

УДК 616.441-006.5-08-035

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.1.2024.1652>Усенко О.Ю.<sup>1</sup>, Хоменко І.П.<sup>2</sup>, Коваленко А.Є.<sup>3</sup>, Негодуйко В.В.<sup>4</sup>,  
Місюра К.В.<sup>5</sup>, Забронський А.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний науковий центр хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Київська міська клінічна лікарня № 8, м. Київ, Україна<sup>3</sup>Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>4</sup>Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків, Україна<sup>5</sup>ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

## Ендокринна дисфункція в патогенезі бойової хірургічної травми й посттравматичного стресового розладу (науковий огляд)

For citation: Emergency Medicine (Ukraine). 2024;20(1):2-12. doi: 10.22141/2224-0586.20.1.2024.1652

**Резюме.** Сучасні воєнні дії створили унікальні проблеми для медичної, хірургічної та реабілітаційної допомоги військовозобов'язаним, які отримали поранення в бойових умовах. Досвід надання медичної допомоги учасникам бойових дій показав, що дисфункція ендокринної системи є провідною патогенетичною ланкою, яка впливає на організм людини при бойовій хірургічній травмі та посттравматичних стресових розладах. Основний патогенетичний механізм травми й посттравматичних стресових розладів пов'язаний з дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі. У нейроендокринних механізмах розвитку стресу беруть участь гормони: кортизол, дегідроепіандростерон, адреналін, норадреналін, які регулюють і контролюють реакцію на стрес, а також відображають стадійність його перебігу й адаптивні можливості організму. Дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі має велике значення в регуляції як гострого, так і хронічного стресу з клінічним розвитком різних захворювань щитоподібної залози: гіпертиреозу, хвороби Грейвса, аутоімунних тиреопатій, зобної трансформації. Узв'язку з цим має практичне значення дослідження в клініці основних показників гіпофізарно-надниркової і гіпофізарно-тиреоїдної функції, моніторинг функції надниркових залоз і щитоподібної залози. Корекція цих порушень, лікування і реабілітація пацієнтів з бойовими травматичними пошкодженнями повинні здійснюватися з урахуванням спеціалізованої ендокринологічної допомоги, що буде актуальним для військової медицини України в наступні роки.

**Ключові слова:** бойова хірургічна травма; посттравматичний стресовий розлад; ендокринна дисфункція

Протягом тисячоліть люди жили в динамічному середовищі, яке загрожувало потенційною небезпекою. Страх і стрес мали вирішальне значення для виживання наших пращурів, проте на сьогодні їх частіше за все вважають шкідливими факторами, які загрожують як фізичному, так і психічному здоров'ю.

Бойова травма — це сильна стресова, часто загрозлива для життя подія чи серія подій. Крім фізичних травматичних наслідків, психологічна травма може викликати патологічну метапластичність, яка призводить до довготривалих змін у поведінці й по-

рушує здатність людини адаптуватись до майбутніх перешкод.

Сучасні воєнні дії створили унікальні проблеми для медичної, хірургічної та реабілітаційної допомоги військовозобов'язаним, які отримали поранення в бойових умовах [1–6]. Хоча сучасні досягнення в галузі медицини й хірургії призвели до значного покращення показників виживаності після тяжких травм, стратегії реабілітації постраждалих осіб повинні бути адаптовані до сучасних умов. Реабілітація поранених у бойових діях потребує інтеграції кількох

© 2024. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Коваленко Андрій Євгенович, доктор медичних наук, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, професор кафедри хірургії та трансплантології, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, 03680, Україна; e-mail: [ae@kovalenko.co.ua](mailto:ae@kovalenko.co.ua); тел.: +380(66)2983899

For correspondence: Andriy Kovalenko, MD, PhD, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor at the Department of Surgery and Transplantology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Heroiv Sevastopolya st., 30, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: [ae@kovalenko.co.ua](mailto:ae@kovalenko.co.ua); phone: +380(66)2983899

Full list of authors information is available at the end of the article.

професійних дисциплін для оптимального вирішення складних медичних і хірургічних завдань, а також унікальних психосоціальних факторів для того, щоб виправдати очікування пацієнтів, сімей, влади й суспільства [7–12].

Проблема бойової хірургічної травми, стресу і захворювань ендокринної системи є актуальною для людей, які нині живуть в Україні під час воєнних дій. Ендокринна система та її дисфункція є провідною патогенетичною ланкою, яка впливає на організм людини при бойовій хірургічній травмі й посттравматичних стресових розладах [13–15]. Соціальна напруга, яка зберігається в Україні, зумовлена наслідками бойових дій, може протягом тривалого часу бути причиною розвитку стрес-індукованих захворювань органів ендокринної системи.

### **Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь і зміни секреції кортизолу**

Основний патогенетичний механізм травми і посттравматичних стресових розладів пов'язаний з дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі. Викид кортизолу посилює реакцію симпатичної нервової системи, тим самим сприяє нейроендокринним змінам і соматичній патології [16]. Важливу роль відіграє симпатична нервова система, активність якої зростає при стресі з вивільненням адреналіну й норадреналіну.

Гіпоталамус відіграє вирішальну роль в індуванні гормональних реакцій на стресові подразники через вісь «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози». Пов'язаний з префронтальною корою та лімбічними структурами, особливо з мигдалеподібним тілом і гіпокампом, гіпоталамус діє як центральний вузол, що інтегрує фізіологічні аспекти реакції на стрес [17]. Відповідно функції гіпоталамуса стосуються патофізіології посттравматичного стресового розладу. Проте, крім добре відомої ролі осі «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози», гіпоталамус також може відігравати різні ролі в розвитку посттравматичного стресового розладу через інші шляхи, включно з гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдною і гіпоталамо-гіпофізарно-гонадною осями, а також секретуючи гормон росту, пролактин, дофамін та окситоцин. Найкраще розуміння ролі гіпоталамуса при посттравматичному стресовому розладі може допомогти розробити більш ефективні методи лікування цього виснажливого стану [18].

