

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

ННЦ «Інститут біології та медицини»

Кафедра фізіології людини і тварин

Завідувач кафедри: проф. Макарчук Микола Юхимович

Протокол №_____засідання кафедри

від “_____” _____20__р.

**ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ НА ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНІ
ФУНКЦІЇ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ**

Кваліфікаційна робота магістра
студента 2-го курсу магістратури
денної форми навчання
за спеціальністю 091 «Біологія»

Бахмутова Костянтина Андрійовича

Науковий керівник від кафедри д.б.н., професор

Макарчук М.Ю.

Робота виконана в ННЦ "Інститут біології та медицини" Київського національного університету імені Тараса Шевченка під керівництвом д.б.н. Макарчука Миколи Юхимовича

Оцінка захисту роботи

Київ – 2023 р.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

cAMP	–	Циклічний аденозинмонофосфат
GCRP	–	Глутаматкарбоксипептидаза II
HPA-вісь	–	Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь
mTOR	–	Мішень рапаміцину ссавців
NMDAR	–	Рецептор N-метіл-D-аспарагінової кислоти
PKA	–	Протеїнкіназа A
PKC	–	Протеїнкіназа C
REDD1	–	Regulated in Development and DNA Damage responses-1
АКТГА	–	Адренкортикотропний гормон
длПФК	–	Дорсолатеральна префронтальна кора
ЛП	–	Латентний період
мПФК	–	Медіальна префронтальна кора
ПСМР	–	Проста сенсомоторна реакція
ПТСР	–	Посттравматичний стресовий розлад
ПФК	–	Префронтальна кора
PВ	–	Реакція вибору

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1. Механізми розвитку негативних психофізіологічних проявів хронічного стресу	6
1.1. Роль гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової вісі у нейредегенеративних процесах під час хронічного стресу.....	8
1.2. Діяльність кори головного мозку під час хронічного стресу.....	18
РОЗДІЛ 2. Матеріали і методи досліджень	27
РОЗДІЛ 3. Результати досліджень та обговорення	31
3.1.1. Вплив стресу участі в бойових діях на здійснення простої сенсомоторної реакції	31
3.1.2. Вплив стресу участі в бойових діях на здійснення реакції вибору	34
3.2. Активність ділянок головного мозку, які залучені у вплив хронічного стресу на психофізіологічні функції	36
3.2.1. Лімбічна частка.....	36
3.2.2. Острівець.....	39
3.2.3. Тім'яна частка.....	40
3.2.4. Сконева частка.....	45
3.2.5. Потилична частка.....	48
3.2.6. Заключення.....	49
ВИСНОВКИ	55
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	56

ВСТУП

Хронічний стрес - це серйозна проблема, з якою стикаються багато людей у різних сферах життя, включаючи військовослужбовців. Наслідки хронічного стресу можуть бути дуже серйозними, від фізичних проблем, таких як високий рівень кров'яного тиску та захворювання серцево-судинної системи, до психологічних проблем, таких як депресія та тривожність. У військових ця проблема особливо актуальна, оскільки вони повинні бути готові до стресових ситуацій та швидко реагувати на них. Розгляд цієї теми допоможе розуміти, які можливості є для зменшення впливу стресу на психофізіологічні функції військовослужбовців та які стратегії можуть бути корисними для підвищення їхньої резистентності до стресу. Оскільки стрес є необхідним елементом військової служби, дослідження цієї теми може мати важливе значення для збереження здоров'я та ефективності військовослужбовців. Дослідження впливу хронічного стресу на головний мозок є важливим напрямком досліджень у сучасній науці. Це особливо актуально для військовослужбовців, які регулярно зазнають стресу під час виконання своїх обов'язків, особливо під час бойових дій. Вплив хронічного стресу на головний мозок може мати серйозні наслідки для здоров'я військовослужбовців, такі як погіршення пам'яті, зниження уваги та концентрації, збільшення ризику розвитку депресії та інших психічних розладів. Ці наслідки можуть суттєво вплинути на військову діяльність та виконання обов'язків. Дослідження впливу хронічного стресу на головний мозок можуть допомогти в розробці ефективних методів профілактики та лікування психічних розладів у військовослужбовців. Крім того, такі дослідження можуть допомогти в покращенні умов роботи та життя військових та зменшенні ризику виникнення психологічних проблем у майбутньому. Отже, дослідження впливу хронічного стресу на структури кори головного мозку військовослужбовців є важливим кроком у забезпеченні їхнього здоров'я та ефективної військової діяльності.

Метою дослідження було вивчення впливу хронічного стресу участі в бойових діях на діяльність структур кори головного мозку військовослужбовців. Зокрема, в рамках дослідження проаналізовані зміни в функціональній активності структур кори головного мозку, які можуть бути пов'язані з дією стресу. Дослідження покликане розкрити особливості адаптації головного мозку військовослужбовців до стресових ситуацій, а також допомогти у розробці ефективних методів профілактики та лікування стресових розладів у цієї категорії людей.

Для досягнення поставленої мети дослідження було визначено два основні завдання. Перше завдання полягало у порівнянні впливу хронічного стресу на здійснення простої сенсомоторної реакції та реакції вибору у військовослужбовців, які перебували у зоні бойових дій, та в контрольній групі, яка не мала досвіду участі в бойових діях. Крім того проводили оцінку таких інтегральних параметрів, як коефіцієнт сили нервової системи та функціональний рівень системи, які розраховувалися при проходженні всіма обстежуваними спеціального тесту для визначення швидкості простої сенсомоторної реакції

Друге завдання передбачає проведення дослідження, порівняння та аналіз результатів обстеження військовослужбовців з обох груп з метою виявлення особливостей впливу хронічного стресу на діяльність структур кори головного мозку військових за допомогою LORETA (програмне забезпечення нейро-візуалізації на основі ЕЕГ).

РОЗДІЛ 1

МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ НЕГАТИВНИХ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ

Стрес - це звичайна психофізіологічна реакція організму на небажані, складні та важкі обставини або стресори, які можуть виникати у повсякденному житті [113]. Структурні зміни, подібні до атрофії мозку, що виникають внаслідок хронічного стресу, призводять до негативного впливу на пізнання та пам'ять людини. Інтенсивність такого впливу може змінюватися залежно від тривалості стресу, і в результаті він може спричиняти довготривалі структурні дефекти мозку, які призводять до психологічних змін в людини [93,61].

Пусковим механізмом стресу може стати будь-яка травматична подія, наприклад, потрапляння в дорожньо-транспортну пригоду, в результаті якої людина отримує інвалідність на все життя [93]. Іноді навіть свідчення якоїсь жахливої події може накласти глибокий відбиток на психічне здоров'я та благополуччя людини на тривалий час або навіть на все життя. Крім того, розлука з матір'ю в ранньому віці також вважається потужним стресором, який впливає на людину в постнатальному періоді [61]. Цей стрес може мати довготривалі наслідки, продовжуючись та впливаючи на психічне здоров'я людини аж до дорослого віку.

Гострий стрес характеризується як короткочасний та адаптивний стан організму. Він відрізняється від хронічного стресу, який представляє собою довготривалий стан, пов'язаний з неадаптивною реакцією, що має негативний вплив на функціонування організму [95].

Стрессова реакція традиційно розглядається як сукупність поведінкових реакцій людини, коли виникає невпевненість у тому, як забезпечити своє фізичне, психологічне та соціальне добробут. Ця невпевненість може стосуватися як внутрішнього стану організму особи (дефіцит глюкози, АТФ або кисню, недостатня кількість крові, наявність інфекції чи токсинів, травма),

так і зовнішнього середовища (трудові умови, проблемне навколишнє середовище, дискримінація, соціальні невдачі) [61].

У таких ситуаціях у людини проявляється різноманітний поведінковий репертуар, спрямований на вирішення проблем і зменшення невизначеності, щоб забезпечити стабільність та благополуччя. Таким чином, стрес-реакція відображає адаптивні механізми, які активуються в організмі людини для впорання зі складними та непередбачуваними викликами, пов'язаними з внутрішніми та зовнішніми умовами [61].

Стала або тривала експозиція стресу призводить до вироблення певних гормонів або хімічних речовин у тілі, що свідчить про постійний стресовий стан організму. Це може впливати на такі життєво важливі органи, як мозок, серце та печінка, у різних аспектах, що можуть завдавати шкоди здоров'ю особи [75].

Стресори спричиняють короткотривалу чи довготривалу фізіологічну активізацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі, регулюючи або, в інших ситуаціях, змушуючи до адаптації зазвичай узгоджену циркадну динаміку секреції гормону кортизолу. Ця активність має велике значення для забезпечення гнучкості організму у відповідь на різноманітні виклики та стресові ситуації [75].

Коли стресори впливають на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь, вони викликають ряд фізіологічних змін, спрямованих на пристосування організму до нових умов. Зокрема, зміни у рівні кортизолу відіграють важливу роль у регулюванні енергетичного балансу, імунної відповіді та інших процесів, що забезпечують нормальне функціонування організму під час стресу [75].

Гормони гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі відіграють критичну роль у виникненні різноманітних негативних ефектів неконтрольованого стресу на структури головного мозку, що може призвести до значних наслідків. Префронтальна кора та гіпокамп особливо вразливі через високий

рівень експресії рецепторів, зокрема кортикостероїдів (глюкокортикоїдів та мінералокортикоїдів), які зосереджені в гіпокампі[75].

1.1. Роль гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової вісі у нейредегенеративних процесах під час хронічного стресу

Стрессова поведінка, яка триває протягом тривалого часу, може бути наслідком антиципації стресорів, постійного когнітивного сприйняття стресових ситуацій та повільного відновлення після зникнення стресових факторів [95]. Вже накопичилася значна кількість доказів, що таке наполегливе сприйняття стресу впливає на активність серцево-судинної, вегетативної нервової та ендокринної систем. Зазвичай, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь відіграє центральну роль у патогенезі, що перетворює хронічний стресовий стан на довготривалі наслідки для здоров'я [3, 12, 60, 82].

Таким чином, тривалість стресової поведінки може суттєво вплинути на функціонування різних систем організму, призводячи до порушень рівноваги і, в кінцевому рахунку, до станів хронічних захворювань. Вивчення механізмів, що лежать в основі цього процесу, може допомогти розробити стратегії для запобігання або зменшення негативних наслідків тривалого стресу на здоров'я і якість життя.

Відповідно до цієї гіпотези, існує можливість, що постійне сприйняття небезпечного середовища, навіть у відсутності конкретного стресового подразника, або передбачуване та наполегливе сприйняття загрози може спровокувати стабільну стресову відповідь. Це, у свою чергу, може мати потенційні негативні наслідки для організму, такі як порушення сну, анксіозні розлади та депресивні стани [106].

У людей похилого віку, які страждають від генералізованого тривожного розладу, часто спостерігається знижений рівень кортизолу у відповідь на

пробудження. Додатково, висока денна секреція кортизолу пов'язана з погіршенням якості життя, тоді як нижчі денні показники кортизолу корелюють з довголіттям. Специфічно, аномальні ранкові рівні кортизолу або менш крутий нахил денного рівню кортизолу від ранку до вечора можуть свідчити про дисфункцію регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі. Крім того, у осіб, які вважають своє оточення небезпечним, можуть відбуватися вікові зміни в активності ГГН-вісі, такі як збільшена денна секреція кортизолу [3].

Дослідження поведінки, синаптичної пластичності та нервової активності на тваринах надають докази того, що відбувається динамічна взаємодія між префронтальною корою, структурою, яка відіграє важливу роль у вищому ієрархічному управлінні стресом, мигдалином, ключовим регулятором стресових реакцій, та гіпокампом, який впливає на процеси пам'яті, пов'язані з розпізнаванням об'єктів [74].

Ці компоненти мозку взаємодіють у складний спосіб, щоб регулювати не тільки стресові реакції, але й пам'ять та навчання. Зокрема, гіпокамп може модулювати відповідь на стрес через свої зв'язки з мигдалиною та префронтальною корою, тим самим впливаючи на сприйняття та оцінку потенційних загроз. Навпаки, мигдалина та префронтальна кора можуть впливати на процеси пам'яті, які відбуваються в гіпокампі, зокрема на здатність розпізнавати об'єкти та запам'ятовувати інформацію.

Ці міжвідомчі взаємодії надають гнучкість та адаптивність мозку при реагуванні на стресові ситуації, а також можуть впливати на пам'ять та навчання. Розуміння цих взаємодій та їх впливу на стрес та пам'ять є важливим для розробки стратегій, які можуть поліпшити психічне здоров'я та загальну якість життя.

У тілі функціонує безліч систем, які окремо або спільно контролюють рівень стресу. До них належать гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь, автономна нервова система та імунна система. Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система відповідає на стресові події через вироблення кортизолу,

хімічної речовини, яка підготовлює організм до стресових ситуацій, і яка є важливим показником стресу [42].

Вивчення біомаркерів осі гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи стосовно хронічного стресу включає дослідження таких компонентів, як кортизол, адренкортикотропний гормон та мозковий нейротрофічний фактор. Загалом, наукові дослідження підтвердили можливість використання рівня кортизолу в зразках волосся як надійного біомаркера хронічного стресу. Вісь ГГН розпочинається в гіпоталамусі через вироблення кортикотропін-вивільняючого гормону, який далі спричинює вивільнення АКТГ з передньої долі гіпофіза. Внаслідок цього активізується секреція кортизолу, який є головним глюкокортикоїдом, синтезованим з холестерину в пучковій зоні кори наднирників людини. Секреція кортизолу відбувається під впливом біохімічного стресу. Кортизол може існувати у двох формах: зв'язаній та незв'язаній. Незв'язаний кортизол характеризується низькою молекулярною масою та ліпофільними властивостями, що дозволяє йому проникати в клітини через пасивну дифузію і бути легко виявленим у біологічних рідинах. Час вимірювання кортизолу в крові має велику важливість, оскільки його концентрація в крові підвищується на початку дня та знижується ввечері й у першій частині ночі [75].

Кортизол переважно асоціюється з психологічним стресом, що робить НРА-вісь системою, яка в основному реагує на психосоціальний стрес, співпрацюючи з автономною нервовою системою та імунною системою. Завдяки цій взаємодії НРА-вісь виступає як посередник між різними системами організму та використовується для виявлення впливу стресу на розвиток хвороб. Вона відіграє важливу роль у когнітивних процесах, обміні речовин, поведінці та імунній відповіді [111].

Хоча зазвичай рівень кортизолу в організмі підвищується в певні години доби, наприклад, вранці, тривале підтримання підвищеного рівня протягом дня може становити причину для стурбованості. Рівень кортизолу можна

виміряти у різних біологічних матеріалах, таких як слина, кров, сеча та волосся [87].

Автономна нервова система відіграє важливу роль у виникненні та контролі гострого та хронічного стресу. Вона керує різними функціями організму, забезпечуючи вегетативні рефлексії на зовнішні (навколишнє середовище, зорове сприйняття, відчуття запахів та дотику) та внутрішні подразники (підтримка гомеостазу в організмі, включаючи температурний режим, концентрацію цукру в крові, виведення зайвої рідини та контроль за вагою) [86].

Епінефрин, норадреналін та ацетилхолін є основними нейромедіаторами, виробленими симпатичною та парасимпатичною частинами ВНС. У стресових ситуаціях рівень катехоламінів зростає, а ацетилхоліну зменшується, регулюючи реакцію "боротьби чи втечі". Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь (HPA-вісь) і ВНС спільно контролюють ряд біомаркерів, не пов'язаних з імунною системою, таких як аргінін-вазопресин (AVP) та дегідроепіандростерон, які відповідають за регулювання різних фізіологічних процесів [112].

Хоча імунологічні біомаркери, які регулюються цими системами, відіграють ключову роль у реакції імунної системи на стрес. Імунна система активно залучається в боротьбу зі стресовими факторами; спричинення стресових подій, таких як травми чи інфекції, призводить до вивільнення імунних клітин в кровообіг, які надалі стимулюють реакцію "боротьби чи втечі" [13]. Збільшення запальних процесів через неналежне керівництво імунної системи у людей, які переживали гострий або хронічний стрес, спостерігається через різке підвищення рівня прозапальних цитокінів в таких умовах. Це збільшує ризик хронічних захворювань та з ними пов'язаної слабкості [27].

Крім того, наслідки хронічного стресу для організму є значно більш важкими, ніж у випадку гострого стресу, і можуть призвести до прихованої активації вірусів, яка в кінцевому результаті негативно впливає на імунну

систему [69]. Відгук на такі реакції та їх інтенсивність може відрізнятися між різними особами, оскільки деякі люди можуть мати надлишкову імунну реакцію на стресові події [54].

Ці імунологічні біомаркери в основному представлені цитокінами, такими як інтерлейкін 6, інтерлейкін 1 бета, С-реактивний білок, фактор некрозу пухлин-альфа, відомий також як прозапальні цитокіни, а також природніми клітинами-кілерами [75]. Ці імунологічні індикатори та медіатори, зокрема цитокіни та С-реактивний білок, не тільки підготовлюють організм для протидії патогенам, але й відіграють ключову роль у стимуляції гострого чи хронічного стресу, асоційованого з психологічними чинниками або соціальними взаємодіями [83].

Поряд з цими медіаторами існують також додаткові метаболічні біомаркери, які включають рівень глюкози натще, толерантність до глюкози, глікозильований гемоглобін, тригліцериди та рівень холестерину, які допомагають дослідити взаємозв'язок хронічного стресу з довготривалими захворюваннями [71]. Для оцінки рівня хронічного стресу в зразках крові, окрім згаданих гормонів стресу, науковці також вивчають інші ендокринні гормони, такі як пролактин, естрадіол, окситоцин, фактори росту та дегідроепіандростерон сульфат [4, 19, 41, 76].

Отже, нейронні взаємодії між ендокринною та імунною системами відіграють ключову роль у визначенні реакції людини на тривалий стрес. Паралельно з цими гормонами, організм людини також оснащений складною системою ферментативних та неферментативних антиоксидантів, зокрема супероксиддисмутазою, каталазою, глутатіонпероксидазою, малоновим діальдегідом та аскорбіновою кислотою. Ці компоненти активно залучені до антиоксидантної оборони організму, яка є однією з природних систем захисту від негативного впливу активних форм кисню, що викликають окислювальний стрес [78].

Синтез та секреція кортикостероїдів корою надниркових залоз підсилюється під впливом стресу, що може спричинити негативні зміни в

роботі головного мозку. Довготривалий вплив стресу може спричинити ряд негативних наслідків, таких як порушення когнітивних функцій, сприйняття та емоційної стабільності. Ці наслідки можуть виявитися важливими, оскільки вони можуть впливати на якість життя людини, її соціальні взаємодії та загальне здоров'я [50].

