабет, які є вразливими до впливу психологічного навантаження.

Тривога і депресивні стани прогнозують повільне одужання і збільшують ризик смертності від серцево-судинних захворювань. Можливим поясненням цьому може бути хронічне порушення функціональної цілісності серця внаслідок тривалої дисрегуляції вегетативної нервової системи. Дисфункція вегетативної нервової системи поєднується з численними захворюваннями, зокрема діабетичною кардіальною автономною нейропатією.

З огляду на зростання кількості внутрішньо переміщених осіб в Україні та їхню підвищену сприйнятливість до низки хронічних

захворювань, зокрема цукрового діабету 2-го типу, діабетичного дистресу, діабетичної кардіальної автономної нейропатії вкрай важливо з'ясувати особливості їх етіології, патогенезу, можливості ранньої діагностики і проведення профілактичних заходів.

У першому розділі монографії розглянуто особливості діабетичного дистресу, а також здійснено крос-культурну адаптацію україномовної версії системи оцінки дистресу при цукровому діабеті 2-го типу (The Type 2 Diabetes Distress Assessment System, T2-DDAS). В другому розділі аналізуються взаємозв'язки між рівнем стресу, вегетативною нервовою системою та цукровим діабетом 2-го типу. У третьому розділі досліджено аспекти, пов'язані зі скринінгом вегетативної дисфункції у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Зокрема, проведено оцінку діагностичної значущості україномовної версії опитувальника "Композитна оцінка вегетативних симптомів 31" (Composite Autonomic Symptom Score 31, COMPASS 31).

У наступному розділі розглядається варіабельність серцевого ритму з акцентом на специфіку її взаємозв'язку з депресивними станами. Детально досліджуються потенційні механізми зниження варіабельності серцевого ритму, її зв'язок із діабетичною кардіальною нейропатією, а також оцінюється діагностична цінність короткочасного аналізу варіабельності серцевого ритму.

Наступна частина присвячена аналізу хронічного низькоінтенсивного запалення та інсулінорезистентності при діабетичній кардіальній автономній нейропатії. Зокрема, звертається увага на стан деяких показників, що відображають хронічне низькоінтенсивне запалення та інсулінорезистентність, у контексті діабетичної кардіальної автономної нейропатії. В окремих розділах звертається увага на характеристиках дисбалансу вегетативної нервової системи, взаємозв'язку між варіабельністю серцевого ритму і хронічним запаленням низької інтенсивності, а також нейрозапальних процесах та їхньому внеску у формування діабетичної кардіальної автономної нейропатії. Заключний розділ узагальнює отримані результати та містить список використаної літератури, який налічує 254 джерела.

# ABSTRACT

Type 2 diabetes is a chronic disease with high demands on patients. In addition to adverse metabolic consequences, diabetes is associated with serious emotional problems. Indeed, patients with type 2 diabetes face social, psychological, and medical difficulties. Various studies estimate that 30 % of patients with diabetes experience diabetic distress. The latter refers to negative emotions that arise from the burden of living with diabetes. Depressive disorders and diabetic distress increase the risk of poor disease control, complications, and poor quality of life. Thus, psychological assessment of patients with diabetes is vital to achieve optimal treatment and prevent fatal outcomes.

Internal displacement caused by military conflicts increases the risk of mental health disorders. It is reported that more than 20 % of internally displaced Ukrainians suffer from cardiovascular disease, and one in twenty suffer from diabetes. In addition, along with the additional stressor of the COVID-19 pandemic, the Russian invasion of Ukraine has led to a surge in mental health disorders. This underscores the need to provide targeted support in crisis situations, especially for people with chronic conditions such as diabetes, who are vulnerable to psychological stress.

Anxiety and depression predict slow recovery and increase the risk of mortality from cardiovascular disease. A possible explanation for this may be a chronic impairment of the functional integrity of the heart due to prolonged dysregulation of the autonomic nervous system. Dysfunction of the autonomic nervous system is associated with numerous diseases, including diabetic cardiac autonomic neuropathy.