Одночасно з генетичною схильністю і факторами навколишнього середовища посттравматичний стресовий розлад може впливати на психологічний і нейробиологічний стан людей. Під час гострого стресу активується гіпоталамус, який секретує кортикотропін-рилізінг-гормон під впливом серотоніну з мигдалеподібного тіла [17, 19]. Після цього кортикотропін-рилізінг-гормон стимулює гіпофіз до вивільнення адренкортикотропного гормону, який, у свою чергу, змушує кору надниркових залоз продукувати кортизол, вплив якого може блокувати численні імунні реакції, нейрональні захисні й метаболічні механізми.

Ці фізіологічні процеси дозволяють людині зберігати більше енергії, яку можна мобілізувати для адекватної відповіді на стрес. Проте при хронічному стресі вісь «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози» стає неактивною, унаслідок чого зменшується секреція кортизолу [19].

Секреція кортизолу служить барометром осі «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози», яка регулює і контролює реакцію на стрес. Дослідження секреції кортизолу в пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом демонструють суперечливі результати [20, 21].

Кортизол — глюкокортикоїдний гормон, що секретується пучковою зоною кори надниркових залоз. Це кінцевий продукт гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі в людини. При зіткненні зі стресорами організм може спричинити відповідну реакцію. Організм може секретувати велику кількість кортизолу для пригнічення реакції на стрес за допомогою метаболічної дії, що, у свою чергу, відновлює нормальне функціонування організму [20]. Однак якщо організм занадто часто і довго перебував у стані стресової реакції, це може призвести до пасивації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі. Щонайбільше, якщо гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь не відновлюється до нормального стану, у пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом можуть відзначатися аномальні рівні кортизолу. Отже, кортизол можна використовувати як біомаркер для пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом [16].

Кортизол, що вивільняється у відповідь на травму, має сильну протизапальну дію, інгібуючи активацію клітин уродженого й адаптивного імунітету, індукуючи апоптоз лімфоцитів. Активація осі «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози» зазвичай призводить до одночасного вивільнення дегідроепіандростерону (ДГЕА) і його сульфатного ефіру (ДГЕАС). Однак після травми рівні ДГЕА падають і переважає стероїдогенез кортизолу. Зростання співвідношення кортизол/ДГЕА, що виникає в результаті, пов'язане зі збільшенням частоти інфекційних ускладнень після травми [15, 19].

Зміни обміну речовин, що виникають в організмі під впливом кортизолу, мають вирішальне значення для успішної адаптації до стресової дії. В умовах стресу нервовій тканині потрібна велика кількість енергії, що забезпечується шляхом синтезу глюкози з неуглеводних речовин. Частина білків скелетної мускулатури під впливом кортизолу розпадається до початкових компонентів — амінокислот, зокрема, потім утворюється глюкоза. У цьому полягає катаболічна дія гормону, яка у період адаптації до стресу допомагає ефективно розподіляти енергетичні ресурси організму. Водночас тривале збереження такої перебудови обміну речовин мало негативний вплив на організм, тому існують фізіологічні механізми гальмування синтезу кортизолу [19, 22]. Перш за все вони включають зменшення вироблення кортиколіберину під дією самого кортизолу (так званий негативний зворотний зв'язок) і паралельне утворення наднирковими залозами іншого стеро-

їдного гормону — дегідроепіандростерону, який має протилежну щодо кортизолу дію. Постійний вміст у крові певної кількості ДГЕА запобігає розвитку психологічної дезадаптації та стрес-індукованих захворювань. Крім того, у низці сучасних досліджень щодо впливу стресу на здоров'я людини показано зв'язок між співвідношенням кортизолу/ДГЕА і розвитком порушень у діяльності серцево-судинної, нервової та репродуктивної систем, а також соціальної адаптації (табл. 1) [17, 22].

Для вимірювання кортизолу використовуються різні біологічні зразки, включно з плазмою, сироваткою, слиною, спинномозковою рідиною і сечею. Вимірювання кортизолу в слині було запропоновано як неінвазивний метод [19]. Кортизол зі слини доступніший, ніж зразки сечі, і його зручніше збирати вдома для великомасштабних епідеміологічних досліджень [19]. Широко обговорюється питання, чи можна використовувати кортизол слини як маркер сприйнятливості пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом. Дослідження з вивчення кортизолу в слині дали різні результати, які можна пояснити відмінностями в часі дослідження, часі відбору проб, типі травми, інструментах оцінки симптомів посттравматичного стресового розладу, а також у збиранні й аналізі кортизолу в слині [19–21].

У крові певна частина кортизолу і ДГЕА знаходиться у зв'язаному з білками плазми стані та не має біологічної активності. З діагностичною метою краще визначати концентрацію саме вільних, тобто не пов'язаних із плазмовими білками, гормонів [16, 20]. Молекули, що містяться в крові, можуть проходити через мембрану, що відокремлює кровеносне русло від проток слинних залоз. Вільні фракції стероїдних гормонів, що є ліпофільними молекулами з відносно малою молекулярною масою, можуть вільно проникати через мембрану слинних залоз, а для пов'язаних з білками плазми вона, навпаки, непроникна. Отже, вимірювання концентрації гормонів у слині дає інформацію про рівень їх біологічно активних — вільних фракцій [16, 20, 22].

Вироблення кортизолу наднирковими залозами підпорядковується добовому ритму — воно максимальне в ранкові години і досягає мінімальних значень до ночі. Варіації інтенсивності секреції кортизолу

досить значні, для дослідження необхідно щонайменше 4 зразки біологічного матеріалу, зібрані у різні періоди доби. Використання слини як матеріалу для дослідження в даній ситуації має великі переваги, оскільки її збір — це неінвазивна, безболісна і зручна процедура [19].

Систематичний огляд 22 статей показав тенденцію до нижчих рівнів кортизолу в слині, зібраній вранці, у пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом порівняно з контрольною групою (стандартизована середня різниця (SMD) =  $-0,28$ ; 95% довірчий інтервал (ДІ) від  $-0,53$  до  $-0,04$ ;  $p = 0,022$ ), хоча визначення рівня кортизолу в слині як діагностичний інструмент вимагає подальших досліджень [22].