Попередні наукові дослідження, проведені впродовж тривалого часу, вивчали коливання секреції кортизолу протягом декількох днів та років, що дали змогу виявити певні закономірності. Зокрема, виявлено, що старі люди з тривалим підвищенням рівня кортизолу мали менший об'єм гіпокампу та проблеми з гіпокамп-залежною пам'яттю порівняно з контрольною групою однолітків, які мали нормальний рівень кортизолу, відповідний їх віку. Аномальна фізіологія гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, зокрема підвищені рівні кортизолу у старіших людей, вважається пов'язаною з збільшеним ризиком виникнення нейродегенеративних захворювань. Це свідчить про значну роль регуляції рівня кортизолу для збереження когнітивних функцій та здоров'я головного мозку у літньому віці [50].

Можна розглянути стресову реакцію як філогенетично стародавній механізм, що сприяє підтриманню постійної готовності до дії в ситуаціях невизначеності або загрози. У деяких випадках стресова реакція може залишатися поміркованою допоки середовище сприймається як безпечне.

Внаслідок цього, особливості поведінки, що підтримують активну стресову реакцію у випадках невизначеності або небезпеки, можуть виступати як ефективні стратегії виживання. Така поведінка може мати сприятливий баланс між вигодами та витратами, що сприяє адаптації та виживанню в складних умовах середовища. Це свідчить про переваги такої стратегії у процесі природного добору, дозволяючи особам з подібними характеристиками краще пристосовуватися до зовнішніх викликів [104].

Багато експериментальних та клінічних досліджень надають переконливих доказів того, що хронічний стрес може суттєво негативно впливати на когнітивні функції. Експерименти на тваринах виявили, що хронічний стрес та підвищення глюкокортикоїдів можуть викликати структурні зміни в мозкових областях, таких як префронтальна кора і гіпокамп, що проявляється у формі вкорочення дендритів, втрати відростків [18,62], атрофії нейронів [67] та пригнічення нейрогенезу [34], призводячи до порушень когнітивних функцій [68].

Окисні процеси можуть бути одним з ключових механізмів, через які хронічний стрес та глюкокортикоїди негативно впливають на навчання, пам'ять [2] та спричиняють неврологічні ушкодження [84]. Окислювальний стрес може посилюватися внаслідок збільшення активних форм кисню або зниження антиоксидантної активності ферментів [102]. У людей хронічний стрес, що пережитий у ранньому віці чи дорослому житті, також може впливати на розпізнавання та розвиток різноманітних психопатологій. Проте, індивідуальні відмінності вказують на те, що додаткові фактори, такі як стать та генетична схильність, можуть впливати на схильність до розвитку стресом індукованих психічних розладів, таких як легкі когнітивні порушення та афективні розлади [65].

Активация гіпоталамічно-гіпофізарно-надниркової вісі відіграє ключову роль як біологічний відгук на стресові ситуації. Цей процес призводить до збільшення концентрації адренкортикотропного гормону та кортикостероїдів у крові. У людей, які переживають хронічний стрес, можуть відбуватися різноманітні зміни в роботі ГГН-осі, залежно від чутливості, типу, частоти та сили стресогенного фактора. Ці зміни можуть включати хронічну базальну гіперсекрецію, посилену відповідь на стрес чи виснаження надниркових залоз[39]. У різних групах пацієнтів, таких як люди похилого віку з тривожними розладами, особи з посттравматичним стресовим розладом, а також у суб'єктів із високим рівнем нейротоксичності, спостерігаються порушення функції ГГН-осі [14, 31]. Відповідно, дослідження на людях

вказують на те, що підвищені рівні кортикостероїдів можуть сприяти прогресії та підвищеному ризику розвитку нейродегенеративних процесів. У дослідженні, що включало когнітивно здорових учасників, виявлено, що підвищений рівень кортизолу в сечі може вказувати на збільшення ризику розвитку нейродегенеративних процесів протягом приблизно 6 років перед появою перших симптомів хвороби [24]. Справді, значна кількість пацієнтів з симптомами нейродегенерації мають підвищену секрецію кортикостероїдів, а їхні рівні виявляють зв'язок із швидкістю когнітивних відхилень та ступенем атрофії нейронів. Крім того, у осіб з легкими когнітивними порушеннями та деменцією спостерігається підвищений рівень кортизолу, який пов'язаний зі швидким погіршенням когнітивних функцій [55]. Однак, необхідно враховувати, що ці дослідження все ще не дають вичерпної відповіді на це питання, оскільки в даний час проводяться інші наукові роботи, які також підкреслюють можливий зв'язок між підвищеним рівнем кортизолу та прогресією нейродегенеративних процесів [96].

Отримані дані з досліджень на тваринних моделях свідчать про те, що стрес та збільшення рівня кортизолу можуть безпосередньо посилити патологічні процеси, пов'язані з нейродегенерацією [35]. Зокрема, у гризунів було продемонстровано, що застосування дексаметазону призводить до підвищення концентрації преамілоїдних білків та формування церебральних амілоїдних бляшок [38]. Крім того, дексаметазон також впливає на зниження секреції β -амілоїду в мозку. У дослідженнях на диких гризунів було виявлено, що хронічний стрес та застосування глюкокортикоїдів (ГК) спричиняють гіперфосфорилування білка Тау, яке вважається початковим етапом у формуванні нейрофібрилярних клубків [100]. Відтак, вчені припускають, що білок Тау може відігравати ключову роль у медіації нейродегенеративних впливів стресу та ГК на розвиток патологічних процесів, пов'язаних з нейродегенерацією [99]. Тау є мікротрубочковим білком, який зазвичай міститься в аксонах нейронів в умовах фізіологічної норми. Однак, у разі нейродегенеративних процесів, таких як хвороба Альцгеймера, механізми

сортування білка Тау порушуються, і він потрапляє в соматодендритний відділ нейронів, що може спричинитись неправильним синтезом білка А β . Таке порушення розподілу білка Тау в нейронах викликає дегенерацію синапсів, перебудову дендритів та атрофію відростків, що призводить до порушення функціонування нейронів [40].

Дослідження виявили, що між першими неправильними змінами біомаркерів амілоїду мозку та виникненням клінічних симптомів може пройти від 20 до 30 років. Цей період хвороби, коли патологічні процеси в мозку просуваються, але клінічні симптоми ще не проявилися, називають доклінічною стадією ХА [35, 100].

Дослідницькі дані свідчать про те, що хронічний стрес та глюкокортикоїди відіграють двояку роль у процесах нейродегенерації. Вони можуть безпосередньо спричинити гіперфосфорилування білка Тау в гіпокампі та префронтальній корі у здорових щурів середнього віку дикого типу, що свідчить про їх пряму участь у розвитку патології. Більш того, екзогенні глюкокортикоїди посилюють можливість центрально введеного білка А β викликати гіперфосфорилування Тау-епітопів, асоційованих з нейродегенерацією, та цитоплазматичне накопичення Тау. Попередній вплив стресу посилює біохімічні та поведінкові наслідки ГК у тварин, яким вводили білок А β [35, 100]. Отже, вплив стресу та ГК протягом життя може мати кумулятивний ефект на виникнення та прогресію патологічних процесів, а гіперфосфорилування білка Тау відіграє ключову роль у передачі негативних наслідків стресу та глюкокортикоїдів на когнітивні функції [100]. Для підтримки цієї гіпотези, результати досліджень на тваринах свідчать про те, що хронічний психологічний стрес спричиняє збільшення когнітивних порушень, посилення дисбалансу сигнальних молекул та викликає значне пригнічення довготривалого потенціювання. Ці процеси відбуваються через механізми, які включають зниження активації кальцію-залежної кінази II та одночасне підвищення рівня кальциневрину в моделі А β -індукованої депресії у щурів [101].

Стрес та його зв'язок з нейродегенеративними процесами можуть бути проілюстровані моделлю порочного кола стресу [43]. У рамках цієї моделі, на в одній частині кола хронічний стрес та підвищені рівні глюкокортикоїдів можуть погіршувати нейрогенез, сприяючи прискореному розвитку нейронних патологій та втраті когнітивних функцій. У той же час, на іншій частині кола нейродегенерація негативно впливає на нейронні мережі, які реагують на стрес, призводячи до розвитку нейропсихіатричних супутніх станів, таких як депресія, тривожність та агресивна поведінка. Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь відіграє ключову роль у процесі погіршення нейрогенезу під впливом стресу, а також у симптомах, пов'язаних із стресом, які виникають через постійні нейродегенеративні зміни.

Існує багато доказів впливу оксидативного стресу на мозок, а також його зв'язку з нейродегенеративними процесами [79]. Активація осі НРА також може викликати окислювальний стрес, тим самим призводячи до синаптичної дисфункції та апоптозу нейронів [44]. Оскільки оксидативний стрес визначається дисбалансом у продукуванні радикалів активних форм кисню та антиоксидантного захисту, обидва ці фактори відіграють важливу роль у віковій нейродегенерації та погіршенні когнітивних функцій [94]. Докази оксидативного стресу у пацієнтів з нейродегенерацією отримують через високу кількість окислених білків, кінцевих продуктів глікації, кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів, утворення токсичних типів, таких як пероксиди, спирти, альдегіди, вільні карбоніли, кетони, а також специфічні окислювальні зміни в мітохондріальній та ядровій ДНК [58]. Вікові порушення пам'яті пов'язані зі зниженням захисних механізмів антиоксидантів мозку та плазми крові [11]. Істотною частиною системи антиоксидантного захисту є низькомолекулярна тіолова сполука глутатіон, яка відповідає за ендогенний редокс-потенціал клітини [107]. Найважливішою функцією глутатіону є передача електронів активних форм кисню і, таким чином, їх захист. У різних тваринних моделях внутрішньоклітинна концентрація глутатіону знижується з віком [57, 92]. Він зменшується в різних ділянках

мозку ссавців, таких як гіпокампу [116]. Виснаження глутатіону призводить до стану, при якому продукція активних форм кисню збільшується понад антиоксидантну здатність, що призводить до оксидативного стресу. Іншою причиною оксидативного стресу є дисбаланс ферментів радикальної детоксикації при нейродегенеративних захворюваннях [36]. Дослідження підтверджують несприятливий вплив продуктів оксидативного стресу на специфічні клітинні мішені при цих хворобах [70]. Наприклад, окислення мітохондріальної ДНК спостерігається в тім'яній корі головного мозку пацієнтів з ХА, а також у людей похилого віку без ХА, проте в меншій мірі, ніж ядрової ДНК. Окислення білків також спостерігається у людей похилого віку з ХА та без неї, однак воно може бути набагато більш вираженим у ділянках з найтяжчими гістопатологічними варіаціями у пацієнтів з ХА. Багато досліджень показали, що перекисне окислення ліпідів посилене в головному мозку пацієнтів з ХА, особливо в скроневій частці, де гістопатологічні зміни є дуже значними [59, 64].

Розуміння ролі стресу та його взаємодії з нейродегенеративними процесами може сприяти виявленню нових стратегій профілактики та лікування їх наслідків, а також надати можливість зменшити негативний вплив стресу на когнітивні функції.

1.2. Діяльність кори головного мозку під час хронічного стресу

Стрессова реакція є фізіологічним процесом адаптації, який за замовчуванням функціонує в режимі активності. Втім, він може регулюватися, стримуватися або вимикатися завдяки діяльності префронтальної кори головного мозку, якщо інформація про безпеку та стабільність у середовищі є домінуючою [5].

Внаслідок цього, встановлюється рівновага між пригніченням активності мигдалини з боку кори головного мозку та подальшим пригніченням

поведінкових реакцій, викликаних стресом (особливо сприйняття безпеки). Цей стан триває до моменту, коли інформація про можливу загрозу знову сприймається, тоді відбувається послаблення гальмівних механізмів кори, а контроль над системою переходить до активності мигдалини.

Це забезпечує здатність організму адаптуватися до змін у навколишньому середовищі, реагуючи на потенційні загрози та відпочиваючи, коли інформація про безпеку є переважною. Таким чином, стресова реакція допомагає досягти оптимального балансу між активацією та релаксацією, забезпечуючи гнучкість поведінки та можливість пристосовуватися до різних обставин.

Згідно з цим припущенням, видалення гальмівних факторів з префронтальної кори може спричинити "визволення" стресової реакції, а не її ініціювання [5]. Справді, допоміжний механізм, який відіграє роль у стресовій відповіді, ґрунтується на концепції балансу між інгібіторними та ексциаторними процесами. Цей принцип, здається, є поширеним у біологічних системах і відомий як принцип Х'юлінгса-Джексона [6], який стосується "ієрархічної інтеграції через гальмування". З цієї точки зору, гальмування префронтальної кори дозволяє мигдалині реагувати на потенційні загрози, викликаючи стресову реакцію. Водночас, коли префронтальна кора активно гальмує мигдалину, стресова реакція пригнічується, дозволяючи організму релаксувати та адаптуватися до безпечного середовища.

Вищі когнітивні функції новітньої префронтальної кори ослаблюються через вплив стресу, що зменшує верхівкове регулювання та перемикає контроль поведінки на більш примітивні мозкові мережі. Порушення функцій ПФК може бути спричинене фізіологічним або психологічним стресом і може виникнути навіть при легкому, гострому психологічному стресі, якщо особа відчуває загрозу або втрату контролю. Враховуючи важливість сильної функції ПФК для сучасного суспільства, важливо розуміти ці зміни на нейробіологічному рівні для розробки методів лікування та профілактики.

За оптимальних умов ПФК забезпечує цілеспрямоване регулювання наших думок, дій та емоцій [30]. Ці мережі ПФК значно розширюються протягом еволюції мозку і мають особливу здатність генерувати та підтримувати ментальні репрезентації відсутності сенсорної стимуляції, що є основою абстрактного мислення [32]. ПФК формує та підтримує цілі для верхівкового контролю, наприклад, фільтруючи невідповідні операції та покращуючи обробку відповідних стимулів. Ці функції часто оцінюються в лабораторії за допомогою тестів робочої пам'яті, регуляції уваги, прийняття рішень та вичерпання умовного страху як у тварин, так і у людей [89, 103]. Дослідження показали, що ці операції ПФК можуть бути порушені внаслідок впливу фізіологічних стресорів, таких як гіпоксія, травми голови або запалення, або психологічних стресорів, коли особа відчуває невеликий контроль над стресовим досвідом [47, 49, 97, 114]. Відомості про клітинні основи багатьох з цих змін тільки починають вивчатися. Однак, є підказки, що фізіологічні та психологічні стресори можуть мати спільні механізми, які в кінцевому підсумку призводять до втрати синапсів на дендритних відростках та послаблення вищих когнітивних здібностей. Багато з цих змін також спостерігаються при старінні ПФК, де недавні дані свідчать про те, що дисрегуляція сигнальних шляхів стресу сприяє порушенню збудливості нейронів, втраті синапсів та ризику дегенерації зі старінням [73].

Навіть короткочасне неконтрольоване психологічне стресове навантаження може швидко послабити зв'язок між ПФК та когнітивним функціонуванням у гризунів, мавп та людей [7]. Неконтрольований стрес має різноманітний вплив на циркуляцію в ПФК, зазвичай знижуючи активність тих, які служать вищої когніції та забезпечують верхівковий контроль над емоціями, а також збільшуючи активність ланцюгів, що викликають афективні, вісцеральні реакції [63]. Дослідження на тваринах виявили деякі нейробіологічні основи цих швидких змін у вищих когнітивних здібностях, які ймовірно, є специфічними для певних мереж.

Дослідження на гризунах показали збільшення вивільнення глутамату в мПФК під час гострого стресу, яке залежить від стимуляції глюкокортикоїдами [109]. Стрес-індуковане вивільнення глутамату може включати проєкції з мигдалиною, як частину взаємодії мереж у мПФК. Також є значна кількість доказів про вивільнення катехоламінів під впливом стресу в ПФК, яке виникає внаслідок активації катехоламінергічних нейронів стовбура мозку, особливо чутливих до неприємних вражень. Детальні дослідження мікроциркуляції шару III приматів дПФК, які генерують ментальні репрезентації, допомогли глибше зрозуміти, як хімічні зміни під час стресу можуть швидко порушувати вищі когнітивні операції. За умов відсутності стресу, широкі, рекурентні збудливі зв'язки на шипах підтримують постійне вогнище, необхідне для робочої пам'яті через NMDAR глутаматергічні синапси на шипах, тоді як бічне гальмування від міжнейронів відточує інформацію, що зберігається в "умі" [109].

Відзначено, що під час стресу високі рівні катехоламінів, норепінефрину та допаміну в ПФК, швидко активують внутрішньоклітинні стресові сигнальні шляхи, що послаблюють синаптичні зв'язки ПФК та порушують когнітивні функції ПФК у приматів [7].

В цілому, виявлено, що стрес може різко впливати на функціонування передньої кірки мозку, викликаючи порушення когнітивних функцій у різних видів, включаючи гризунів, мавп та людей. Дослідження на тваринах допомогли виявити нейробіологічні основи таких швидких змін, а також роль глутамата та катехоламінів у відповіді на стрес [8, 9, 88].

У дендритних шипах шару III передньої долі кори мозку існують механізми негативного зворотного зв'язку для запобігання судомам в рекурентному збудливому контурі. За певних умов, кальцій-циклічний аденозинмонофосфат може підвищувати відкритий стан біля лежачих каналів калію, послаблюючи зв'язок та зменшуючи імпульсацію. Молекулярний механізм цАМФ-РКА може посилювати внутрішнє вивільнення кальцію з

гладенької ендоплазматичної сітки через канали, що викликає ще більше виробництва цАМФ і створює замкнений цикл [23].

цАМФ- Ca^{2+} сигналізація може значно змінювати ефективність синаптичних зв'язків, при помірних рівнях зміцнюючи зв'язок шляхом збільшення кальцію біля постсинаптичної щільності, але при вищих рівнях послаблюючи зв'язок шляхом відкриття біля лежачих каналів K^+ . Відповідно до умов відсутності стресу, помірні рівні вивільнення катехоламінів застосовують високоактивні адренорецептори типу $\alpha_2\text{A}$ і D1R для динамічного регулювання синаптичної міцності, необхідної для робочої пам'яті [110].

Отруйна дія катехоламінів у ПФК спостерігається також після черепно-мозкової травми та гіпоксії, що свідчить про універсальність стресової реакції на психологічні та фізичні стресори [48, 51]. Шкідливі ефекти катехоламінів у ПФК посилюються глюкокортикоїдами, які блокують перенабір катехоламінів у гліальні клітини [10]. На відміну від передньої долі кори мозку, високі рівні катехоламінів у мигдалині посилюють емоційні реакції [85]. Це переключає контроль над мозком та поведінкою з обдуманого передньої долі кори мозку на реактивну мигдалину. Схожі механізми, схоже, відбуваються у людей, де стрес-індукована дисфункція дЛПФК у робочій пам'яті тісно пов'язана з генетичною варіацією гатехол- O -метилтрансферази, яка підвищує рівень катехоламінів. Таким чином, навіть незначний, гострий неконтрольований психологічний стрес може швидко послаблювати зв'язок у передній долі кори мозку та когнітивну функцію у гризунів, мавп і людей. Багато функцій, які відбуваються під час стресу, можуть бути специфічними для певних контурів. Наприклад, високі рівні катехоламінів, норепінефрину та допаміну у передній долі кори мозку швидко активують внутрішньоклітинні стресові сигнальні шляхи, що послаблюють синаптичні зв'язки ПФК та порушують когнітивну функцію у приматів [85].