Given the growing number of internally displaced persons in Ukraine and their increased susceptibility to a number of chronic diseases, including type 2 diabetes mellitus, diabetic distress, and diabetic cardiac autonomic neuropathy, it is extremely important to find out the specifics of their etiology, pathogenesis, and the possibility of early diagnosis and preventive measures.

The first section of the monograph discusses the features of diabetic distress and the cross-cultural adaptation of the Ukrainian version of the Type 2 Diabetes Distress Assessment System (T2-DDAS). The second section analyzes the relationship between stress levels, the autonomic nervous system, and type 2 diabetes. The third section investigates aspects related to the screening of autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. In particular, the diagnostic significance of the Ukrainian version of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) questionnaire was evaluated.

The next section discusses heart rate variability with an emphasis on the specifics of its relationship with depressive states. Potential mechanisms for reducing heart rate variability, its association with diabetic cardiac neuropathy, and the diagnostic value of short-term heart rate variability analysis are investigated in detail.

The next part is devoted to the analysis of chronic low-grade inflammation and insulin resistance in diabetic cardiac autonomic neuropathy. Attention is drawn to the state of some indicators reflecting chronic low-grade inflammation and insulin resistance in the context of diabetic cardiac autonomic neuropathy. Separate chapters focus on the characteristics of autonomic nervous system imbalance, the relationship between heart rate variability and chronic low-grade inflammation, as well as neuroinflammatory processes and their contribution to the formation of diabetic cardiac autonomic neuropathy. The final section summarizes the results and contains a list of references that includes 254 sources.

# ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

**Сергієнко Вікторія Олександрівна,** доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, Державне некомерційне підприємство "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького", Львів, Україна; https://orcid.org/0000-0002-6414-0956

**Сегін Володимир Богданович**, аспірант кафедри ендокринології, Державне некомерційне підприємство "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького", Львів, Україна; https://orcid.org/0000-0002-8046-8011

**Сергієнко Олександр Олексійович**, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, Державне некомерційне підприємство "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького", Львів, Україна; https://orcid.org/0000-0001-7519-2279

# INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Victoria Serhiyenko**, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, State non-profit enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-6414-0956

**Volodymyr Sehin**, PhD-student of the Department of Endocrinology, State non-profit enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-8046-8011

**Olexandr Serhiyenko**, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, State non-profit enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University", Lviv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0001-7519-2279

*Наукове видання*

**СЕРГІЄНКО Вікторія Олександрівна**
**СЕГІН Володимир Богданович**
**СЕРГІЄНКО Олександр Олексійович**

# ДІАБЕТИЧНИЙ ДИСТРЕС, ВЕГЕТАТИВНА ДИСФУНКЦІЯ, ХРОНІЧНЕ НИЗЬКОІНТЕНСИВНЕ ЗАПАЛЕННЯ ТА КАРДІАЛЬНА АВТОНОМНА НЕЙРОПАТІЯ У ВНУТРІШНЬО ПЕРЕМІЩЕНИХ ОСІБ

**МОНОГРАФІЯ**

Дизайн обкладинки – *А. Юдашкіна*
Технічний редактор – *О. Гринюк*
Верстка – *В. Грицик*

Підписано до друку 01.07.2025. Формат 60×84/16.
Папір офсетний. Гарнітура Book Antiqua. Цифровий друк.
Ум. друк. арк. 7,44. Наклад 300. Замовлення № 0725-067.
Ціна договірна. Віддруковано з готового оригінал-макета.

Українсько-польське наукове видавництво "Liha-Pres"
79000, м. Львів, вул. Технічна, 1
87-100, м. Торунь, вул. Лубіцка, 44
Телефон: +38 (050) 658 08 23
E-mail: editor@liha-pres.eu
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 6423 від 04.10.2018 р.