Слина і сеча завжди вибиралися як кращі джерела зразків для вимірювання кортизолу через неінвазивність дослідження. Зазвичай вважається, що 24-годинні рівні кортизолу в сечі є комплексним показником, який надійніший, ніж той, що отриманий з випадкових зразків слини. Очікується, що в майбутньому визначення кортизолу у 24-годинній сечі може стати швидким біомаркерним аналізом, який допомагає в скринінгу пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом [22].

Проведено систематичний огляд і метааналіз застосування дослідження 24-годинних змін рівня кортизолу в сечі при скринінгу посттравматичного стресового розладу [19]. Нижчі концентрації кортизолу в добовій сечі спостерігалися в пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом порівняно з контрольною групою (SMD =  $-0,49$ ; 95% ДІ від  $-0,91$  до  $-0,07$ ;  $p = 0,02$ ). Зниження рівня кортизолу у 24-годинній сечі було пов'язане з патофізіологією посттравматичного стресового розладу [19].

Відзначено велику кількість робіт, присвячених дослідженню добових коливань стероїдних гормонів, що містяться в слині, — кортизолу й дегідроепіандростерону, які беруть участь у нейроендокринних механізмах розвитку стресу, а також відображають стабільність його перебігу й адаптивні можливості організму [22].

Зазвичай підвищення рівня кортизолу розцінюють як показник стресу: при гострому стресі вироблення кортизолу збільшується. Однак при тривалому впливі несприятливого фактора можливе як підвищення,

**Таблиця 1. Стадії перебігу стресу та індекс реакції на стрес (Yehuda R., 2006)**

| Стадії перебігу стресу  | Рівень кортизолу і дегідроепіандростерону  |
|---|--|
| Реакція тривоги — мобілізація адаптаційних можливостей організму  | Підвищений рівень кортизолу і нормальний рівень ДГЕА   |
| Стадія опірності — довготривала адаптація до дії стресора, що триває  | Підвищений рівень кортизолу і низький рівень ДГЕА  |
| Стадія виснаження — дія ушкоджуючого фактора не закінчилася, проте адаптивні можливості організму вже вичерпані | Спочатку рівень кортизолу зміниться до нормального, знизиться рівень ДГЕА, а потім визначатимуться низькі концентрації обох гормонів |
| Успішна адаптація до стресора або припинення його дії   | На початку відновлення надниркових залоз поступово нормалізується рівень ДГЕА, при цьому концентрація кортизолу залишається низькою  |

так і зниження активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що проявляється відповідно збільшенням або зменшенням концентрації гормону. Згідно з узагальненими даними кількох досліджень збільшення продукції кортизолу частіше спостерігається при депресіях [18, 22]. А посттравматичні стресові розлади, синдром хронічного напруження і загальне психологічне виснаження асоційовані зі зниженням його рівня.

Особливістю більшості стресових факторів нинішнього воєнного часу є їхній тривалий вплив. При цьому нейроендокринні механізми адаптації організму, безумовно, не розраховані на подібні ситуації — вони необхідні, щоб виграти час і впоратися з несприятливими умовами або піти зі сфери впливу останніх. Сучасні люди часто не справляються зі стресором (або не беруть його до уваги) і продовжують перебувати під його впливом, що призводить до втрати контролю над механізмами адаптації, їх виснаження і розвитку патологічних станів [18, 22].

Індекс стресостійкості, відношення ДГЕА до кортизолу, інтерпретується з урахуванням його відхилень від референтного інтервалу: нижче за нижню межу — знижена здатність до адаптації, вище — підвищена, у межах інтервалу — здатність до адаптації збережено.

Закономірність перебігу стресу і супутніх нейроендокринних процесів відображають його стадії [18].

Перша стадія — стадія тривоги — процеси мобілізації адаптаційних можливостей організму. Це нормальна короткочасна відповідь на стрес. На цій стадії активізується робота гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, зростає рівень кортизолу в крові, починають переважати процеси катаболізму для підвищеного енергетичного забезпечення нервової системи. Патерн змін у гормональному профілі слини на цій стадії буде таким: підвищений рівень кортизолу, нормальний рівень ДГЕА.

Друга стадія — стадія опірності — характеризується довготривалою адаптацією до дії стресора, що триває. Завдяки формуванню адаптивних механізмів витрата енергії в цю стадію стає меншою, проте кількість гормонів, які виробляються, у тому числі кортизолу, залишається підвищеною, що відповідає потребам організму в умовах дії стресора. При цьому загальний субстрат, необхідний для синтезу кортизолу та ДГЕА, іде виключно на вироблення першого, унаслідок чого рівень ДГЕА знижується. Це перша ознака втоми надниркових залоз. Гормональний патерн у слині: підвищений рівень кортизолу і низький рівень ДГЕА.

Третя стадія — стадія виснаження — настає, якщо дія ушкоджуючого чинника не припинилася, проте адаптивні можливості організму вже вичерпані. Виснаження надниркових залоз на цій стадії проявляється зниженням рівня як кортизолу, так і ДГЕА. Спочатку патерн у слині зміниться до нормального рівня кортизолу і зниженого рівня ДГЕА, а потім визначатимуться низькі концентрації обох гормонів.

Надалі при успішній адаптації до стресора або припиненні його дії на початку відновлення надниркових залоз поступово нормалізується рівень ДГЕА, при цьому концентрація кортизолу залишається низькою.

Більшість робіт, присвячених дослідженням функції надниркових залоз при тривалому хронічному стресі, показали присутність у пацієнтів гіпокортизолізму, що проявляється різними клінічними подіями. Авторами відзначено патогенну дію стресу. Більшість робіт, присвячених дослідженням функції надниркових залоз при тривалому хронічному стресі, показали присутність у пацієнтів гіпокортизолізму, що проявляється різними клінічними подіями. Авторами відзначено патогенну дію стресорів у зоні бойових дій, що посилювало реакцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі й проявлялося гіпореактивністю кортизолу [23, 24].