Хронічний вплив фізіологічних чи психологічних стресорів може призвести до додаткових змін, зокрема ініціюючи механізми видалення

дендритів та шипів з нейронів ПФК. Хронічний стрес послаблює зв'язок та знижує активність клітин шляхом посилення сигналіngu норепінефрину в ПФК шурів та збільшення дії каналів KCNQ, значно знижуючи активність нейронів. Постійне збільшення активності РКС та сигналіngu кальцію може призвести до ряду додаткових дій, які сприяють архітектурним змінам у структурі шипів.

Втрата шипів та дендритів з хронічним стресом є специфічною для регіонів та схем. Зміни, спричинені стресом, є специфічними для контурів навіть у межах мПФК. В одному дослідженні було показано, що стрес зменшує дендрити в нейронах мПФК, які беруть участь у кортикальному обробленні, але збільшує дендрити в нейронах мПФК, які проектується на та активують дії мигдалини. Було виявлено статеві відмінності в цих контурах, де жінки з циркулюючим естрогеном мали більшу реакцію на стрес, що може виникати з їх збільшеної чутливості до катехоламінів.

Вплив хронічного стресу на людей можна спостерігати в зменшеній зв'язковості. Структурні зображувальні дослідження показали зменшення сірої речовини ПФК у людей, яке корелює з кількістю негативних подій, які вони пережили. Втрату сірої речовини особливо помітно в областях медіальної префронтальної кори (зони за Бродманном 32 та 10m), які забезпечують взаємодію між когнітивними та афективними контурами. Функціональні зображувальні дослідження також показали зменшення функціональної зв'язковості при легкому хронічному стресі у студентів-медиків, які готувалися до медичних іспитів, що відновилося після закінчення стресу. Відновлення втрати шипів та дендритів також спостерігалось у гризунів після тривалих періодів відсутності стресу, хоча ця стійкість зменшується з віком [56].

У післясмертному дослідженні психіатричних випадків, де об'єкти пережили сильні стресори на різних етапах життя, було виявлено значне зниження щільності грибоподібних шипів у шарах II/III та V ПФК. В цьому дослідженні також виявлено негативні кореляції між співвідношенням мРНК/білка рецепторів глюкокортикоїдів та загальною щільністю шипів.

Структурні зображувальні дослідження показали зменшення сірої речовини ПФК у людей, яке корелює з кількістю негативних подій, які вони пережили [46].

Втрата дендритичних шипів та дендритів під час тривалої впливу стресу пов'язана з багатьма взаємодіючими факторами. Хронічний стрес активує запальний сигналінг, який може сприяти послабленню синаптичних зв'язків [72]. Також хронічний стрес та запалення збільшують виробництво та вивільнення кинуренової кислоти з астроцитів, а також збільшують вивільнення астрогліального ферменту GСРІІ [77]. Обидві ці хімічні зміни можуть послабити ефективність синаптичної передачі NMDAR у долатеральній префронтальній корі приматів та призвести до додаткової втрати трофічних факторів [108].

Різноманітні молекулярні події, викликані впливом стресу, можуть призвести до схожих токсичних дій Ca^{2+} та видалення синапсів за участю нейрозапальних процесів. Дисрегуляція Ca^{2+} традиційно розглядається з точки зору екситотоксичності глутамату, коли високі рівні стимуляції глутаматом NMDAR спричиняють надмірний вхід Ca^{2+} в цитозоль та ініціюють апоптоз. Втім, можуть бути взаємодії між здались різними сигнальними шляхами, наприклад, інгібіція mTOR-сигналінгу REDD1 може бути ініційована глюкокортикоїдами, але також може бути викликана активацією PKA REDD1 при високих рівнях вивільнення катехоламінів [81].

Дослідження показують, що стресові реакції можуть змінювати активність у різних мозкових регіонах, переключаючи контроль над мозком та поведінкою з ПФК на мигдалину. У результаті можливе погіршення робочої пам'яті, прийняття рішень та емоційної регуляції. Враховуючи значення розуміння механізмів стресу для розвитку ефективних стратегій лікування його наслідків, науковці продовжують досліджувати взаємодію стресу із різними мозковими контурами та їх вплив на когнітивні процеси.

Стимуляція дорсолатеральної префронтальної кори збільшує функціональну зв'язність в мережі, яка включає нижню тім'яну частину,

передню поясну кору та інші області. Ці ділянки, такі як нижня лобова кора, нижня тім'яна частина та скроневі частини, відіграють важливу роль у соціальному пізнанні. Порушення функції нижньої тім'яної частини пов'язане з депресією, а змінений зв'язок між передньою поясною корою, нижньою тім'яною частиною та задніми скроневими частинами мозку є маркером ангедонії при афективних розладах [26]. Дослідження вказують також на зниження утворення нових нейрональних зв'язків у веретеноподібній звивині при депресивних станах, що може свідчити про зв'язок між активністю цієї зони і психічним здоров'ям [15].

Також при стресових розладах спостерігається зменшення об'єму передньої поясної звивини, а також відмінності в формі передньої поясної звивини при хронічному стресі [21]. Деякі дослідження виявили зниження співвідношення NAA та креатину в передній поясній корі у дітей і підлітків з ПТСР, що свідчить про можливу пошкодження нейронів у цій області [33]. Результати досліджень функціональної нейровізуалізації також підтверджують знижену активацію передньої поясної кори і медіальної лобової звивини при ПТСР. Інші дослідження показують, що рівень активації цих структур є зворотно пропорційним до вираженості симптомів ПТСР, тобто менша активація пов'язана з більш вираженими симптомами [17].

Хронічний стрес впливає на знижений рівень функціонального зв'язку в передній частині острівцю порівняно зі здоровими людьми. Також виявлено, що у людей з ПТСР та дисоціативними симптомами спостерігається збільшений зв'язок між острівцем та базолатеральною мигдалиною порівняно з пацієнтами без дисоціативних симптомів [29].

Також стресові розлади пов'язані з підвищеною активацією передклина під час проявів симптомів. У стані спокою виявлено зниження зв'язку передклина з іншими регіонами, за винятком збільшення зв'язку з мигдалиною. Це може впливати на пошук травматичних спогадів, характерних для ПТСР [115]. Також активація мигдалини впливає на емоційно інтенсивний компонент травматичних спогадів. Зниження зв'язку передклина з регіонами

дефолтної мережі підтримує дисфункцію цієї мережі і порушення самореференції, що є характерними для ПТСР [98].

У людей з зі стресовими розладами спостерігається зниження активності в скроневих областях мозку, а також виявлено зниження регіонального кровотоку та метаболізму в областях бокової скроневої та поперекової кори [22]. Стресові розлади також призводять до зменшення обсягу сірої речовини в потиличній частині мозку. Існує зв'язок між симптомами ПТСР та скороченням обсягу сірої речовини в лівій м'язовій звивині [16].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для аналізу функціонального стану центральної нервової системи проводили оцінку таких інтегральних параметрів, як коефіцієнт сили нервової системи та функціональний рівень системи, які розраховувалися при проходженні всіма обстежуваними спеціального тесту для визначення швидкості простої сенсомоторної реакції.

Основою для численних методів визначення коефіцієнта сили нервової системи є процедура вимірювання латентного періоду сенсомоторних реакцій в умовах послідовного повторення подразників. Відзначимо, що швидкість таких реакцій (за рівності інших умов) свідчить про ступінь збудливості ЦНС. Тривалість ЛП є значущим показником, який відображає рівень психофізичної готовності до виконання моторних завдань в цілому. Зазначений показник ПСМР у нормальних умовах має відносну стабільність, що дозволяє використовувати його зміни для контролю, прогнозування та коригування ментального стану особи.

Для розрахунку коефіцієнта сили нервової системи використовувалось співвідношення між латентними періодами ПСМР, які були виміряні після 20 останніх зорових подразників, та латентними періодами, які були виміряні після 20 зорових подразників на початку експерименту.

Показник функціонального рівня системи відображає функціональний стан центральної нервової системи на момент обстеження, включаючи ступінь розвитку втомленості. Чим вище функціональний стан ЦНС, тим більша величина функціонального рівня системи, оскільки вона здатна до більш високоефективної роботи та адаптації, а також вищий тонус ЦНС сприяє більш ефективній організації функціональної системи, що реалізує дану реакцію. Функціональний рівень системи визначається абсолютними значеннями латентного періоду простої зорово-моторної реакції.

В ході дослідження роботи військових було виявлено, що при прийнятті рішень ключову роль відіграють швидкісні характеристики процесів обробки інформації людиною [117]. Власне, швидкість обробки інформації є однією з основних складових у ситуаціях вибору з численних альтернативних стимулів. Раніше приймалося, що час реакції вибору пропорційно зростає зі збільшенням кількості альтернативних стимулів. Однак вже в класичних наукових роботах було встановлено, що тренування або життєва практика сприяють поступовому зменшенню часу реакції при багатоальтернативному виборі, який набуває майже сталих значень та перестає залежати від кількості альтернативних ситуацій, які використовуються в конкретному досліді [80].

Також було виявлено, що після тривалого тренування час такої реакції приблизно дорівнює часу реакції при застосуванні лише двох альтернативних стимулів (часу диз'юнктивної реакції). Враховуючи це, можна стверджувати, що саме диз'юнктивна реакція є базовою характеристикою реакції вибору. З метою визначення цієї характеристики був застосований спеціальний тест на реакцію вибору.

Отже, розглянуті підходи до аналізу функціонального стану центральної нервової системи та методики вимірювання різних параметрів дозволяють оцінити важливі аспекти психофізичної готовності людини до виконання моторних завдань та прогнозування її ментального стану. Це, в свою чергу, може бути використано для оптимізації роботи операторів та покращення процесу прийняття рішень в різних ситуаціях.

В дослідженні як обстежувані взяли участь 22 військовослужбоці віком від 18 до 36 років, які не мали жодних скарг на своє здоров'я. Вони представляли різні військові професії, такі як механіки, стрільці, водії, оператори радіолокаційної станції, працівники зенітно-ракетних військ, зв'язківці, планшетисти, льотчики та призовники військкомату. Учасники були розділені на дві рівні групи по 11 осіб у кожній: тих, хто мав бойовий досвід, та тих, хто його не мав. Оскільки бойовий досвід може впливати на функціональний стан центральної нервової системи, дослідження того, як різні

показники пов'язані з реакційними процесами, може допомогти в розумінні вивчення впливу такого фактору, таких як довгостроковий вплив стресу на рівень функціональних можливостей центральної нервової системи.

Показники простої сенсомоторної реакції та реакції вибору були виміряні за допомогою спеціалізованої комп'ютерної програми. Для реєстрації ПСМР, на екрані комп'ютера було надано інструкцію, згідно з якою учасник повинен був якомога швидше реагувати на появу зображення (квадрата), натискаючи будь-яку клавішу. Після цього з'являлося слово "Пуск", учаснику надавалися 2 секунди для фокусування, а потім перші 15 зображень (квадратів) були надані для адаптації та виключені з подальшого аналізу.

Після цього послідовно були представлені ще 100 зображень основної групи. Інтервал між ними випадково обирався з діапазону 500-600 мс, таким чином, наступний сигнал очікувався, але не спричиняв звикання до ритму появи зображень. Зображення зникло після натискання будь-якої клавіші, а в іншому випадку його показ тривав 1500 мс. Точність реєстрації латентного періоду (ЛП) ПСМР становила 10 мс. Швидкість простої сенсомоторної реакції (Simple Response Time, SRT, мс) розраховувалась як середнє значення 100 реакцій від усіх учасників основної групи.

У другому тесті, відомому як "Реакція вибору", учасникам дослідження на комп'ютерному екрані демонструвалися два типи стимулів: квадрат та трикутник, які з'являлися у випадковому порядку (загалом 300 стимулів). Учасникам необхідно було реагувати на відповідний стимул, використовуючи праву або ліву руку. Інтервал між стимулами встановлювався випадковим чином з діапазону від 500 до 600 мс, щоб наступний стимул очікувався, але не можна було його передбачити. У тесті фіксувався час моторної відповіді на коректно ідентифіковане зображення, тому у випадку помилкової реакції наступний стимул не показувався. Зареєстровувалися час сенсомоторної відповіді реакції вибору правою (РВП) та лівою руками (РВЛ), а також обчислювався середній час реакції вибору - $PB = (PVP + PVL) / 2$.

Паралельно з проходженням комп'ютерного тестування здійснювався запис та аналіз електроенцефалограми (ЕЕГ). Для реєстрації та аналізу ЕЕГ використовували комплекс Нейрон-Спектр-4/VP («NeuroSoft»). Запис проводився в акустично ізольованому приміщенні, монополярно, із частотою дискретизації 500 Гц, а референтні електроди розміщувалися на мочках вух. У дослідженні використовувалися місткові посріблені електроди, розташовані згідно з міжнародною системою 10-20 та формували 19 відведень: Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, Fz, C3, C4, Cz, T3, T4, T5, T6, P3, P4, Pz, O1, O2. За допомогою програми Нейрон-Спектр для кожного відведення і для діапазонів частот ЕЕГ: δ (0,5-3,9 Гц), θ (4,0-7,9 Гц), α (8,0-13,9 Гц), β_1 (14,0-19,9 Гц) та β_2 (20,0-35,0 Гц), розраховувалися когерентності для кожної пари електродів.

Використовуючи електромагнітну томографію низької роздільної здатності LORETA (Low Resolution brain Electric Tomography software), були отримані координати диполів активності головного мозку учасників під час виконання тестових завдань для всіх частотних діапазонів. LORETA є валідованим методом для виявлення електричної активності в мозку, який базується на мультिकанальному поверхневому записі ЕЕГ.

Статистичний аналіз проводився з використанням програмного пакету Statistica 10.0 («StatSoft», USA). Вважається, що критичний рівень значущості при тестуванні статистичних гіпотез становить 0,05. Для оцінки різниць між двома незалежними вибірками використовувався непараметричний критерій Манна-Вітні.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ОБГОВОРЕННЯ

3.1.1. Вплив стресу участі в бойових діях на здійснення простої сенсомоторної реакції

Для оцінки центральної тенденції використовувалась медіана M_e , а для розкиду – міжквартильний розмах [25%; 75%]. Під час виконання тесту на просту сенсомоторну реакцію спостерігалися відмінності між значеннями латентного періоду у військових, які брали участь у бойових діях, та тих, що не мали такого досвіду. У військових без бойового досвіду значення латентного періоду було достовірно ($p < 0,05$) нижчим (275 [247; 764] мс) порівняно з тими, хто мав такий досвід (804 [768; 832] мс). Крім того, слід відзначити, що в групі військових, які не брали участі в бойових діях була помітна більша розбіжність у часі латентного періоду. Це означає, що окремі особи в цій групі мали результати, які були близькими до результатів тих, хто брав участь у бойових діях. В той же час, у групі військових, які брали участь у бойових діях, розбіжність між часом латентного періоду була значно меншою, що може свідчити про більшу однорідність результатів серед учасників цієї групи.

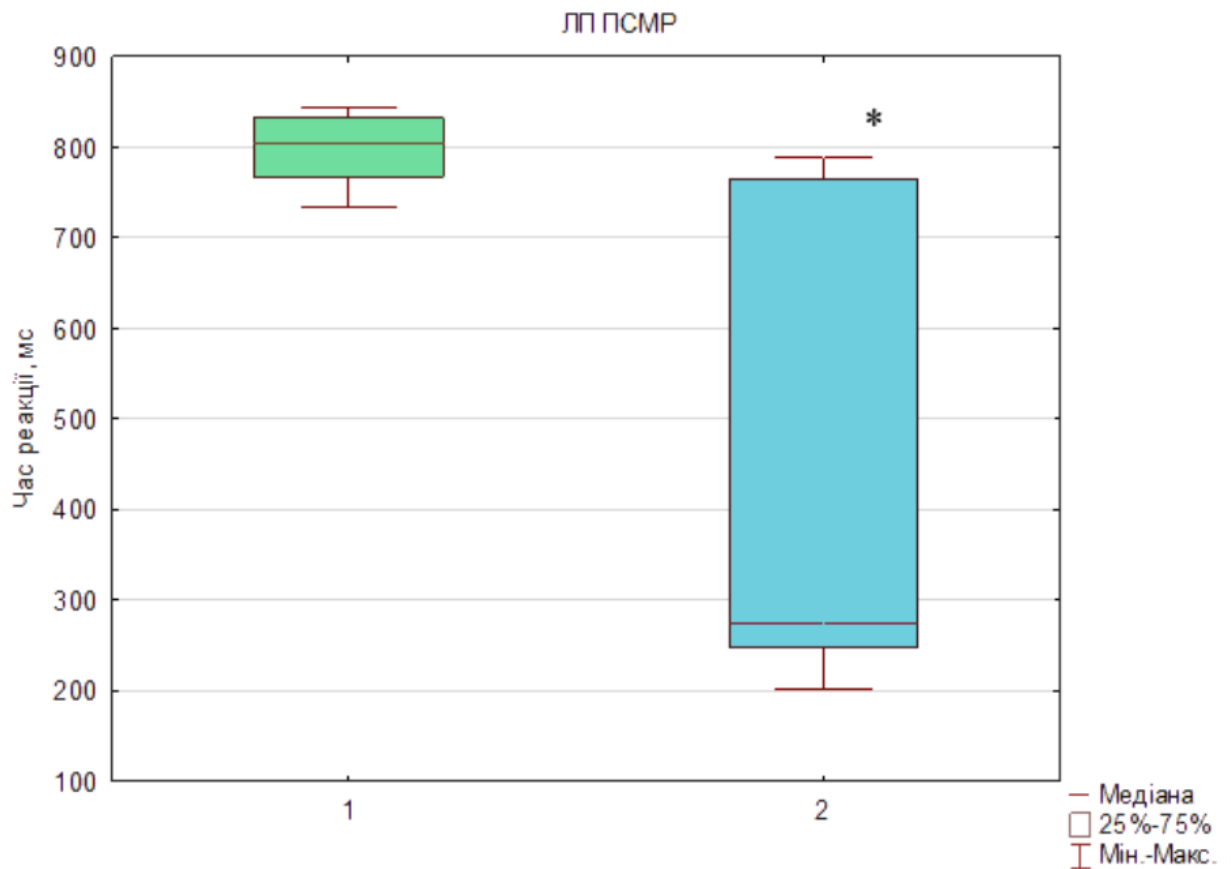


Рис. 1.1. Латентний період простої сенсомоторної реакції у обстежуваних військовослужбовців.

1 – учасники бойових дій;

2 – військослужбовці контрольної групи.

Достовірність різниці по відношенню до обстежуваних учасників бойових дій: *- $p < 0,05$

Значення коефіцієнту сили нервової системи під час виконання тесту ПСМР не мали достовірних (за критерієм Манна-Вітні $p = 0,75$) відмінностей в обох групах осіб: для групи, що має бойовий досвід воно становило 0,968 [0,901; 1,003], а для учасників контрольної групи - 1,0 [0,795; 1,099].

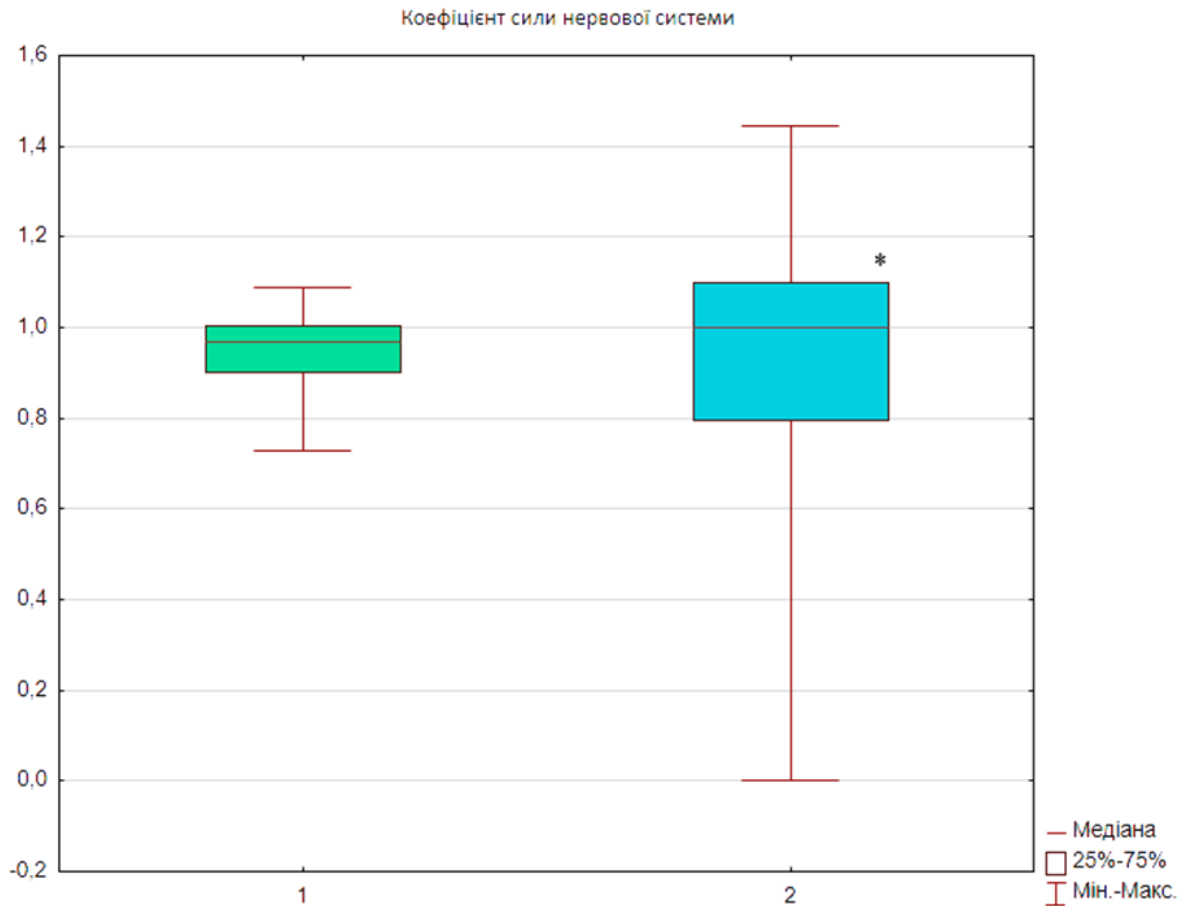


Рис. 1.2. Показники коефіцієнту сили нервової системи у обстежуваних військовослужбовців.

1 – учасники бойових дій;

2 – військослужбовці контрольної групи.

Достовірність різниці по відношенню до обстежуваних учасників бойових дій: *- $p < 0,05$

Водночас, функціональний рівень системи у групі осіб, які мали досвід участі в бойових діях, достовірно ($p < 0,05$) був нижчим і значення якого було 0,373 [0,231; 0,868], порівняно з контрольною групою, у якій значення дорівнювало 4,112 [1,42; 4,556].

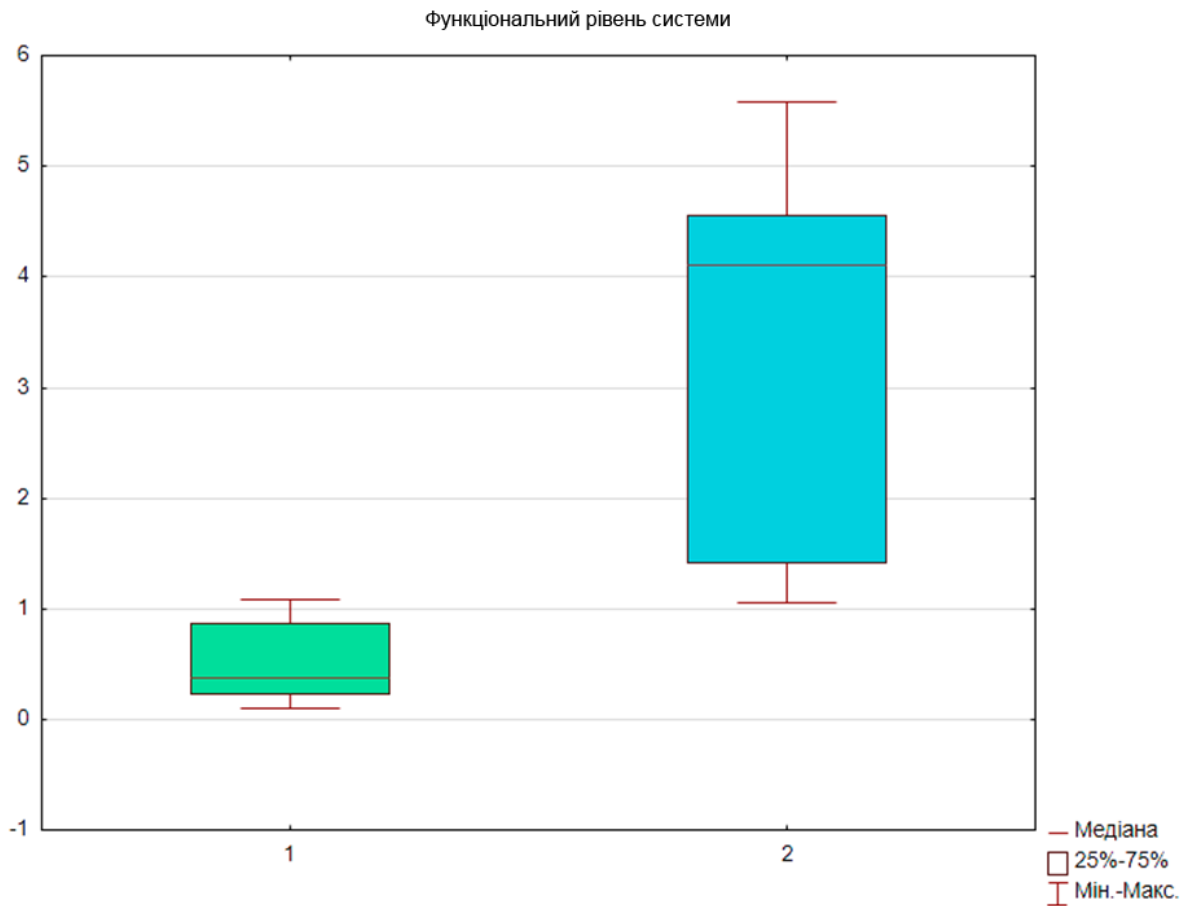


Рис. 1.3. Показники функціонального рівня системи у обстежуваних військовослужбовців.

1 – учасники бойових дій;

2 – військослужбовці контрольної групи.

3.1.2. Вплив стресу участі в бойових діях на здійснення реакції вибору

Тест реакції вибору (Рис. 1.4.), який був проведений серед учасників дослідження, також продемонстрував помітні відмінності у показниках різних груп. Аналіз результатів виявив, що латентний період реакції в середньому, для лівої та правої рук, у групі військовослужбовців, які брали участь в бойових діях, було достовірно ($p < 0,05$) вищим та становило 468 [391; 927], 419 [383; 916] та 485 [404; 938] відповідно, в порівнянні з контрольною

групою, де значення дорівнювалось 989 [957; 1019], 974 [965; 1059] та 980 [941; 1012] відповідно.

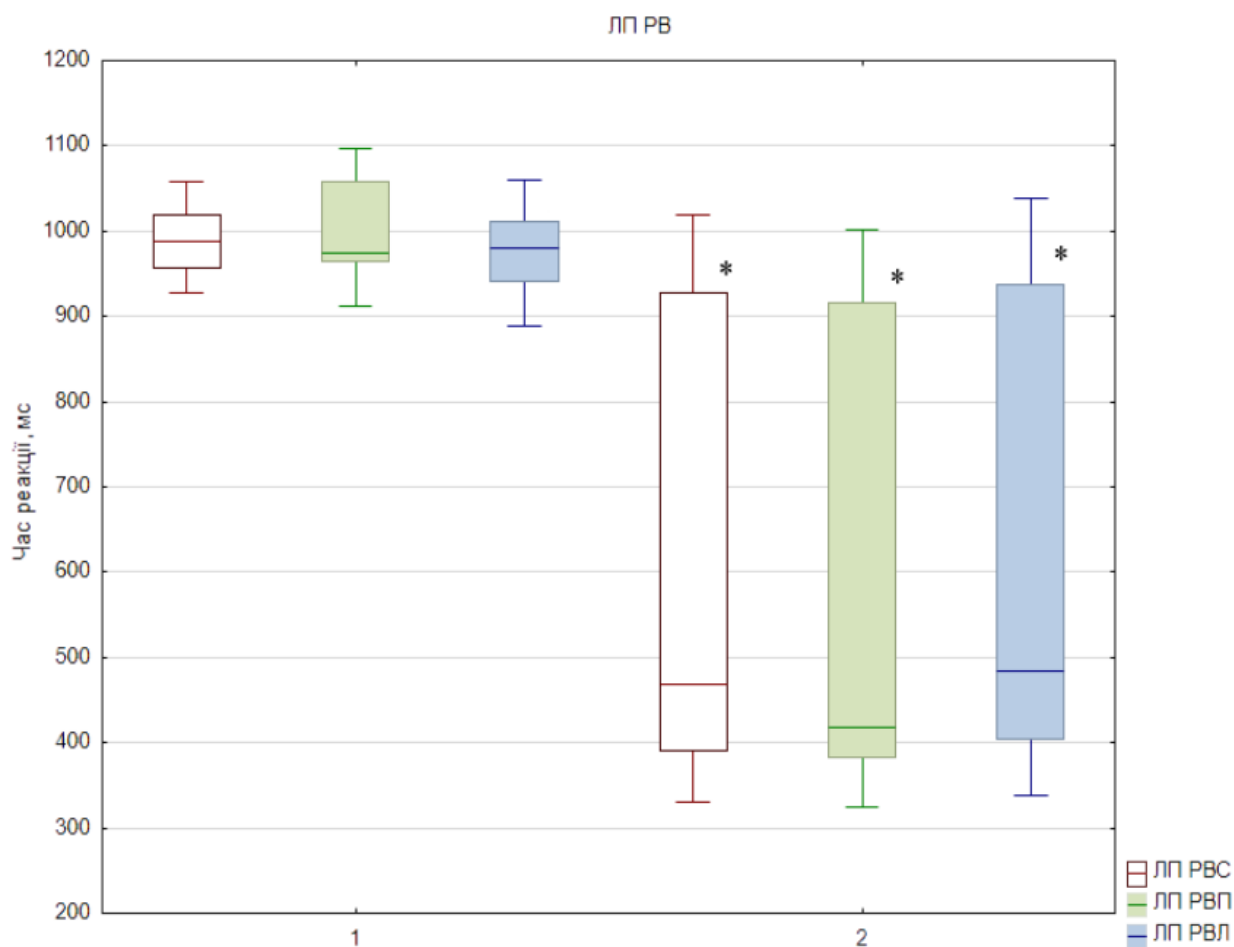


Рис. 1.4. Латентний період реакції вибору у обстежуваних військовослужбовців. (РВС-середнє значення для обох рук, РВП

1 – учасники бойових дій;

2 – військослужбовці контрольної групи.

Достовірність різниці при порівнянні показників середніх значень у різних групах: *- $p < 0,05$

Отже, на основі отриманих даних можна зробити висновок, що тривала взаємодія зі стресовими ситуаціями, які виникають під час бойових дій, спричинила негативний вплив на психофізіологічний стан військовослужбовців з досвідної. Це може стосуватися їхньої здатності до адаптації, рівня стресостійкості, емоційного благополуччя та загальної психічної рівноваги.

3.2. Активність ділянок головного мозку, які залучені у вплив хронічного стресу на психофізіологічні функції

3.2.1. Лімбічна частка

Спостерігалась майже повна відсутність активності поясної кори у групі військових, що приймали участь в бойових діях, під час виконання тесту на просту сенсомоторну реакцію. Існують дослідження, що підкреслюють зв'язок між депресивними синдромами та дисфункцією поясної кори [37, 66]. Це може означати те, що досвід бойових дій може призвести до змін у функціонуванні мозку, що сприяють розвитку психічних розладів, таких як депресія. Відмінності в активності поясної звивини між досліджуваними групами можуть свідчити про вплив стресових розладів на функціонування мозку. В групі з бойовим досвідом активність поясної звивини проявлялась лише в районі 31-ої зони за Бродманном (Рис. 2.1А), проте відсутність активності передньої частини поясної звивини у 24-ій зоні за Бродманном, на відміну від контрольної групи (Рис. 2.1Б), може вказувати на певні порушення в нейрональному функціонуванні. Результати корелюють з дослідженнями, які показують, що при стресових розладах, таких як посттравматичний стресовий розлад, може відбуватися зниження рівня N-ацетиласпартату. N-ацетиласпартат є важливим біомаркером, що вказує на нейрональну дисфункцію та гибель нейронів, і його зниження може свідчити про пошкодження мозку внаслідок тривалого стресу або травматичних подій. Ці зміни в активності поясної звивини можуть мати вплив на різні аспекти психічного здоров'я, включаючи зниження когнітивних здібностей, зміни в емоційній регуляції та збільшення симптомів депресії та тривоги [20].

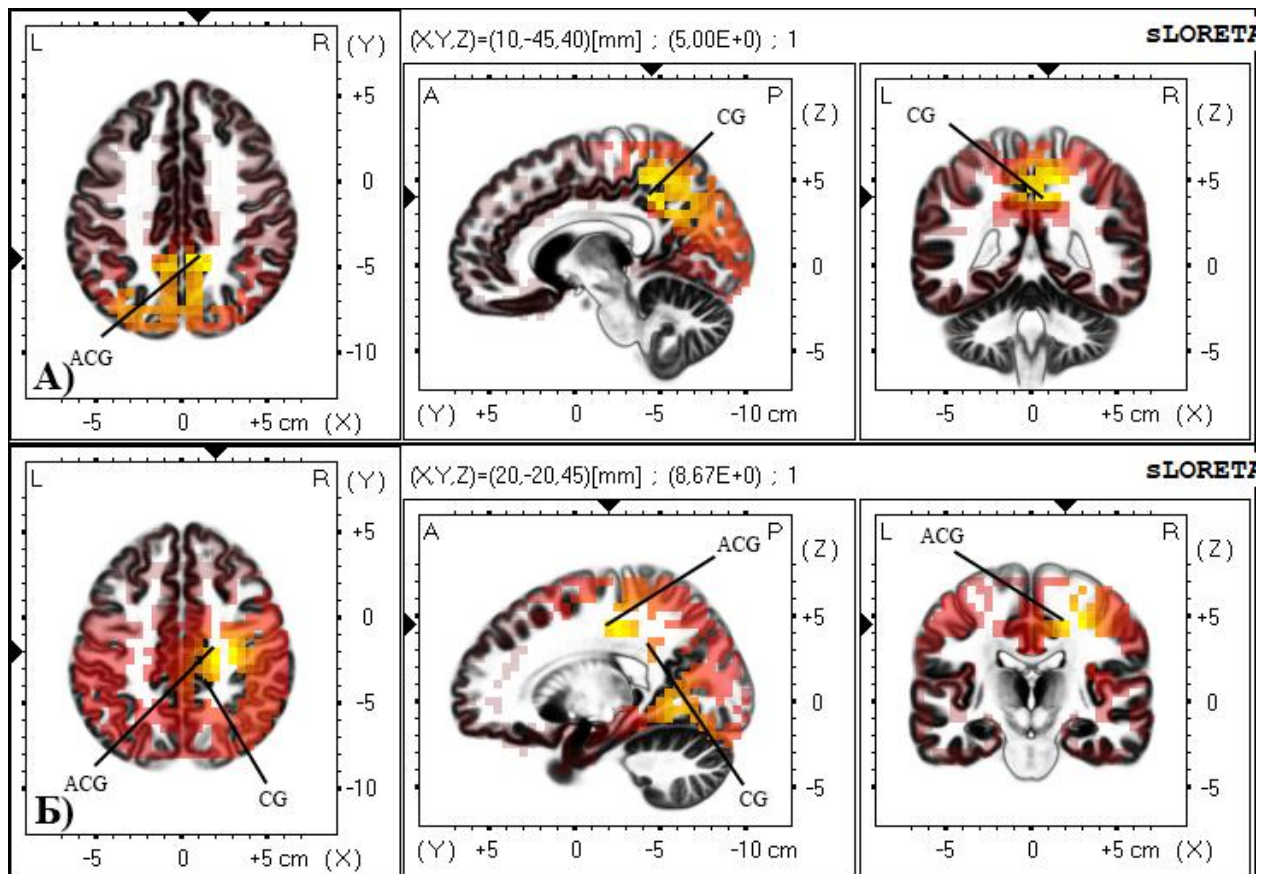


Рис. 2.1. Динаміка активності лімбічної кори під час проходженні тесту ПСМР у групі обстежуваних, які брали участь в бойових діях (А) та обстежуваних контрольної групи (Б).

CG – Cingulate Gyrus (поясна звивина)

ACG – Anterior Cingulate Gyrus (передня поясна звивина);

У МРТ-дослідженнях повідомляється про зменшення об'єму передньої поясної звивини при ПТСР порівняно з контрольними групами, які не зазнали травми. Крім того, в одному дослідженні повідомлялося про можливі відмінності у формі передньої поясної звивини при ПТСР. Зменшення об'єму кори передньої поясної звивини не пов'язане з вживанням алкоголю або загальним об'ємом мозку. У деяких дослідженнях повідомляється, що тяжкість ПТСР обернено корелює з об'ємом передньої поясної звивини [21].