Дослідження М. Zarković показали, що тривалий психологічний стрес, пов'язаний з тимчасовим пригніченням осі «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози», проявляється низьким рівнем кортизолу вранці і зниженням реакції кортизолу на АКТГ. Зниження реакції кортизолу достатньо для хибного діагнозу надниркової недостатності [25].

Висловлено думку, що зміни ендокринної системи в осіб, які перенесли воєнну травму, не були випадковими, а швидше були пов'язані з психологічними реакціями, спричиненими стресом, і виражалися зниженням рівня кортизолу й пролактину [26].

Є клінічні роботи, що підтверджують, що зниження активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи при синдромі хронічної втоми може бути компенсоване проведенням терапії низькими дозами гідрокортизону [27].

У пацієнтів із зони бойових дій зниження рівня кортизолу може бути викликане стресом, зберігатися тривалий час і пов'язуватись із виникненням депресії дещо пізніше. Авторами була запропонована терапія гіпокортизолізму препаратами гідрокортизону як метод корекції в пацієнтів з травматичними ушкодженнями і ризиком пізніх психічних змін [28, 29].

Патогенез посттравматичного стресового розладу пов'язаний не тільки з біологічною системою «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози», важливу роль відіграє і катехоламінова/симпатична нервова система [30].

Проведено метааналіз 27 статей, у яких оцінювався зв'язок між посттравматичним стресовим розладом і рівнем катехоламінів. Результати показали значно вищі рівні норадреналіну в осіб з посттравматичним стресовим розладом, ніж у контрольній групі (SMD = 0,35; 95% ДІ від 0,13 до 0,57;  $p = 0,002$ ). Жодних відмінностей у концентраціях дофаміну й адреналіну між двома групами виявлено не було. Підвищений рівень норадреналіну може бути важливим індикатором посттравматичного стресового розладу [31].

Проведено дослідження симптоадrenalової активності, епінефринів і норепінефринів у плазмі в

пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом і в групі контролю, що не виявило суттєвих відмінностей у базальних рівнях метаболітів адреналіну. Зазначено, що в пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом спостерігаються фазові зміни симпатoadреналової активності, які відрізняють їх від безсимптомної групи контролю [32]. Подальше дослідження ролі симпатoadреналової системи при бойовій травмі воєнного часу потребує подальшого вивчення.

## Гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна вісь, аутоімунітет і хвороба Грейвса

Докази важливого взаємозв'язку між травматичним стресом і функцією щитоподібної залози мають давню історію. У 1825 році англійський лікар Каліб Паррі описав появу симптомів тиреотоксикозу в жінки через 4 місяці після того, як її випадково скинули зі сходів в інвалідному візку [33]. Це класичне спостереження отримало широке підтвердження в огляді Брема в 1927 році, який повідомив, що історія травматичного стресу відзначена в 85 % з понад 3000 випадків тиреотоксикозу [34].

У сучасних дослідженнях підтверджується високий рівень виявлення захворювань щитоподібної залози (гіпотиреоз, хвороба Грейвса, тиреоїдит, зоб) серед військовослужбовців, які беруть участь у бойових діях [35].

Травматичний стрес включає серйозні кризи, небезпечні для життя, зокрема бойові дії. Страх перед біологічним виживанням виявився найбільш вражаючою загальною рисою, пов'язаною з цими стресовими переживаннями. Підтверджено, що більшість пацієнтів з гіпертиреозом в анамнезі мали серйозний травматичний стрес [33–35]. Важливі взаємозв'язки між системою щитоподібної залози і стресом також були продемонстровані в багатьох дослідженнях як на людях, так і на тваринах, що показали зміни секреції гормонів щитоподібної залози у відповідь на різні стресові ситуації [33].

З'єднання периферичної системи щитоподібної залози з центральною нервовою системою здійснюється через вісь «гіпоталамус — гіпофіз — щитоподібна залоза» і відбувається завдяки гіпоталамічному тиреотропін-релізінг-гормону, який стимулює секрецію тиреотропного гормону передньої частки гіпофіза, який, у свою чергу, стимулює щитоподібну залозу і вивільняє тироксин (Т4). До половини секретованого Т4 перетворюється на трийодтиронін (Т3), який метаболічно у два-чотири рази потужніший, ніж Т4, і є основним агентом, що діє на клітинному рівні в усьому організмі. Безумовно, більшість Т3 (близько 80 %) утворюється шляхом периферичної конверсії, і лише близько 20 % Т3 секретується безпосередньо щитоподібною залозою [34].

Особливий інтерес становить той факт, що одним з факторів збільшення конверсії Т4 у Т3 є підвищення рівня периферичних катехоламінів — стан, який наявний при посттравматичному стресовому розладі, пов'язаному з бойовими діями. Менше ніж 1 % Т3 і Т4 є вільними і біологічно активними. По-

над 99 % Т3 і Т4 пов'язано з білками, у першу чергу з тироксинзв'язуючим глобуліном. Зазвичай вільна і зв'язана фракції існують у стабільній рівновазі, останню можна за необхідності перетворити на вільну й активну форму. Що стосується загального Т3 і загального Т4, то існує як вільна, так і зв'язана фракція цих гормонів [35].

Система щитоподібної залози визначає загальну швидкість метаболізму в організмі, що пов'язано зі знаходженням людини в більш мобілізованому (вища активність щитоподібної залози й катехоламінів) або в більш знерухомленому стані (нижча активність щитоподібної залози й катехоламінів). У бою людина повинна перебувати в мобілізованому стані, бути готовою до дії, і фізіологічні адаптації «бий або біжи», що виникають під час травми, імовірно, будуть спрямовані на мобілізацію і більш високу активність щитоподібної залози [33]. На відміну від бою в ситуації полону чи і будь-якій іншій міжособистісній ситуації, коли потрібне примусове підпорядкування, мобілізація рідко буває успішним варіантом. Імобілізація, закриття й усунення, імовірно, будуть більш адаптивними, коли існує серйозна загроза і повне безсилля. У таких випадках фізіологічні адаптації, що виникли під час травми, можуть бути спрямовані на імобілізацію і, отже, зниження активності щитоподібної залози [33].