Нейрохімічні дослідження надали дані, що узгоджуються з аномаліями медіальної префронтальної кори. Одне з досліджень МРТ виявило зниження співвідношення N-ацетил-аспарагіату та креатину в передній поясній корі у дітей і підлітків з ПТСР, які зазнали жорстокого поводження, що свідчить про

можливість зниження цілісності нейронів у цій ділянці. Згідно з одним випадком, співвідношення NAA та креатину у дитини чоловічої статі з ПТСР, який зазнав жорстокого поводження, збільшилося після успішного лікування клонідином. Однак в іншому дослідженні не вдалося відтворити змінні співвідношення NAA та креатину при ПТСР, але натомість було виявлено вищі рівні холіну і креатину та міоінозитулу і креатину в передній поясній корі при ПТСР, що може свідчити про проліферацію гліальних клітин, а не про втрату нейронів. Одне дослідження з використанням однофотонної емісійної комп'ютерної томографії та іомазенілу показало зниження зв'язування бензодіазепінових рецепторів у передній медіальній префронтальній корі у ветеранів бойових дій з ПТСР [33].

Дослідження функціональної нейровізуалізації також дають результати, що підтверджують зниження активації передньої поясної корі і медіальної лобової звивини, при ПТСР. Згасання після кондиціонування страху було пов'язане зі зниженням активації в передній лінгвістичній корі при ПТСР. Чотири дослідження показали, що активація цих структур обернено пропорційно пов'язана з вираженістю симптомів ПТСР, тобто менша активація асоціюється з більшою вираженістю симптомів. Одне дослідження показало зв'язок між симптоматичною реакцією на інгібітори зворотного захоплення серотоніну та підвищеною активацією медіальних префронтальних ділянок кори головного мозку [17].

Таким чином, існують докази структурних, нейрохімічних і функціональних порушень у передній поясній корі, включаючи передню поясну звивину і медіальну лобову звивину, при ПТСР. Найбільш поширеним функціональним результатом нейровізуалізації є відносно знижена реактивність поясної корі. Дослідження повідомляють про зворотну кореляцію між активацією в цій ділянці та вираженістю симптомів хронічного стресу.

3.2.2. Острівець

Під час виконання реакції вибору спостерігалася більш висока активність острівцевої кори, яка відіграє важливу роль у процесах прийняття рішень та оцінці внутрішніх станів. У групі з бойовим досвідом активність не була виявлена (Рис. 2.2А), на відміну від контрольної групи, де активність була виявлена у лівій частині острівцю (13 зона за Бродманном) (Рис. 2.2Б). Острівець відповідає за інтеграцію сенсорної інформації та внутрішніх станів.

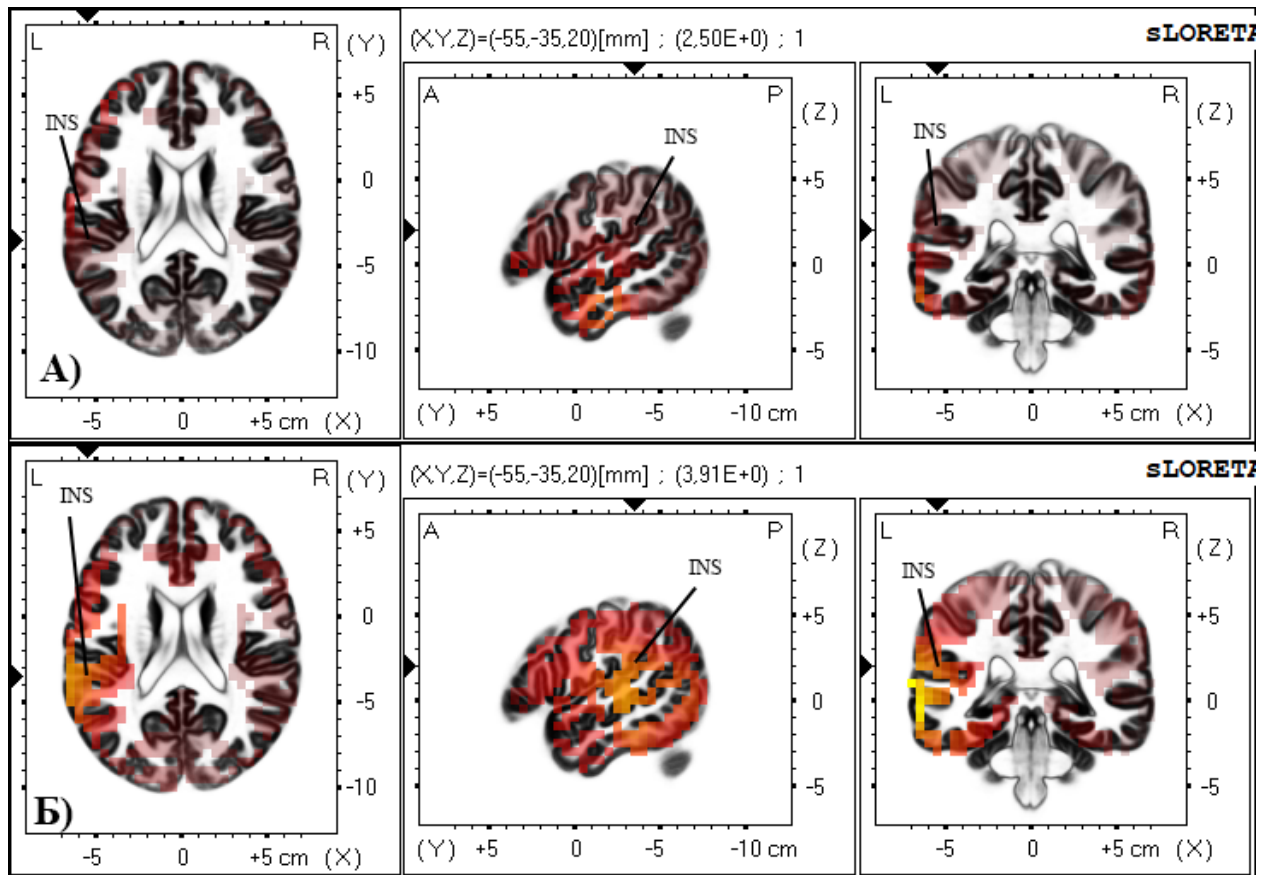


Рис. 2.2. Динаміка активності острівцевої частки при проходженні тесту РВ у групі обстежуваних, які брали участь в бойових діях (А) та контрольній (Б).

INS – Insula (острівець)

Острівець відіграє ключову роль у відстеженні внутрішніх станів організму та обробці цих станів у рамках зовнішніх емоційних подразників [28]. Він може бути поділена на менший задній відрізок, який підтримує зв'язки з соматосенсорною корою, та більший передній відрізок, який

встановлює еферентні та аферентні зв'язки з мигдалиною, що, ймовірно, є найбільш пов'язаними з феноменологією ПТСР. На підставі цих моделей зв'язку, особи з ПТСР виявили знижений рівень функціонального зв'язку в передній інсулі порівняно зі здоровими людьми. У людей з ПТСР та дисоціативними симптомами виявлено збільшений зв'язок острівця з базолатеральною мигдалиною порівняно з пацієнтами без дисоціативних симптомів [29].

3.2.3. Тім'яна частка

Значні відмінності спостерігалися також у активності тім'яної частки між дослідною та контрольною групами в тесті РВ. У контрольній групі (Рис. 2.3Б) активність лівої нижньої тім'яної частки (40 зона за Бродманном) та лівої надкрайової звивини (40 зона за Бродманном) була значно вищою, ніж у дослідної (Рис. 2.3А). Ці структури відіграють важливу роль у різних аспектах когнітивного функціонування, таких як пам'ять, мова, соціальне сприйняття та емоційна регуляція. Висока активність лівої нижньої тім'яної частки може вказувати на збереження способности контрольної групи до навчання та запам'ятовування інформації, тоді як надкрайова звивина забезпечує розуміння мови хоча незрозуміло як її активність може бути пов'язана з тестом реакції вибору. Навпаки, менша активність тім'яної долі у групі з бойовим досвідом може свідчити про порушення в роботі згаданих функцій у цих осіб. Індукована правою нижньою тім'яною часткою стійкість до тривоги, викликаній непередбачуваною загрозою, задіяна лише під час усвідомлення загрози, але не за її відсутності.

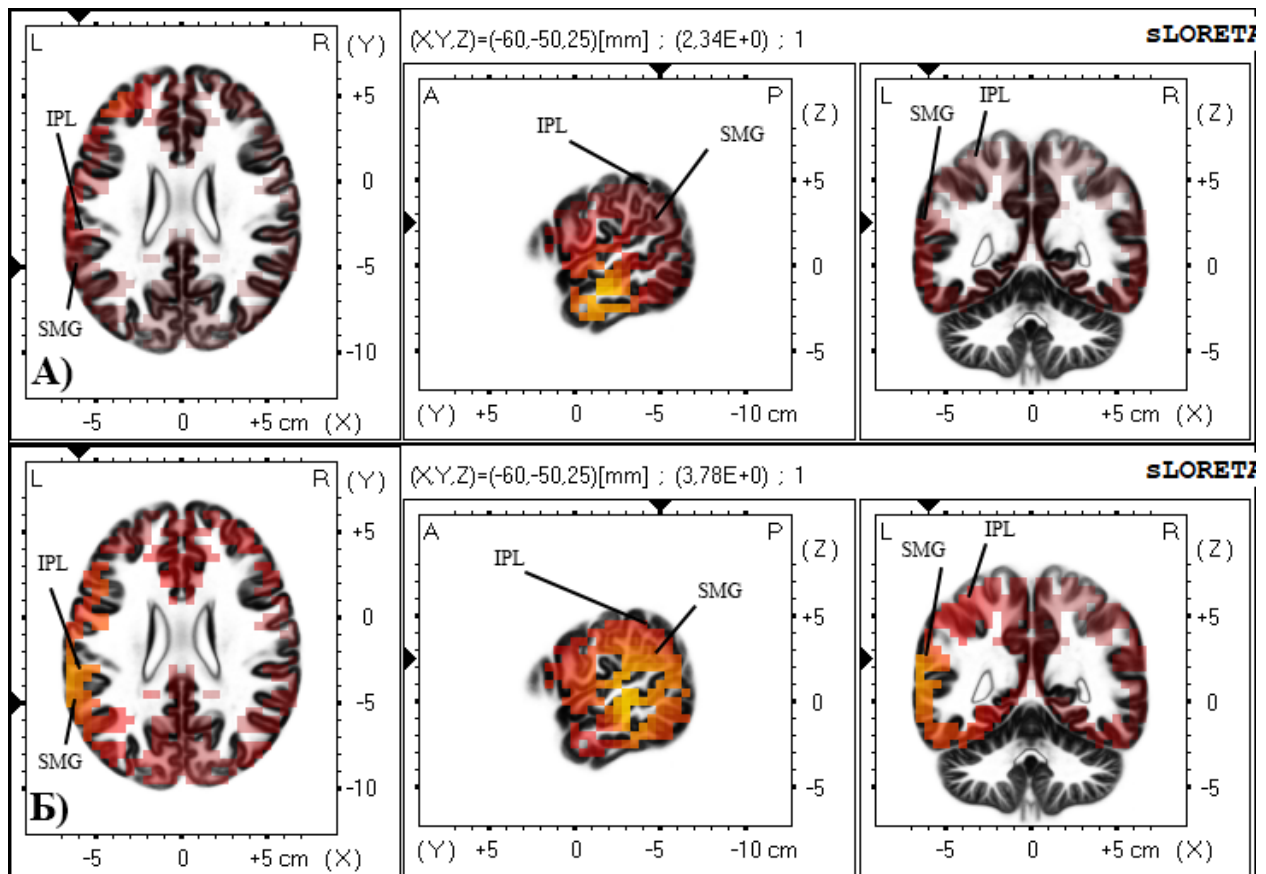


Рис. 2.3. Динаміка активності тім'яної долі при проходженні тесту РВ у групі обстежуваних, які брали участь в бойових діях (А) та контрольній (Б).

IPL – Inferior Parietal Lobule (нижня тім'яна звивина);

SMG – Supramarginal Gyrus (надкрайова звивина)

Дослідження підтверджують думку про те, що нижня тім'яна частка модулює процеси уваги зверху вниз і таким чином регулює активацію в підкіркових областях мозку. Такий мережевий ефект без фактичної зміни активації в стимульованій ділянці вимагав би, щоб ці ділянки були функціонально пов'язані [33]. У повторному дослідженні транскраніальної магнітної стимуляції було встановлено, що стимуляція дорсолатеральної префронтальної кори збільшує функціональну зв'язність в одній з дев'ятнадцяти мереж стану спокою. Ця конкретна мережа охоплювала длПФК, передню поясну кору та нижню тім'яну частку серед інших. Нижня лобова кора, нижня тім'яна частка та скроневі частки беруть активну участь у соціальному пізнанні. Дерегуляція нижньої тім'яної частки була пов'язана з депресією, а змінений зв'язок між вмПФК та нижньою тім'яною часткою і

задніми скроневими частками був виявлений як маркер ангедонії при афективних розладах [26].

Активність веретеноподібної звивини (40 зона за Бродманном) суттєво відрізнялася між дослідною та контрольною групами під час тесту ПСМР. У дослідної групи, що має бойовий досвід, активність лівої частини цієї області мозку була мінімальною (Рис. 2.4А), тоді як у контрольної групи вона була значно вищою (Рис. 2.4Б). Ці результати мають важливі наслідки для розуміння процесів уяви та сенсомоторних реакцій у людей з різним досвідом. Оскільки веретеноподібна звивина активувалась сильніше в контрольній групі під час тесту на просту сенсомоторну реакцію, можна припустити, що процеси уяви в цій групі були задіяні частіше, ніж у групі з бойовим досвідом. Це може вказувати на те, що люди з бойовим досвідом можуть мати інші механізми впорядкування думок або переробки інформації, що забезпечують більш ефективне використання когнітивних ресурсів.

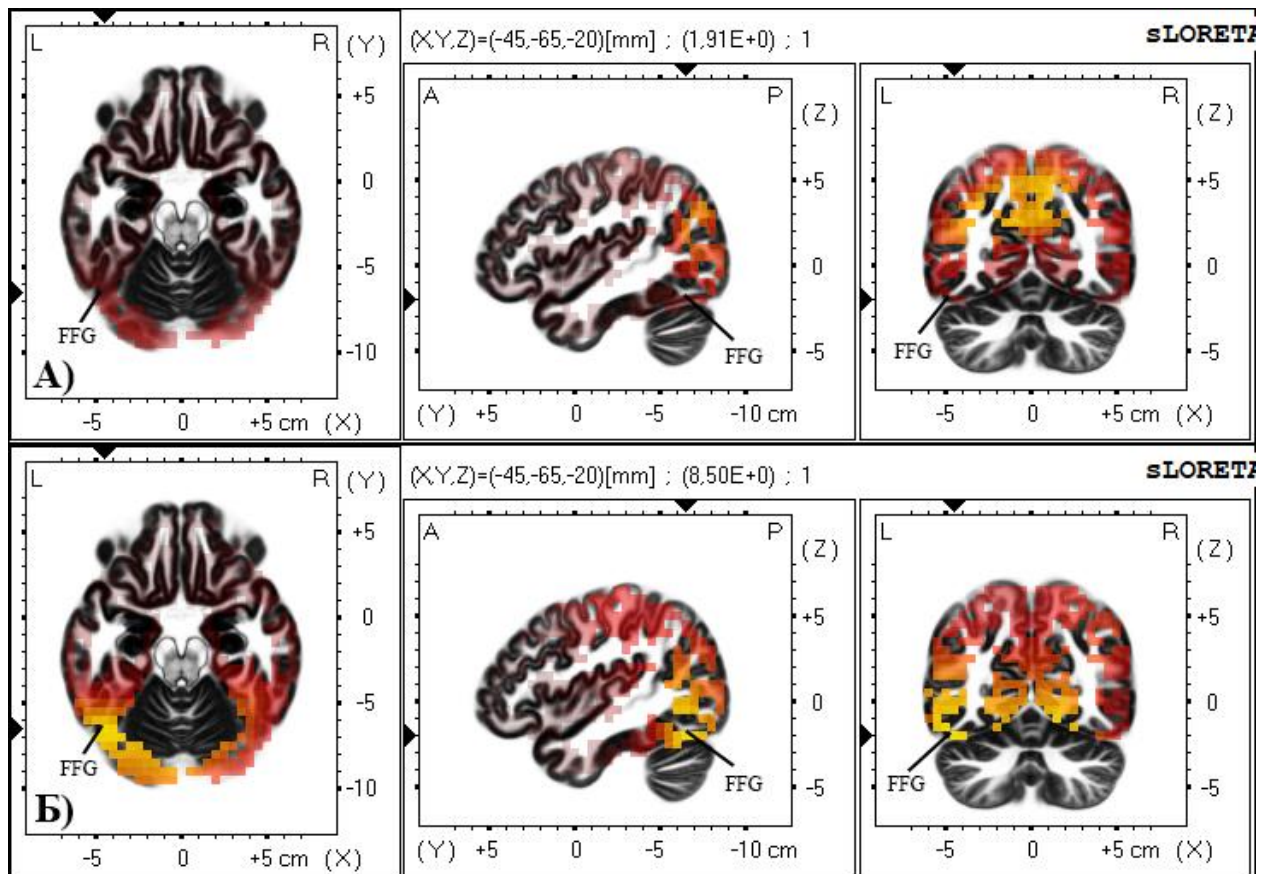


Рис. 2.4. Динаміка активності веретеноподібної звивини при проходженні тесту ПСМР у групі обстежуваних, які брали участь в бойових діях (А) та контрольній (Б).

FFG – Fusiform Gyus (веретеноподібна звивина)

Веретеноподібна звивина, що є активнішою у людей з низьким рівнем негативних проявів стресових розладів, таких як сором, почуття провини або гнів, може відігравати важливу роль у регуляції емоційних процесів [105]. Низька активність цієї області мозку у групі з бойовим досвідом може свідчити про підвищений рівень стресу, негативних емоцій або погіршення сенсомоторних функцій. Крім того, відзначено зниження рівня утворення нових нейрональних зв'язків у веретеноподібній звивині при депресивних станах. Це може вказувати на зв'язок між активністю веретеноподібної звивини та психічним здоров'ям. Втрата нейропластичності може бути однією з причин погіршення когнітивних функцій та емоційного благополуччя при депресивних станах і стресових розладах [15].

Під час проведення тесту на просту сенсомоторну реакцію було виявлено, що активність передклинку (7 зона за Бродманном) значно вища у дослідній групі (Рис. 2.5А), яка включала осіб з бойовим досвідом, ніж у контрольній (Рис. 2.5Б). Варто відзначити, що в обох групах - як дослідній, так і контрольній - активність цієї структури була вищою в правій півкулі. Під час реакції вибору значної активності в передклинку не спостерігалось в обох групах. Замість активності передклинку, інші області мозку, такі як префронтальна кора, можуть бути відповідальними за опрацювання інформації та прийняття рішень у більш складних завданнях, які потребують реакції вибору.