Підвищення і зниження рівня гормонів щитоподібної залози, описане в дослідженнях пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом, не виходять за межі ендокринологічного нормального діапазону; проте вони, мабуть, є зрушеннями в установчих точках системи і, можливо, пов'язані з конкретними стратегіями виживання, що використовуються під час травми [34].

Існують давні докази зв'язку між травматичним стресом і виникненням клінічного гіпертиреозу. Наявні дослідження вказують, що при посттравматичному стресовому розладі відзначається підвищена активність осі гіпоталамус — гіпофіз — щитоподібна залоза [35]. Зокрема, периферичні вимірювання як загальної, так і вільної фракції Т3 і Т4 показують, що вони підвищені в пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом. Непропорційно більше підвищення рівня Т3 порівняно з Т4 вказує на посилене периферичне дейодування Т4 у більш біологічно активну форму гормону Т3 [35].

У літературі повідомлялося про гормональні зміни в пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом, пов'язаним з бойовими діями, включно з підвищенням рівня гормонів щитоподібної залози. Досліджено тиреоїдний статус хорватських солдатів із хронічним посттравматичним стресовим розладом, пов'язаним з бойовими діями [37]. У цій групі пацієнтів відзначено значно вищі рівні загального Т3 порівняно з контрольною групою ( $F = 19,556$ ;  $p < 0,01$ ). Виявлено значну кореляцію між рівнями загального Т3 і кількістю травматичних подій. Зниження рівня загального Т3 може стати новою стратегією терапевтичної корекції, яка може сприяти ефективнішому лікуванню цього розладу [37].

Метааналіз 10 обсерваційних досліджень, що включали 674 дорослих (373 пацієнти з посттравматичним стресовим розладом, 301 пацієнт контрольної групи), підтвердив можливий зв'язок функції щитоподібної залози з посттравматичним стресовим розладом. Пацієнти з посттравматичним стресовим розладом, пов'язаним з бойовими діями, мали більш високий рівень вільного Т3 (+0,36 пг/мл;  $P = 0,0004$ ) і більш високий рівень загального Т3 (+31,62 нг/дл;  $P < 0,00001$ ) порівняно з контрольною групою [36].

Проведено дослідження тиреоїдної функції в 96 чоловіків — учасників бойових дій з посттравматичним стресовим розладом. Відзначено помірне підвищення рівнів загального Т4 без підвищення рівнів вільного Т4 у пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом, що підтвердило гіпотезу про підвищену периферичну конверсію вільного Т4 у результаті дейодування Т3, або може спостерігатися підвищене зв'язування Т4 унаслідок підвищення рівня Т4-зв'язуючого глобуліну [38]. Результати підтверджують обидві гіпотези. У всіх групах посттравматичного стресового розладу спостерігалось помітне стійке підвищення рівнів як загального Т3, так і вільного Т3, а також підвищене співвідношення Т3/Т4, що підтверджує гіпотезу щодо збільшення конверсії Т3. У групах з посттравматичним стресовим розладом також спостерігалось помітне стійке збільшення рівнів Т4-зв'язуючого глобуліну, що підтверджує гіпотезу щодо підвищеного зв'язування. Рівні тиреотропіну не відрізнялися між хворими з посттравматичним стресовим розладом і контрольною групою [38].

Вивчено взаємозв'язок між рівнями гормонів щитоподібної залози в сироватці крові та тяжкістю симптомів посттравматичного стресового розладу в групі з 65 чоловіків — ветеранів бойових дій у В'єтнамі [38]. Показники гормонів щитоподібної залози включали вільний і загальний трийодтиронін у сироватці, вільний і загальний тироксин і тироксинзв'язуючий глобулін. Значні позитивні кореляції спостерігалися між вільним Т3, загальним Т3, загальним Т4. Пацієнти з підвищеним рівнем гормонів щитоподібної залози можуть становити клінічно значущий підтип серед пацієнтів з посттравматичним стресовим розладом. Альтернативно: підвищена активність щитоподібної залози може бути пов'язана з фазовими характеристиками посттравматичного стресового розладу [39].

Хронічний посттравматичний стрес, пов'язаний з бойовими діями, може впливати на тиреоїдну функцію тривалий час. Зміни щитоподібної залози, що спостерігаються, поряд із симптомами посттравматичного стресового розладу можуть мати хронічний характер і проявлятися через 50 років після війни [40].

Тривала секреція глюкокортикоїдів унаслідок хронічного стресу ускладнює відповідь адаптивної імунної системи, пригнічуючи функцію цитокінів, імунотропних клітин, викликаючи уповільнений хронічний запальний процес. Відзначено, що бойова військова травма і хронічний посттравматичний стрес пов'язані з вищим ризиком гіпотиреозу дозозалежним чином [41].

Посттравматичний стресовий розлад, пов'язаний з ендокринними й імунними порушеннями, може збільшити ризик автоімунних захворювань. Гормони щитоподібної залози діють як ендogenous регулятори окиснювального стресу — важливого патофізіологічного компонента травматичних ушкоджень [42, 43].

А. О'Donovan і співавтори провели ретроспективне когортне дослідження 666 000 ветеранів Іраку й Афганістану. Ветерани з діагнозом посттравматичного стресового розладу мали значно вищий скоригований відносний ризик автоімунних розладів [44].

Автоімунні захворювання щитоподібної залози розвиваються через втрату імунної толерантності й клінічно проявляються у вигляді тиреоїдиту Хашимото або хвороби Грейвса з передбачуваною поширеністю 5 % [42].

Найбільше з військовим стресом асоційована хвороба Грейвса, що розвивається як у ранні, так і в більш пізні терміни після пережитих подій. Є дані про високу захворюваність на тиреотоксикоз серед біженців з нацистських таборів [40]. Термін *Kriegsbasedow* був введений після спостереження про збільшення захворюваності на хворобу Грейвса під час великих війн [33]. Безперечно, бойові дії в Україні впливають і впливатимуть на розвиток тиреоїдних захворювань серед військовослужбовців і постраждалого цивільного населення.

Залишається дискусійним питання про зв'язок стресу з порушенням тиреоїдної регуляції та розвитком раку щитоподібної залози, що важливо для здоров'я населення України в наступні роки [12, 42, 45]. Тривала секреція глюкокортикоїдів при стресі порушує реакцію імунної системи, змінюючи цитокіни, викликаючи хронічне запалення низького ступеня тяжкості й пригнічуючи функцію імунотропних клітин. Отже, тривалий стрес, дисбаланс тиреоїдних гормонів, хронічне запалення й автоімунітет є потенційними факторами ризику оксидативного стресу і пов'язані зі злов'язністю [45]. Аналіз літературних і клінічних даних дозволив визначити основні патогенетичні механізми впливу потенційних ефектів бойової та психологічної травми, стресу на імунну регуляцію та біологію раку (рис. 1).

Хронічне запалення й автоімунітет є можливими факторами ризику, пов'язаними з тиреоїдною карциномою. Залежний від часу й тривалості вплив хронічного запалення, певних хімічних речовин, дисбаланс гормонів щитоподібної залози, порушення функції ендокринної системи є потенційними факторами ризику оксидативного стресу. Вільні кисневі радикали здатні викликати пошкодження ДНК шляхом стимуляції шляхів мітоген-активуючої протеїнкінази, що призводить до генетичних мутацій RET/PTC, BRAF, PAX8, NTRK1, RAASF канцерогенезу щитоподібної залози [42, 43, 45–47].

Моніторинг функції щитоподібної залози і корекція її порушень можуть бути доцільними методами терапії бойових травматичних ушкоджень [48, 49].

## Висновки

На сьогодні дослідження військової медицини пов'язують вплив бойової хірургічної травми, посттравматичного стресового розладу з дисфункцією ендокринної системи і розвитком клінічної патології ендокринних органів [23, 50, 51]. Стрес також може змінити клінічний статус багатьох ендокринних захворювань, призвести до порушення функції надниркових залоз, тривалого гіпокортизолізму, індукувати захворювання щитоподібної залози, зобну трансформацію, гіпер-/гіпотиреоз [52].

Окрім того, клінічні дослідження виявили біологічні шляхи, за допомогою яких можуть виявлятися захворювання, спричинені стресорами [53, 54]. Зокрема, нещодавні дослідження показали, що осі стресу «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози» і «гіпоталамус — гіпофіз — щитоподібна залоза» є ключовими в цьому патологічному процесі, дозволяючи розгальмувати запальні, автоімунні механізми, сприяючи розвитку інтеркурентних соматичних захворювань [26, 29]. Дослідження показали, що постраждали пацієнти з бойовою травмою та посттрав-

матичним стресовим розладом протягом тривалого часу мають вищий рівень циркулюючих Т-клітинних лімфоцитів і нижчий рівень кортизолу, що дозволяє припустити ризик розвитку в них автоімунних захворювань [55, 56].

Популяційні дослідження стану здоров'я ветеранів війн ХХ століття показали формування синдромів, в основі патогенезу яких лежить дисфункція ендокринної системи: захворювання щитоподібної залози, надниркових залоз, хронічний біль, астения, втома, депресії, уповільнена реконвалесценція після травм та інші стани [47, 57, 58]. Прямі причини цих синдромів зазвичай неловимі, але очевидно, що війна запускає безперечний цикл фізичних, емоційних наслідків серед ветеранів війни і цивільного населення. Популяційний підхід до післявоєнної охорони здоров'я може пом'якшити вплив повоєнних синдромів і зміцнити довіру суспільства [59–61].

Загалом можна прогнозувати, що бойова хірургічна травма в поєднанні з посттравматичним стресовим розладом може з часом призвести до розвитку клінічної патології ендокринних органів, і першими



**Рисунок 1. Потенційні ефекти бойової та психологічної травми, стресу на імунну регуляцію та біологію раку**

органами-мішенями є надниркові залози і щитоподібна залоза. Цю ситуацію треба враховувати в нашій подальшій клінічній практиці з метою створення нових прогностичних і терапевтичних стратегій для гіпокортизолізму, аутоімунних тиреопатій, хвороби Грейвса і раку щитоподібної залози.

## Висновки

1. Досвід надання медичної допомоги учасникам сучасних бойових дій з бойовою хірургічною травмою показав наявність у постраждалих посттравматичного стресового розладу, який настає швидко і значно погіршує стан пацієнта, при цьому звичні рамки соматичних захворювань значно розширюються.

2. Пацієнтів з бойовим травматичним пошкодженням слід розглядати як хворих з наявністю загальної патології організму, загального дезадаптаційного синдрому, в основі патогенезу якого лежить дисфункція ендокринної системи, яка може з часом клінічно проявлятися гіпокортизолізмом, зобною трансформацією з гіпертиреозом, хворобою Грейвса. Саме з цих позицій можливі оптимальні підходи до діагностики, лікування, прогнозування.

3. Має практичне значення дослідження в клініці основних показників функції ендокринної системи (гіпофізарно-надниркової, гіпофізарно-тиреоїдної), що беруть участь у патогенезі стресових реакцій організму в пацієнтів, які перенесли бойову травму, на фоні посттравматичного стресового розладу.

4. Клінічну значущість можуть мати:

— показники функції надниркових залоз (24-годинний рівень кортизолу в сечі, ранковий кортизол у сні, співвідношення кортизолу/дегідроепіандростерону — індекс реакції на стрес);

— показники тиреоїдної функції (тиреотропний гормон, вільний тироксин, вільний трийодтиронін, загальний тироксин, загальний трийодтиронін, Т4-зв'язуючий глобулін у сироватці крові).