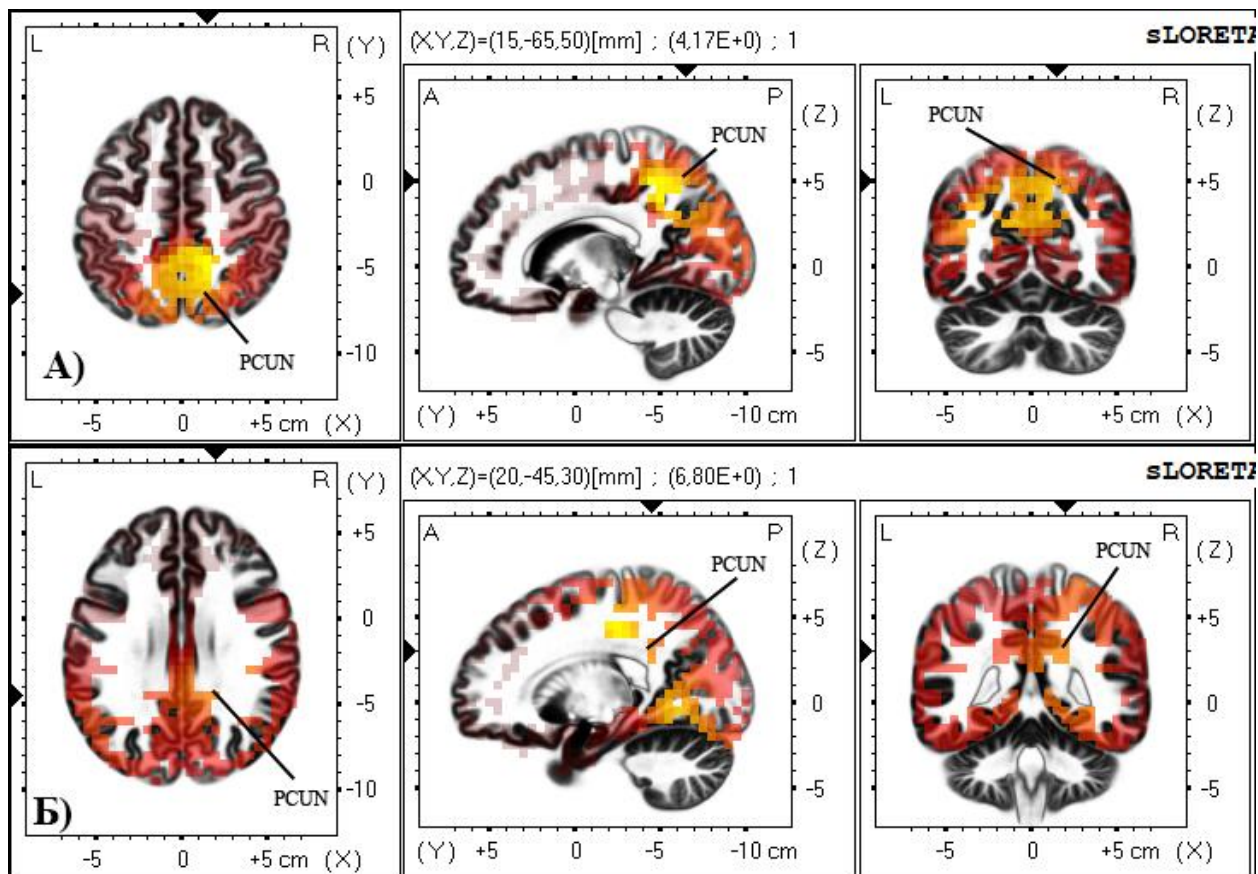


Рис. 2.5. Динаміка активності передклинку при проходженні тесту ПСМР у групі обстежуваних, які брали участь в бойових діях (А) та контрольній (Б).

PCUN – Precuneus (передклин);

Передклин бере участь у процесах візуальних образів під час епізодичного відновлення пам'яті та самореферентної обробки. Нещодавні дослідження вказують на те, що ПТСР пов'язаний з підвищеною активацією

передклину під час парадигм провокації симптомів. У стані спокою, в той час як зниження зв'язку між передклином і іншими регіонами, включаючи задню поясну кору і вестибулярні ядра, було зареєстровано для інших регіонів, було виявлено збільшення зв'язку передклина з мигдалиною. Збільшення зв'язку між мигдалиною і передклином може впливати на автобіографічний пошук травматичних спогадів, оскільки ПТСР характеризується повторним переживанням травматичних спогадів, які виникають з мережі, що включає передклин [115]. Однак вважається, що емоційно інтенсивний компонент травматичних спогадів зумовлений збудженням симпатичних ланцюгів, яке значною мірою координується активацією мигдалини [91]. Ця спільна активація передклину та мигдалеподібного тіла під час згадування травми може пояснити їх підвищену зв'язність у стані спокою. З іншого боку, зниження зв'язку між передклином і регіонами дефолтної мережі (медіальна префронтальна, пульвінарна, задня поясна кора) підтримує дисфункцію дефолтної мережі і порушення в обробці самореференції, які характерні для ПТСР. Дефолтна мережа – це мережа внутрішньої зв'язності, що не залежить від завдання, яка активується під час внутрішнього пізнання, самореферентної обробки та автобіографічної пам'яті. Важливо, що нейрональні мережі функціонують протилежно одна одній, тобто залучення однієї мережі призводить до пригнічення інших [98].

3.2.4. Сконева частка

У результаті проведення тесту на просту сенсомоторну реакцію було виявлено високий рівень активності лівих середньої та верхньої скроневої звивин (39 зона за Бродманном) у обох дослідних групах - як у групі з бойовим досвідом (Рис. 2.6А), так і у контрольній групі (Рис. 2.6Б). Це може свідчити про важливість цих областей мозку для опрацювання сенсорної інформації та формування відповідних реакцій на зовнішні подразники. Середня та верхня

скроневі звивини відіграють важливі ролі в ряді когнітивних процесів, таких як мова, слухова обробка, пам'ять та соціальне сприйняття. Однак, у контрольній групі, що включала осіб без бойового досвіду, було помічено, що ліва нижня скронева звивина проявила більшу активність порівняно з дослідною групою.

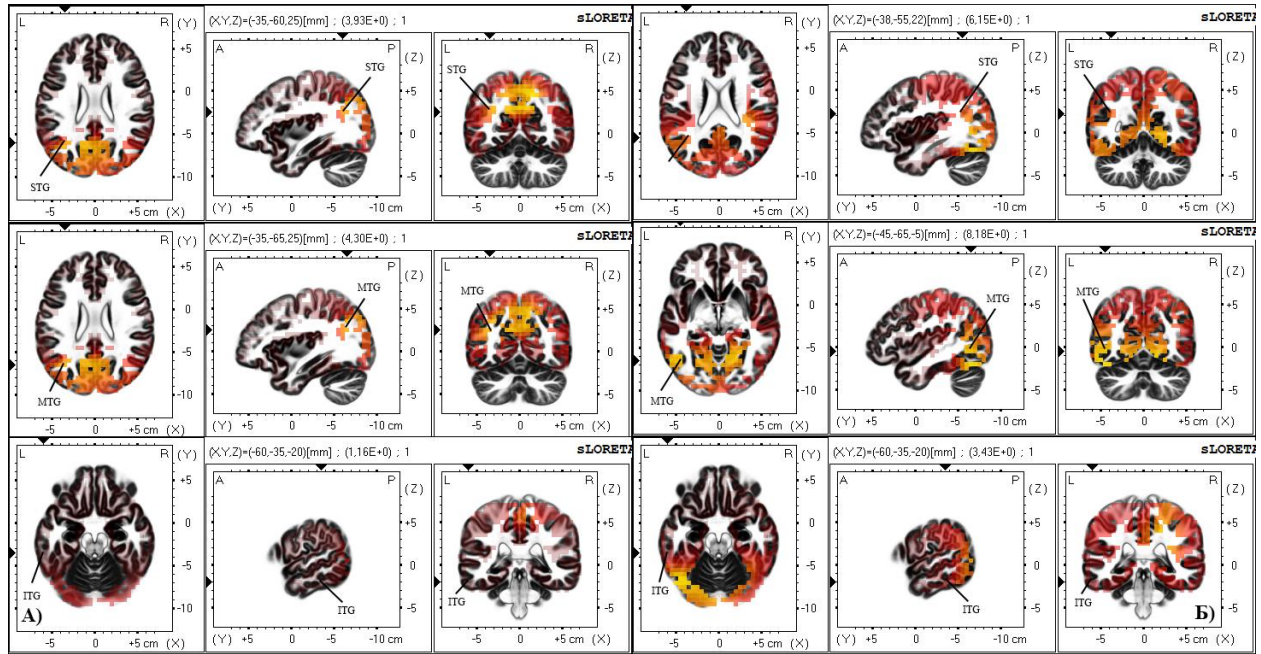


Рис. 2.6. Динаміка активності скроневої частки при проходженні тесту ПСМР у групі обстежуваних, які брали участь в бойових діях (А) та контрольній (Б).

STG – Superior Temporal Gyrus (верхня скронева звивина);

MTG – Middle Temporal Gyrus (середня скронева звивина);

ITG – Inferior Temporal Gyrus (нижня скронева звивина).

Під час тестування на реакцію вибору, яке проводилося серед двох груп учасників - тих, хто має бойовий досвід (Рис. 2.7А), та тих, хто не має такого досвіду (Рис.2.7Б), спостерігалися деякі схожості в активності мозкових структур. У цьому контексті, в обох групах було відзначено велику активність у нижній 20, 21 зони за Бродманном у дослідної групи та 20, 37 у контрольній), середній (21 зона за Бродманном у дослідної групи та 21, 22 у контрольній), верхній (21, 22, 42 зони за Бродманном у дослідній групі та 21, 22, 41, 42 у контрольній) та поперековій (42 зона за Бродманном дослідній групі та 41, 42

у контрольній) скроневих звивинах обох півкуль мозку, з певним збільшенням в сторону лівої півкулі.

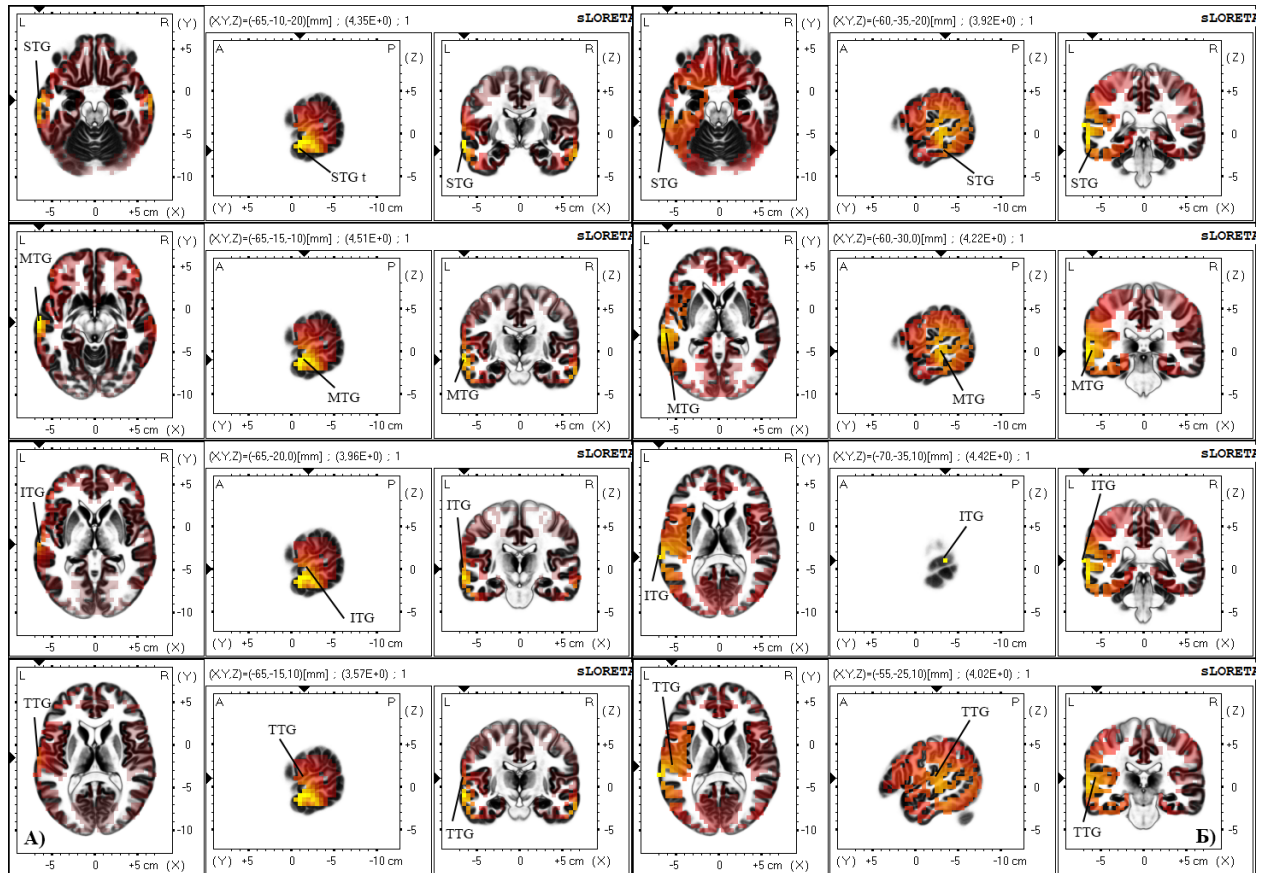


Рис. 2.7. Динаміка активності скроневої частки при проходженні тесту РВ у групі обстежуваних, які брали участь в бойових діях (А) та контрольній (Б).

STG – Superior Temporal Gyrus (верхня скронева звивина);

MTG – Middle Temporal Gyrus (середня скронева звивина);

ITG – Inferior Temporal Gyrus (нижня скронева звивина);

TTG – Transverse Temporal Gyrus (поперекова скронева звивина).

ПТСР пов'язують зі зниженням нейронної активності в скроневих областях. Середня потилична звивина є частиною первинної зорової кори, де зорова інформація обробляється в першу чергу. Нижня скронева звивина і веретеноподібна звивина утворюють вторинні зорові ділянки, де відбувається подальша обробка інформації соціально та емоційно релевантного змісту [22]. Цікаво, що нейронна активність як у первинній, так і у вторинній зоровій корі у відповідь на стимул пов'язана з кількістю ресурсів уваги, виділених на стимул, та емоційною реакцією, яку він викликає. Обсяг уваги звужується зі

збільшенням ознак негативного настрою і депресивних симптомів. Це може пояснити, чому візуальне кодування було відповідно слабшим у групі, що зазнала впливу хронічного стресу [53].

3.2.5. Потилична частка

Середня потилична звивина відіграє важливу роль у візуальній обробці, просторовому уявленні та інтеграції сенсорної інформації. Під час проходження тесту реакція вибору жодна структура не проявила значної активності. Різниця в активності під час виконання простої сенсомоторної реакції лівої середньої потиличної звивини (19, 37 зони за Бродманном) та язикової звивини (18, 19 зони за Бродманном) між контрольною групою (Рис. 2.8Б) та групою з бойовим досвідом (Рис. 2.8А) може вказувати на відмінності в їхніх когнітивних та емоційних процесах. Існує дослідження, яке визначило, що ПТСР зменшує об'єм сірої речовини потиличної частки [16]. Варто зазначити, що існують дослідження, які виявили зв'язок між симптомами посттравматичного стресового розладу та скороченням об'єму сірої речовини у лівій язиковій звивині. У солдатів із ПТСР відзначалося зменшення об'єму лівої язикової звивини порівняно з солдатами без ПТСР. Більше того, зменшення об'єму сірої речовини в язиковій звивині було пов'язане з дисоціацією як однією з основних ознак реактивного способу справляння. Висока активність лівої середньої потиличної звивини та лівої та правої язикової звивини у контрольній групі може свідчити про більш активне використання візуальної уяви та просторового мислення під час виконання завдання. Низька активність цих структур у групі з військовим досвідом може свідчити про зниження когнітивної гнучкості та здатності до адаптації до нових вимог та стресових ситуацій. Це може також відображати наслідки тривалого стресу та бойового досвіду на мозкові механізми, які підтримують когнітивні функції та емоційну регуляцію.

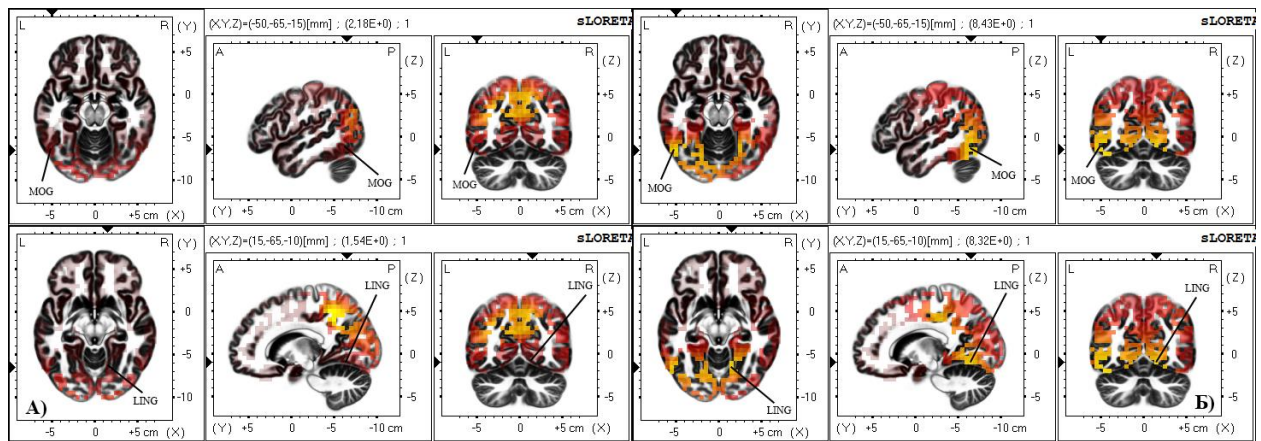


Рис. 2.8. Динаміка активності потиличної доли при проходженні тесту ПСМР у групі обстежуваних, які брали участь в бойових діях (А) та контрольній (Б).

MOG – Middle Occipital Gyrus (середня потилична звивина);

LING – Lingual Gyrus (язикова звивина).

3.2.6. Заключення

Згідно з дослідженнями [16], найбільш уразливими до стресу, пов'язаного з участю в бойових діях, є мозкові області, відповідальні за когнітивні функції, пам'ять, планування, рішення задач та гнучкість мислення. Ці зміни можуть відобразитися у зменшенні активності різних областей мозку, зокрема зменшенні об'єму сірої речовини в лівій язиковій звивині та потиличній частці. Наслідки впливу бойових дій на психофізіологічний стан можуть мати тривалі наслідки, які сягають далеко за межі непосредньої участі в бойових діях. Це може включати зниження адаптивності, проблеми з пам'яттю, плануванням та гнучкістю мислення, а також емоційні та поведінкові наслідки. Стресові реакції, що виникають під час бойових дій, можуть перетворитися на тривалі стани, такі як посттравматичний стресовий розлад, депресія, тривожність та інші психічні розлади.