5. Проводити скринінг структурних змін надниркових залоз і щитоподібної залози в пацієнтів, які перенесли бойову травму, можна ультразвуковим, радіонуклідним і рентгенологічними методами (комп'ютерна томографія, однофотонна емісійна комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна комп'ютерна томографія). За потреби використовуються цитологічні, імуноцитологічні і гістохімічні, молекулярно-генетичні методи.

6. Надання медичної допомоги особам з бойовою хірургічною травмою, діагностика й лікування стрес-індукованих захворювань ендокринної системи, довгостроковий моніторинг і реабілітація пацієнтів повинні здійснюватися з урахуванням спеціалізованої ендокринологічної допомоги, що буде актуальним для військової медицини України в наступні роки.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Це дослідження не має фінансування і проводилося в рамках науково-дослідної роботи Національного наукового центру хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України.

**Внесок авторів.** *Усенко О.Ю.* — концепція та дизайн дослідження; *Хоменко І.П.* — концепція та дизайн дослідження; *Коваленко А.Є.* — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті, загальне редагування; *Негодуйко В.В.* — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті; *Місюра К.В.* — узагальнення результатів дослідження; *Забронський А.В.* — первинний пошук літератури, переклад літературних джерел, написання статті.

## References

1. Usenko OYu, Lurin IA, Gumenuk KV, Nehoduiko VV, Mykhaylusov RM, Saliutin RV. Organ-preserving operations in the abdominal gun-shot penetrating woundings of large bowel. Experience of the medical help delivery in military environment Antiterroristic operation/The Joint Forces Operation. *Klinichna khirurgiia*. 2021;88(11-12):3-7. Ukrainian. doi: 10.26779/2522-1396.2021.11-12.03.
2. Usenko OYu, Lurin IA, Gumenuk KV, et al. Application of surgical magnet instruments for diagnosis and pulling out of ferromagnetic foreign bodies of abdominal cavity in the battle gun-shot trauma. *Klinichna khirurgiia*. 2022 Jul-Aug; 89(7-8):30-34. Ukrainian. doi: 10.26779/2522-1396.2022.7-8.30.
3. Usenko OYu, Sydiuk AV, Sydiuk OE, et al. The battle trauma of the esophagus. *Klinichna khirurgiia*. 2022 Jul-Aug; 89(7-8):3-8. Ukrainian. doi: 10.26779/2522-1396.2022.7-8.03.
4. Khomenko IP, Lurin IA, Korol SO, Shapovalov VYu, Matviychuk BV. Conceptual principles of the wounded combatants' evacuation, suffering military surgical trauma on the medical support levels. *Klinichna khirurgiia*. 2020 May-Jun;87(5-6):60-64. Ukrainian. doi: 10.26779/2522-1396.2020.5-6.60.
5. Khomenko IP, Korol SO, Matviychuk BV, Ustinova LA. Pathophysiological substantiation of medical evacuation of the wounded persons, suffering injuries of the extremities on the levels of medical support. *Klinichna khirurgiia*. 2019 Jun;86(6):25-29. Ukrainian. doi: 10.26779/2522-1396.2019.06.25.
6. Epstein A, Lim R, Johannigman J, et al.; MD, FACS, MAMSE. Putting Medical Boots on the Ground: Lessons from the War in Ukraine and Applications for Future Conflict with Near-Peer Adversaries. *J Am Coll Surg*. 2023 Aug 1;237(2):364-373. doi: 10.1097/XCS.0000000000000707.
7. Fitzpatrick KF, Pasquina PF. Overview of the rehabilitation of the combat casualty. *Mil Med*. 2010 Jul;175(Suppl 7):13-17. doi: 10.7205/milmed-d-10-00159.
8. Karatzias T, Shevlin M, Ben-Ezra M, et al. War exposure, posttraumatic stress disorder, and complex posttraumatic stress disorder among parents living in Ukraine during the Russian war. *Acta Psychiatr Scand*. 2023 Mar;147(3):276-285. doi: 10.1111/acps.13529.
9. Levin Y, Ben-Ezra M, Hamama-Raz Y, et al. The Ukraine-Russia war: A symptoms network of complex posttraumatic stress disorder during continuous traumatic stress. *Psychol Trauma*. 2023 Aug 10. doi: 10.1037/tra0001522.
10. Fel S, Jurek K, Lenart-Ktoś K. Relationship between Socio-