Хронічний стрес істотно негативно впливає на такі структури як поясна кора, передклин та медіальна префронтальна кора, що становлять основу

дефолтної мережі – однієї з найбільш надійно вивчених нейрональних мереж. На відміну від більшості інших мереж, дефолтна мережа демонструє відносну гіпоактивність під час когнітивних завдань і завдань, керованих стимулом, і найбільш активний у спокої. Дійсно, вважається, що деякі з основних її функцій включають самореферентне мислення (наприклад, епізодична пам'ять, автобіографічна пам'ять, соціальні когнітивні процеси) та інші інтроспективні процеси — дії, які переважно відбуваються в стані спокою [98]. Структурно ця мережа складається з основних областей задньої поясної кори, вентромедіальної префронтальної кори і середньої скроневої частки. Хоча виконавчі мережі є функціонально пов'язаними об'єктами за визначенням, структури дефолтної мережі, здається, додатково демонструють сильні структурні взаємозв'язки, підкреслюючи еволюційну важливість цієї мережі. Враховуючи відомі прояви інтрузивних симптомів, дисоціації та уникнення при посттравматичному стресовому розладі, можливо, що дисфункція основних структур дефолтної мережі або функціональний чи структурний розрив зв'язків між цими структурами може віддзеркалювати ці поведінкові зміни.

Також була помітна негативна роль хронічного стресу на передню поясну кору та острівцеву, які є складовими мережі виявлення значущості [25]. Здібність оперативно концентрувати увагу та активувати гомеостатичні механізми і пов'язані моторні функції в очікуванні небезпеки відіграє критичну роль в умовах бойових дій. Ці функції регулюються, принаймні частково, мережею виявлення значущості, яка перш за все відповідає за верховий процес обробки, що включає інтеграцію сенсорної інформації для формування поведінки або пізнання. Ця мережа обробляє функції уваги, очікування або "тривоги" для підтримки стану підвищеної уважності щодо виявлення та інтеграції емоційних і сенсорних функцій в контексті загрозливих стимулів. Мережа виявлення значущості також включає розпізнавання та обробку фізіологічної важливості подій між переднім і заднім острівцем. Ця структура у співпраці з передньою поясною корою відповідає за

"суб'єктивну інтенсивність" у когнітивній та емоційній сферах, а також за підтримання гомеостазу. Деякі симптоми ПТСР (наприклад, збільшена пильність, роздратованість, агресія) часто відображають спотворення у сприйнятті соціального світу, які, можливо, виникають через дисфункцію мозкових мереж, що становлять мережу виявлення значущості.

Мережа виявлення значущості сприяє перемиканню між дефолтною мережею та центральною виконавчою мережею [25], а також взаємодії між переднім і заднім інсулярним кортексом для визначення фізіологічної важливості подій. Дефолтна мережа активізується у людей, коли вони спокійні та не зайняті цілеспрямованим мисленням, на відміну від людей, що виконують завдання, пов'язані з керованим досвідом, яке регулюється позитивною мережею завдань. Дефолтна мережа негативно корелює з мережею цілеспрямованої активності, що включає дорсолатеральний префронтальний кортекс та відіграє ключову роль у цілеспрямованій діяльності. Ці дві мережі взаємодіють "антагоністично", дозволяючи людям перемикатися між двома різними способами обробки інформації. У людей з ПТСР спостерігається гіперактивна "система контролю дій", яка надто сприймає загрози. У ПТСР нейронні кільця, пов'язані з упередженням до загрозливих стимулів та збільшеною уважністю, можуть виникнути через неправильну обробку аферентних стимулів, яка відбувається автоматично через перерозподіл уваги на важливі сенсорні стимули без упереджених ідей або очікувань. Зміни в мережі виявлення значущості, відіграють роль у нейробіології ПТСР.

Центральна виконавча мережа активна під час когнітивно складних завдань, цілеспрямованої поведінки та когнітивного контролю емоцій, і зосереджена навколо дорсолатеральної префронтальної кори, охоплюючи середню лобову звивину, передклин і частини кори головного мозку премоторної кори [52]. Її порушення може сприяти дефіциту когнітивних функцій і пам'яті, а також втраті емоційного контролю еферентних стимулів, що спостерігається при ПТСР. Хоча її роль залишається загалом недостатньо

дослідженою при ПТСР, існують докази слабшого функціонального зв'язку в межах цієї мережи. Зниження зв'язку між премоторною корою і середньою лобовою звивиною було пов'язано зі збільшенням впливу травми, тоді як зниження зв'язку між премоторною корою і тім'яною корою та середньою лобовою звивиною пов'язано зі збільшенням вираженості симптомів ПТСР.

Наслідки впливу бойових дій на психофізіологічний стан можуть мати тривалі наслідки, які сягають далеко за межі непосредньої участі в бойових діях. Це може включати зниження адаптивності, пр облеми з пам'яттю, плануванням та гнучкістю мислення, а також емоційні та поведінкові наслідки. Стресові реакції, що виникають під час бойових дій, можуть перетворитися на тривалі стани, такі як посттравматичний стресовий розлад, депресія, тривожність та інші психічні розлади. Важливо розглядати психотерапевтичні та медикаментозні підходи до лікування таких військовослужбовців, а також розвивати стратегії з підтримки психічного здоров'я військових. Це може включати програми підготовки до стресових ситуацій, розвиток стрес-стійких технік, підтримка психічної резиліентності та адаптації до посттравматичних переживань. Наголос на ранньому виявленні симптомів ПТСР та інших психічних розладів, які можуть виникнути в результаті участі у бойових діях, також є важливим. Це дозволяє проводити своєчасне лікування та реабілітацію, сприяючи швидшому відновленню та адаптації особи до повсякденного життя.

Участь у бойових діях може викликати зміни в різних областях мозку, таких як лобова, тім'яна, скронева та потилична частини. Наукові дослідження показали, що у бійців, які брали участь у бойових діях, спостерігаються нейродегенеративні процеси, порівняно з контрольною групою без такого досвіду. Ці процеси можуть корелювати з послабленням активності відповідних структур мозку під час тестів на реакцію вибору та просту сенсомоторну реакцію.

Окрім того, хронічний стрес та підвищення глюкокортикоїдів можуть викликати структурні зміни в мозкових областях, зокрема в префронтальній

корі та гіпокампі. Це може проявлятися у формі вкорочення дендритів, втрати відростків, атрофії нейронів та пригнічення нейрогенезу, що може призводити до порушень когнітивних функцій.

Механізми передачі сигналів стресу можуть також призводити до втрати дендритних шипів. Сигнальні події стресу можуть бути посилені в дендритних шипах ПФК через посилення цАМФ внутрішнього вивільнення кальцію.

Таким чином, можна зробити висновок, що участь в бойових діях може мати серйозний вплив на психофізіологічний стан людини. Цей вплив проявляється у формі нейродегенеративних процесів, які можуть призводити до порушень когнітивних функцій, пам'яті та емоційного контролю. Крім того, хронічний стрес може викликати структурні зміни в мозкових областях, що може погіршувати функціонування мережі виявлення значущості та центральної виконавчої мережі.

Також важливо зазначити, що наслідки від стресу можуть бути індивідуальними і залежати від багатьох факторів, таких як тривалість та інтенсивність стресу, індивідуальні характеристики та попередній досвід особи. Тому важливо досліджувати вплив стресу на психофізіологічний стан та функціонування організму індивідуально.

Загалом, наукові дослідження підтверджують вплив стресу на різні структури та функції мозку та інші системи організму, що може призводити до різних негативних наслідків для здоров'я людини. Тому важливо виявляти та попереджувати виникнення стресу, а також забезпечувати ефективну підтримку після стресових ситуацій.

Для того, щоб зменшити негативний вплив участі в бойових діях на психофізіологічний стан, необхідно забезпечувати адекватну підтримку та допомогу бійцям в період після виконання завдань. Також важливо розробляти та впроваджувати програми підготовки до військової служби, що враховують можливі негативні наслідки участі в бойових діях. Для цього можуть використовуватись методи релаксації та медитації, які допоможуть знизити рівень стресу та поліпшити психічний стан.

Крім того, важливо проводити дослідження, які допоможуть зрозуміти механізми впливу участі в бойових діях на психофізіологічний стан бійців. Це може сприяти розробці більш ефективних програм підтримки та реабілітації військовослужбовців після повернення з військової місії.

Отже, враховуючи отримані результати та аналізовані наукові джерела, можна зробити висновок про суттєвий вплив участі у бойових діях на психофізіологічний стан особи. Зрозуміння цих процесів та механізмів впливу стресу на мозок може допомогти у розробці ефективних стратегій підтримки психічного здоров'я військових та їх подальшої реабілітації.

ВИСНОВКИ

Вивчення впливу бойових дій на людський організм є важливою та актуальною темою в науковому світі. Підсумовуючи результати досліджень та аналізуючи наукові джерела, стає очевидним, що участь у бойових діях є сильним стресором, який впливає на загальний психофізіологічний стан людини.

1. Встановлено, що в учасників бойових дій швидкість як простої, так і реакції виборну є достовірно нижчою, ніж у обстежуваних контрольної групи., що може вказувати на нейродегенеративні процеси, викликані бойовим стресом, які здатні зберігатися тривалий час після завершення участі в бойових діях.

2. Виявлено, що в учасників бойових дій достовірно нижчими є такі інтегральні показники як сила нервової системи та функціональний рівень системи, що говорить про загальну перебудову роботи мозку після перенесеного стресового впливу бойових умов.

3. Аналіз електричної мозку із застосуванням LORETA показав закономірні зміни у функціонуванні центральних структур кори головного мозку, включаючи поясну звину, острівець, тім'яну звивину, надкрайову звивину, веретеноподібну звивину, передклин, скроневу звивину, потиличну звивину та язикову звивину, які визначають біологічне значення подразників та беруть участь в забезпеченні системних емоційних реакцій.

4. Проведені дослідження вказують на необхідність проведення в учасників бойових дій комплексу реабілітаційних заходів для покращення загального функціонального стану не лише соматичного, а й ментального здоров'я.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. A.V. Ermakov. (2020). Proceedings of the First International Volga Region Conference on Economics, Humanities and Sports (FICEHS 2019). *Atlantis Press*, pp. 772-774
2. Abidin, I., Yargiçoglu, P., Agar, A., Gümüslü, S., Aydın, S., Oztürk, O. and Sahin, E. (2004). The effect of chronic restraint stress on spatial learning and memory: relation to oxidant stress. *The International journal of neuroscience*, 114(5), pp. 683–699.
3. Adam EK, Kumari M (2009) Assessing salivary cortisol in large-scale, epidemiological research. *Psychoneuroendocrinology* 34, pp. 1423-1436.
4. Aguiló, S., García, E., Arza, A., Garzón-Rey, J. M. and Aguiló, J. (2018). Evaluation of chronic stress indicators in geriatric and oncologic caregivers: a cross-sectional study. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 21(1), pp. 36–42.
5. Alizamini, M. M., Fattahi, M., Sayehmiri, F., Haghparast, A. and Liang, J. (2022). Regulatory Role of PFC Corticotropin-Releasing Factor System in Stress-Associated Depression Disorders: A Systematic Review. *Cellular and molecular neurobiology*, [online]. Available at: <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01289-2>
6. An Introduction to the Life and Work of John Hughlings Jackson: Introduction. (2007). *Medical History. Supplement*, (26), pp. 3–34.
7. Arnsten A. F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(6), pp. 410–422.
8. Arnsten, A. F. and Goldman-Rakic, P. S. (1998). Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys: evidence for a hyperdopaminergic mechanism. *Archives of general psychiatry*, 55(4), pp. 362–368.
9. Arnsten, A. F., Berridge, C. and Segal, D. S. (1985). Stress produces opioid-like effects on investigatory behavior. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 22(5), pp. 803–809.

10. Barsegyan, A., Mackenzie, S. M., Kurose, B. D., McGaugh, J. L. and Roozendaal, B. (2010). Glucocorticoids in the prefrontal cortex enhance memory consolidation and impair working memory by a common neural mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(38), pp. 16655–16660.
11. Berr C. (2000). Cognitive impairment and oxidative stress in the elderly: results of epidemiological studies. *BioFactors (Oxford, England)*, 13(1-4), pp. 205–209.
12. Brosschot, J. F., Verkuil, B. and Thayer, J. F. (2017). Exposed to events that never happen: Generalized unsafety, the default stress response, and prolonged autonomic activity. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 74(Pt B), pp. 287–296.
13. Carlsson, E., Frostell, A., Ludvigsson, J. and Faresjö, M. (2014). Psychological stress in children may alter the immune response. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 192(5), pp. 2071–2081.
14. Chaudieu, I., Beluche, I., Norton, J., Boulenger, J. P., Ritchie, K. and Ancelin, M. L. (2008). Abnormal reactions to environmental stress in elderly persons with anxiety disorders: evidence from a population study of diurnal cortisol changes. *Journal of affective disorders*, 106(3), pp. 307–313.
15. Chen, C., Liu, Z., Zuo, J., Xi, C., Long, Y., Li, M. D., Ouyang, X. and Yang, J. (2021). Decreased Cortical Folding of the Fusiform Gyrus and Its Hypoconnectivity with Sensorimotor Areas in Major Depressive Disorder. *Journal of affective disorders*, 295, pp. 657–664.
16. Chen, H. J., Qi, R., Ke, J., Qiu, J., Xu, Q., Zhong, Y., Lu, G. M. and Chen, F. (2022). Evaluation of gray matter reduction in patients with typhoon-related posttraumatic stress disorder using causal network analysis of structural MRI. *Psychological medicine*, 52(8), pp. 1481–1490.
17. Chen, H. J., Zhang, L., Ke, J., Qi, R., Xu, Q., Zhong, Y., Pan, M., Li, J., Lu, G. M. and Chen, F. (2019). Altered resting-state dorsal anterior cingulate

- cortex functional connectivity in patients with post-traumatic stress disorder. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 53(1), pp. 68–79.
18. Conrad, C. D., McLaughlin, K. J., Harman, J. S., Foltz, C., Wiczorek, L., Lightner, E. and Wright, R. L. (2007). Chronic glucocorticoids increase hippocampal vulnerability to neurotoxicity under conditions that produce CA3 dendritic retraction but fail to impair spatial recognition memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(31), pp. 8278–8285.
 19. Danhof-Pont, M. B., van Veen, T. and Zitman, F. G. (2011). Biomarkers in burnout: a systematic review. *Journal of psychosomatic research*, 70(6), pp. 505–524.
 20. Demougeot, C., Garnier, P., Mossiat, C., Bertrand, N., Giroud, M., Beley, A. and Marie, C. (2001). N-Acetylaspartate, a marker of both cellular dysfunction and neuronal loss: its relevance to studies of acute brain injury. *Journal of neurochemistry*, 77(2), pp. 408–415.
 21. Deng, Y., Li, W. and Zhang, B. (2023). Functional Activity in the Effect of Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Patients with Depression: A Meta-Analysis. *Journal of personalized medicine*, 13(3), p. 405.
 22. Drevets W. C. (1998). Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annual review of medicine*, 49, pp. 341–361.
 23. Dumas T. C. (2005). Developmental regulation of cognitive abilities: modified composition of a molecular switch turns on associative learning. *Progress in neurobiology*, 76(3), pp. 189–211.
 24. Ennis, G. E., An, Y., Resnick, S. M., Ferrucci, L., O'Brien, R. J. and Moffat, S. D. (2017). Long-term cortisol measures predict Alzheimer disease risk. *Neurology*, 88(4), pp. 371–378.
 25. Evans, T. C., DeGutis, J., Rothlein, D., Jagger-Rickels, A., Yamashita, A., Fortier, C. B., Fonda, J. R., Milberg, W., McGlinchey, R. and Esterman, M. (2021). Punishment and reward normalize error-related cognitive control in PTSD by modulating salience network activation and connectivity. *Cortex*;

- a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 145, pp. 295–314.
26. Exley, S. L. and Oberman, L. M. (2022). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Depression, Post-Traumatic Stress Disorder, and Suicidal Ideation in Military Populations: A Scholarly Review. *Military medicine*, 187(1-2), pp. e65–e69.
27. Fagundes, C. P. and Way, B. (2014). Early-life stress and adult inflammation. *Current Directions in Psychological Science*, 23(4), pp. 277-283.
28. Fermin, A. S. R., Friston, K. and Yamawaki, S. (2022). An insula hierarchical network architecture for active interoceptive inference. *Royal Society open science*, 9(6), pp. 220226.
29. Fitzgerald, J. M., DiGangi, J. A. and Phan, K. L. (2018). Functional Neuroanatomy of Emotion and Its Regulation in PTSD. *Harvard review of psychiatry*, 26(3), pp. 116–128.
30. Fuster, J. (2015). *The prefrontal cortex*. Academic press.
31. Garcia-Banda, G., Chellew, K., Fornes, J., Perez, G., Servera, M. and Evans, P. (2014). Neuroticism and cortisol: pinning down an expected effect. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 91(2), pp. 132–138.
32. Goldman-Rakic P. S. (2002). The "psychic cell" of Ramón y Cajal. *Progress in brain research*, 136, pp. 427–434.
33. Goodman, A. M., Wheelock, M. D., Harnett, N. G., Davis, E. S., Mrug, S., Deshpande, G. and Knight, D. C. (2022). Stress-Induced Changes in Effective Connectivity During Regulation of the Emotional Response to Threat. *Brain connectivity*, 12(7), pp. 629–638.
34. Gould, E., McEwen, B. S., Tanapat, P., Galea, L. A. and Fuchs, E. (1997). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *The Journal of*

- neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(7), pp. 2492–2498.
35. Green, K. N., Billings, L. M., Roozendaal, B., McGaugh, J. L. and LaFerla, F. M. (2006). Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(35), pp. 9047–9056.
36. Gsell, W., Conrad, R., Hickethier, M., Sofic, E., Frölich, L., Wichart, I., Jellinger, K., Moll, G., Ransmayr, G. and Beckmann, H. (1995). Decreased catalase activity but unchanged superoxide dismutase activity in brains of patients with dementia of Alzheimer type. *Journal of neurochemistry*, 64(3), pp. 1216–1223.
37. Guo, M., Chen, F., Guo, J. C., Lu, C. Z., Jiang, X. L., Liu, T., Li, M. and Song, W. (2012). Study of the hippocampus and the anterior cingulate gyrus by proton MR spectroscopy in patients with post-traumatic stress disorder. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 5(2), pp. 162–164.
38. Harris-White, M. E., Chu, T., Miller, S. A., Simmons, M., Teter, B., Nash, D., Cole, G. M. and Frautschy, S. A. (2001). Estrogen (E2) and glucocorticoid (Gc) effects on microglia and A beta clearance in vitro and in vivo. *Neurochemistry international*, 39(5-6), pp. 435–448.
39. Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J. and Myers, B. (2016). Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Comprehensive Physiology*, 6(2), pp. 603–621.
40. Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R., Visser, P. J., Amyloid Biomarker Study Group, Aalten, P., Aarsland, D., Alcolea, D., Alexander, M., Almdahl, I. S., Arnold, S. E., Baldeiras, I., Barthel, H., van Berckel, B. N., Bibeau, K., Blennow, K., Brooks, D. J. and Zetterberg, H. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA*, 313(19), pp. 1924–1938.

41. Johansson, G. G., Karonen, S. L. and Laakso, M. L. (1983). Reversal of an elevated plasma level of prolactin during prolonged psychological stress. *Acta physiologica Scandinavica*, 119(4), pp. 463–464.
42. Juruena, M. F., Erer, F., Cleare, A. J. and Young, A. H. (2020). The Role of Early Life Stress in HPA Axis and Anxiety. *Advances in experimental medicine and biology*, 1191, pp. 141–153.
43. Justice N. J. (2018). The relationship between stress and Alzheimer's disease. *Neurobiology of stress*, 8, pp. 127–133.
44. Kamat, P. K., Kalani, A., Rai, S., Swarnkar, S., Tota, S., Nath, C. and Tyagi, N. (2016). Mechanism of Oxidative Stress and Synapse Dysfunction in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Understanding the Therapeutics Strategies. *Molecular neurobiology*, 53(1), pp. 648–661.
45. Kato, H., Nakagawara, J., Hachisuka, K., Hatazawa, J., Ikoma, K., Suehiro, E., Iida, H., Ogasawara, K., Iizuka, O., Ishiai, S., Ichikawa, T., Nariai, T., Okazaki, T., Shiga, T. and Mori, E. (2022). Impaired neuronal integrity in traumatic brain injury detected by ¹²³I-iomazenil single photon emission computed tomography and MRI. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 42(12), pp. 2245–2254.
46. Kaul, D., Smith, C. C., Stevens, J., Fröhlich, A. S., Binder, E. B., Mechawar, N., Schwab, S. G. and Matosin, N. (2020). Severe childhood and adulthood stress associates with neocortical layer-specific reductions of mature spines in psychiatric disorders. *Neurobiology of stress*, 13, p. 100270.
47. Kauser, H., Sahu, S. and Panjwani, U. (2016). Guanfacine promotes neuronal survival in medial prefrontal cortex under hypobaric hypoxia. *Brain research*, 1636, pp. 152–160.
48. Kauser, H., Sahu, S., Kumar, S. and Panjwani, U. (2013). Guanfacine is an effective countermeasure for hypobaric hypoxia-induced cognitive decline. *Neuroscience*, 254, pp. 110–119.

49. Kecojevic, A., Basch, C. H., Sullivan, M. and Davi, N. K. (2020). The impact of the COVID-19 epidemic on mental health of undergraduate students in New Jersey, cross-sectional study. *PloS one*, 15(9), pp. e0239696.
50. Kim, E. J. and Kim, J. J. (2019). Amygdala, Medial Prefrontal Cortex and Glucocorticoid Interactions Produce Stress-Like Effects on Memory. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 13, p. 210.
51. Kobori, N., Moore, A. N. and Dash, P. K. (2015). Altered regulation of protein kinase a activity in the medial prefrontal cortex of normal and brain-injured animals actively engaged in a working memory task. *Journal of neurotrauma*, 32(2), pp. 139–148.
52. Koopowitz, S. M., Zar, H. J., Stein, D. J. and Ipser, J. C. (2023). PTSD and comorbid MDD is associated with activation of the right frontoparietal network. *Psychiatry research. Neuroimaging*, 331, p. 111630.
53. Lanius, R. A., Williamson, P. C., Densmore, M., Boksman, K., Neufeld, R. W., Gati, J. S. and Menon, R. S. (2004). The nature of traumatic memories: a 4-T FMRI functional connectivity analysis. *The American journal of psychiatry*, 161(1), pp. 36–44.
54. Lennartsson, A. K., Theorell, T., Kushnir, M. M. and Jonsdottir, I. H. (2015). Low Levels of Dehydroepiandrosterone Sulfate in Younger Burnout Patients. *PloS one*, 10(10), p. e0140054.
55. Libro, R., Bramanti, P. and Mazzon, E. (2017). Endogenous glucocorticoids: role in the etiopathogenesis of Alzheimer's disease. *Neuro endocrinology letters*, 38(1), pp. 1–12.
56. Liston, C., McEwen, B. S. and Casey, B. J. (2009). Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(3), pp. 912–917.

57. Liu R. M. (2002). Down-regulation of gamma-glutamylcysteine synthetase regulatory subunit gene expression in rat brain tissue during aging. *Journal of neuroscience research*, 68(3), pp. 344–351.
58. Lovell, M. A. and Markesbery, W. R. (2007). Oxidative DNA damage in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease. *Nucleic acids research*, 35(22), pp. 7497–7504.
59. Lovell, M. A., Ehmann, W. D., Butler, S. M. and Markesbery, W. R. (1995). Elevated thiobarbituric acid-reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in Alzheimer's disease. *Neurology*, 45(8), pp. 1594–1601.
60. Lupien SJ, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NP, Thakur M, McEwen BS, Hauger RL, Meaney MJ (1998) Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory, *Nat Neurosci* 1, pp. 69-73.
61. Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R. and Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(6), pp. 434–445.
62. Magariños, A. M. and McEwen, B. S. (1995). Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*, 69(1), pp. 89–98.
63. Maier, S. F., Amat, J., Baratta, M. V., Paul, E. and Watkins, L. R. (2006). Behavioral control, the medial prefrontal cortex, and resilience. *Dialogues in clinical neuroscience*, 8(4), pp. 397–406.
64. Marcus, D. L., Thomas, C., Rodriguez, C., Simberkoff, K., Tsai, J. S., Strafaci, J. A. and Freedman, M. L. (1998). Increased peroxidation and reduced antioxidant enzyme activity in Alzheimer's disease. *Experimental neurology*, 150(1), pp. 40–44.
65. Marin, M. F., Lord, C., Andrews, J., Juster, R. P., Sindi, S., Arseneault-Lapierre, G., Fiocco, A. J. and Lupien, S. J. (2011). Chronic stress, cognitive

- functioning and mental health. *Neurobiology of learning and memory*, 96(4), pp. 583–595.
66. Mayberg H. S. (1994). Frontal lobe dysfunction in secondary depression. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 6(4), pp. 428–442.
67. McEwen B. S. (2000). Effects of adverse experiences for brain structure and function. *Biological psychiatry*, 48(8), pp. 721–731.
68. McEwen B. S. (2001). Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933, pp. 265–277.
69. McEwen B. S. (2012). Brain on stress: how the social environment gets under the skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109 Suppl 2(Suppl 2), pp. 17180–17185.
70. Mecocci, P., MacGarvey, U. and Beal, M. F. (1994). Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 36(5), pp. 747–751.
71. Michels, N., Sioen, I., Clays, E., De Buyzere, M., Ahrens, W., Huybrechts, I., Vanaelst, B. and De Henauw, S. (2013). Children's heart rate variability as stress indicator: association with reported stress and cortisol. *Biological psychology*, 94(2), pp. 433–440.
72. Miner, L. H., Jedema, H. P., Moore, F. W., Blakely, R. D., Grace, A. A. and Sesack, S. R. (2006). Chronic stress increases the plasmalemmal distribution of the norepinephrine transporter and the coexpression of tyrosine hydroxylase in norepinephrine axons in the prefrontal cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(5), pp. 1571–1578.
73. Morrison, J. H. and Baxter, M. G. (2012). The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nature reviews. Neuroscience*, 13(4), pp. 240–250.

74. Motzkin JC, Philippi CL, Wolf RC, Baskaya MK, Koenigs M (2015) Ventromedial prefrontal cortex is critical for the regulation of amygdala activity in humans. *Biol Psychiatry* 77, pp. 276-284.
75. Nater, U. M., Skoluda, N. and Strahler, J. (2013). Biomarkers of stress in behavioural medicine. *Current opinion in psychiatry*, 26(5), pp. 440–445.
76. Nieschlag, E., Loriaux, D. L., Ruder, H. J., Zucker, I. R., Kirschner, M. A. and Lipsett, M. B. (1973). The secretion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulphate in man. *The Journal of endocrinology*, 57(1), pp. 123–134.
77. Nold, V., Sweatman, C., Karabatsiakos, A., Böck, C., Bretschneider, T., Lawless, N., Fundel-Clemens, K., Kolassa, I. T. and Allers, K. A. (2019). Activation of the kynurenine pathway and mitochondrial respiration to face allostatic load in a double-hit model of stress. *Psychoneuroendocrinology*, 107, pp. 148–159.
78. Noushad, S., Sajid, U., Ahmed, S. and Saleem, Y. (2019). Oxidative stress mediated neurodegeneration; a cellular perspective. *Int J Endors Health Sci Res*, 7, pp. 192-212.
79. Nunomura, A., Castellani, R. J., Zhu, X., Moreira, P. I., Perry, G. and Smith, M. A. (2006). Involvement of oxidative stress in Alzheimer disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 65(7), pp. 631–641.
80. o'g'li, O. D. R. . and qizi, O. O. H. . (2022). The Role and Characteristics of Individual Psychophysiology in Students' Adaptation to Mental and Physical Activity. *AMERICAN JOURNAL OF SCIENCE AND LEARNING FOR DEVELOPMENT*, 1(2), pp. 262–270.
81. Ota, K. T., Liu, R. J., Voleti, B., Maldonado-Aviles, J. G., Duric, V., Iwata, M., Duthheil, S., Duman, C., Boikess, S., Lewis, D. A., Stockmeier, C. A., DiLeone, R. J., Rex, C., Aghajanian, G. K. and Duman, R. S. (2014). REDD1 is essential for stress-induced synaptic loss and depressive behavior. *Nature medicine*, 20(5), pp. 531–535.

82. Ouanes S, Popp J (2019) High cortisol and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A review of the literature. *Front Aging Neurosci* 11, p. 43.
83. Panek, M., Jonakowski, M., Ziolo, J., Pietras, T., Wieteska, Ł., Małachowska, B., Mokros, Ł., Szemraj, J. and Kuna, P. (2017). Identification of Relationships Between Interleukin 15 mRNA and Brain-Derived Neurotrophic Factor II mRNA Levels With Formal Components of Temperament in Asthmatic Patients. *Molecular neurobiology*, 54(3), pp. 1733–1744.
84. Patel, R., McIntosh, L., McLaughlin, J., Brooke, S., Nimon, V. and Sapolsky, R. (2002). Disruptive effects of glucocorticoids on glutathione peroxidase biochemistry in hippocampal cultures. *Journal of neurochemistry*, 82(1), pp. 118–125.
85. Qin, S., Cousijn, H., Rijpkema, M., Luo, J., Franke, B., Hermans, E. J. and Fernández, G. (2012). The effect of moderate acute psychological stress on working memory-related neural activity is modulated by a genetic variation in catecholaminergic function in humans. *Frontiers in integrative neuroscience*, 6, p. 16.
86. Rasheed N. (2017). Stress-associated eating leads to obesity. *International journal of health sciences*, 11(2), pp. 1–2.
87. Raul, J. S., Cirimele, V., Ludes, B. and Kintz, P. (2004). Detection of physiological concentrations of cortisol and cortisone in human hair. *Clinical biochemistry*, 37(12), pp. 1105–1111.
88. Reim, B., Glass, D. C. and Singer, J. E. (1971). Behavioral Consequences of Exposure to Uncontrollable and Unpredictable Noise 1. *Journal of Applied Social Psychology*, 1(1), pp. 44-56.
89. Robbins T. W. (1996). Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 351(1346), pp. 1463–1471.

90. Roozendaal, B., Nguyen, B. T., Power, A. E. and McGaugh, J. L. (1999). Basolateral amygdala noradrenergic influence enables enhancement of memory consolidation induced by hippocampal glucocorticoid receptor activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(20), pp. 11642–11647.
91. Rousseau, P. F., Malbos, E., Verger, A., Nicolas, F., Lançon, C., Khalfa, S. and Guedj, E. (2019). Increase of precuneus metabolism correlates with reduction of PTSD symptoms after EMDR therapy in military veterans: an 18F-FDG PET study during virtual reality exposure to war. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 46(9), pp. 1817–1821.
92. Sandhu, S. K. and Kaur, G. (2002). Alterations in oxidative stress scavenger system in aging rat brain and lymphocytes. *Biogerontology*, 3(3), pp. 161–173.
93. Sarahian, N., Sahraei, H., Zardooz, H., Alibeik, H. and Sadeghi, B. (2014). Effect of memantine administration within the nucleus accumbens on changes in weight and volume of the brain and adrenal gland during chronic stress in female mice. *Pathobiology Research*, 17(2), pp. 71-82.
94. Sayre, L. M., Perry, G. and Smith, M. A. (2008). Oxidative stress and neurotoxicity. *Chemical research in toxicology*, 21(1), pp. 172–188.
95. Schneiderman, N., Ironson, G. and Siegel, S. D. (2005). Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annual review of clinical psychology*, 1, pp. 607–628.
96. Schrijvers, E. M., Direk, N., Koudstaal, P. J., Kirschbaum, C., Hofman, A., Tiemeier, H. and Breteler, M. M. (2011). Associations of serum cortisol with cognitive function and dementia: the Rotterdam Study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 25(4), pp. 671–677.
97. Shen, X., Sun, Y., Wang, M., Shu, H., Zhu, L. J., Yan, P. Y., Zhang, J. F. and Jin, X. (2018). Chronic N-acetylcysteine treatment alleviates acute lipopolysaccharide-induced working memory deficit through upregulating

- caveolin-1 and synaptophysin in mice. *Psychopharmacology*, 235(1), pp. 179–191.
98. Smallwood, J., Bernhardt, B. C., Leech, R., Bzdok, D., Jefferies, E. and Margulies, D. S. (2021). The default mode network in cognition: a topographical perspective. *Nature reviews. Neuroscience*, 22(8), pp. 503–513.
99. Sotiropoulos, I. and Sousa, N. (2016). Tau as the Converging Protein between Chronic Stress and Alzheimer's Disease Synaptic Pathology. *Neuro-degenerative diseases*, 16(1-2), pp. 22–25.
100. Sotiropoulos, I., Catania, C., Pinto, L. G., Silva, R., Pollerberg, G. E., Takashima, A., Sousa, N. and Almeida, O. F. (2011). Stress acts cumulatively to precipitate Alzheimer's disease-like tau pathology and cognitive deficits. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(21), pp. 7840–7847.
101. Srivareerat, M., Tran, T. T., Alzoubi, K. H. and Alkadhi, K. A. (2009). Chronic psychosocial stress exacerbates impairment of cognition and long-term potentiation in beta-amyloid rat model of Alzheimer's disease. *Biological psychiatry*, 65(11), pp. 918–926.
102. Storz, G. and Imlay, J. A. (1999). Oxidative stress. *Current opinion in microbiology*, 2(2), pp. 188–194.
103. Szczepanski, S. M. and Knight, R. T. (2014). Insights into human behavior from lesions to the prefrontal cortex. *Neuron*, 83(5), pp. 1002–1018.
104. Taborsky, B., English, S., Fawcett, T. W., Kuijper, B., Leimar, O., McNamara, J. M., Ruuskanen, S. and Sandi, C. (2021). Towards an Evolutionary Theory of Stress Responses. *Trends in ecology & evolution*, 36(1), pp. 39–48.
105. Tallarita, G. M., Parente, A., Didato, G. and Giovagnoli, A. R. (2020). The fusiform gyrus and theory of mind: a case study. *Acta neurologica Belgica*, 120(4), pp. 973–975.

106. Tautvydaite D, Kukreja D, Antonietti JP, Henry H, von Gunten A, Popp J (2017) Interaction between personality traits and cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease pathology modulates cognitive performance. *Alzheimers Res Ther* 9, p. 6.
107. Thornalley P. J. (1998). Glutathione-dependent detoxification of alpha-oxoaldehydes by the glyoxalase system: involvement in disease mechanisms and antiproliferative activity of glyoxalase I inhibitors. *Chemico-biological interactions*, 111-112, pp. 137–151.
108. Vornov, J. J., Hollinger, K. R., Jackson, P. F., Wozniak, K. M., Farah, M. H., Majer, P., Rais, R. and Slusher, B. S. (2016). Still NAAG'ing After All These Years: The Continuing Pursuit of GCPII Inhibitors. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)*, 76, pp. 215–255.
109. Wallis, C. U., Cardinal, R. N., Alexander, L., Roberts, A. C. and Clarke, H. F. (2017). Opposing roles of primate areas 25 and 32 and their putative rodent homologs in the regulation of negative emotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(20), pp. E4075–E4084.
110. Wang, M., Tang, Z. X. and Li, B. M. (2004). Enhanced visuomotor associative learning following stimulation of alpha 2A-adrenoceptors in the ventral prefrontal cortex in monkeys. *Brain research*, 1024(1-2), pp. 176–182.
111. Weitzman, E. D., Fukushima, D., Nogeire, C., Roffwarg, H., Gallagher, T. F. and Hellman, L. (1971). Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 33(1), pp. 14–22.
112. Won, E. and Kim, Y. K. (2016). Stress, the Autonomic Nervous System, and the Immune-kynurenine Pathway in the Etiology of Depression. *Current neuropharmacology*, 14(7), pp. 665–673.

113. Yaribeygi, H., Panahi, Y., Sahraei, H., Johnston, T. P. and Sahebkar, A. (2017). The impact of stress on body function: A review. *EXCLI journal*, 16, pp. 1057–1072.
114. Zhao, J., Huynh, J., Hylin, M. J., O'Malley, J. J., Perez, A., Moore, A. N. and Dash, P. K. (2018). Mild Traumatic Brain Injury Reduces Spine Density of Projection Neurons in the Medial Prefrontal Cortex and Impairs Extinction of Contextual Fear Memory. *Journal of neurotrauma*, 35(1), pp. 149–156.
115. Zhao, W., Zimmermann, K., Zhou, X., Zhou, F., Fu, M., Dernbach, C., Scheele, D., Weber, B., Eckstein, M., Hurlemann, R., Kendrick, K. M. and Becker, B. (2020). Impaired cognitive performance under psychosocial stress in cannabis-dependent men is associated with attenuated precuneus activity. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 45(2), pp. 88–97.
116. Zhu, Y., Carvey, P. M. and Ling, Z. (2006). Age-related changes in glutathione and glutathione-related enzymes in rat brain. *Brain research*, 1090(1), pp. 35–44.
117. Макаренко, Н. В. (1996). Теоретические основы и методики профессионального психофизиологического отбора военных специалистов. К.: НИИ проблем военной медицины Украинской военно-медицинской академии, сс. 271-272.