- Demographic Factors and Posttraumatic Stress Disorder: A Cross Sectional Study among Civilian Participants' Hostilities in Ukraine. Int J Environ Res Public Health.* 2022 Feb 26;19(5):2720. doi: 10.3390/ijerph19052720.
11. Johnson RJ, Antonaccio O, Botchkovar E, Hobfoll SE. War trauma and PTSD in Ukraine's civilian population: comparing urban-dwelling to internally displaced persons. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2022 Sep;57(9):1807-1816. doi: 10.1007/s00127-021-02176-9.
  12. Ben-Ezra M, Goodwin R, Leshem E, Hamama-Raz Y. PTSD symptoms among civilians being displaced inside and outside the Ukraine during the 2022 Russian invasion. *Psychiatry Res.* 2023 Feb;320:115011. doi: 10.1016/j.psychres.2022.115011.
  13. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder and physical illness: results from clinical and epidemiologic studies. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Dec;1032:141-153. doi: 10.1196/annals.1314.011.
  14. Ranabir S, Reetu K. Stress and hormones. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011 Jan;15(1):18-22. doi: 10.4103/2230-8210.77573.
  15. Yehuda R, Giller EL, Southwick SM, Lowy MT, Mason JW. Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 1991 Nov 15;30(10):1031-1048. doi: 10.1016/0006-3223(91)90123-4.
  16. Persike DS, Al-Kass SY. Challenges of post-traumatic stress disorder (PTSD) in Iraq: biochemical network and methodologies. A brief review. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2020 Nov 6;41(4). doi: 10.1515/hmbci-2020-0037.
  17. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* 2002 Oct;53(4):865-871. doi: 10.1016/s0022-3999(02)00429-4.
  18. Raise-Abdullahi P, Meamar M, Vafaei AA, et al. Hypothalamus and Post-Traumatic Stress Disorder: A Review. *Brain Sci.* 2023 Jun 29;13(7):1010. doi: 10.3390/brainsci13071010.
  19. Pan X, Kamanga AC, Wen SW, Wang Z, Wu X, Liu A. The 24-hour urinary cortisol in post-traumatic stress disorder: A meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Jan 9;15(1):e0227560. doi: 10.1371/journal.pone.0227560.
  20. Jones T, Moller MD. Implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning in posttraumatic stress disorder. *J Am Psychiatr Nurses Assoc.* 2011 Nov-Dec;17(6):393-403. doi: 10.1177/1078390311420564.
  21. Yehuda R, Brand SR, Golier JA, Yang RK. Clinical correlates of DHEA associated with post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2006 Sep;114(3):187-193. doi: 10.1111/j.1600-0447.2006.00801.x.
  22. Pan X, Wang Z, Wu X, Wen SW, Liu A. Salivary cortisol in post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2018 Oct 5;18(1):324. doi: 10.1186/s12888-018-1910-9.
  23. Josephs RA, Cobb AR, Lancaster CL, Lee HJ, Telch MJ. Dual-hormone stress reactivity predicts downstream war-zone stress-evoked PTSD. *Psychoneuroendocrinology.* 2017 Apr;78:76-84. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.01.013.
  24. Metzger LJ, Carson MA, Lasko NB, et al. Basal and suppressed salivary cortisol in female Vietnam nurse veterans with and without PTSD. *Psychiatry Res.* 2008 Dec 15;161(3):330-335. doi: 10.1016/j.psychres.2008.04.020.
  25. Zarković M, Stefanova E, Cirić J, et al. Prolonged psychological stress suppresses cortisol secretion. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Dec;59(6):811-816. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01925.x.
  26. Kocijan-Hercigonja D, Sabioncello A, Rijavec M, et al. Psychological condition hormone levels in war trauma. *J Psychiatr Res.* 1996 Sep-Oct;30(5):391-399. doi: 10.1016/0022-3956(96)00011-8.
  27. Cleare AJ, Miell J, Heap E, et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Aug;86(8):3545-3554. doi: 10.1210/jcem.86.8.7735.
  28. Bolton MJ, Chapman BP, Van Marwijk H. Low-dose naltrexone as a treatment for chronic fatigue syndrome. *BMJ Case Rep.* 2020 Jan 6;13(1):e232502. doi: 10.1136/bcr-2019-232502.
  29. Cobb AR, Josephs RA, Lancaster CL, Lee HJ, Telch MJ. Cortisol, Testosterone, and Prospective Risk for War-zone Stress-Evoked Depression. *Mil Med.* 2018 Nov 1;183(11-12):e535-e545. doi: 10.1093/milmed/usy065.
  30. Newport DJ, Nemeroff CB. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *Curr Opin Neurobiol.* 2000 Apr;10(2):211-218. doi: 10.1016/s0959-4388(00)00080-5.
  31. Pan X, Kamanga AC, Wen SW, Liu A. Catecholamines in Post-traumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Mol Neurosci.* 2018 Dec 4;11:450. doi: 10.3389/fnmol.2018.00450.
  32. McFall ME, Veith RC, Murburg MM. Basal sympathoadrenal function in posttraumatic distress disorder. *Biol Psychiatry.* 1992 May 15;31(10):1050-1056. doi: 10.1016/0006-3223(92)90097-j.
  33. Stahlman S, Oh GT. Thyroid disorders, active component, US Armed Forces, 2008-2017. *MSMR.* 2018 Dec;25(12):2-9.
  34. Wang S. Traumatic stress and thyroid function. *Child Abuse Negl.* 2006 Jun;30(6):585-588. doi: 10.1016/j.chiabu.2005.11.012.
  35. Wells JE, Williams TH, Macleod AD, Carroll GJ. Post-traumatic stress disorder: do electrical startle responses and thyroid function usefully supplement self-report? A study of Vietnam War veterans. *Aust N Z J Psychiatry.* 2003 Jun;37(3):334-339. doi: 10.1046/j.1440-1614.2003.01185.x.
  36. Toloza FJK, Mao Y, Menon LP, et al. Association of Thyroid Function with Posttraumatic Stress Disorder: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocr Pract.* 2020 Oct;26(10):1173-1185. doi: 10.4158/EP-2020-0104.
  37. Karlović D, Marusić S, Martinac M. Increase of serum triiodothyronine concentration in soldiers with combat-related chronic post-traumatic stress disorder with or without alcohol dependence. *Wien Klin Wochenschr.* 2004 Jun 30;116(11-12):385-390. doi: 10.1007/BF03040918.
  38. Mason J, Southwick S, Yehuda R, et al. Elevation of serum free triiodothyronine, total triiodothyronine, thyroxine-binding globulin, and total thyroxine levels in combat-related posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1994 Aug;51(8):629-641. doi: 10.1001/archpsyc.1994.03950080041006.
  39. Wang S, Mason J, Southwick S, Johnson D, Lubin H, Charney D. Relationships between thyroid hormones and symptoms in combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychosom Med.* 1995 Jul-Aug;57(4):398-402. doi: 10.1097/00006842-199507000-00012.
  40. Wang S, Mason J. Elevations of serum T3 levels and their association with symptoms in World War II veterans with combat-related posttraumatic stress disorder: replication of findings in Vietnam combat veterans. *Psychosom Med.* 1999 Mar-Apr;61(2):131-138. doi: 10.1097/00006842-199903000-00001.
  41. Jung SJ, Kang JH, Roberts AL, et al. Posttraumatic stress disorder and incidence of thyroid dysfunction in women. *Psychol Med.* 2019 Nov;49(15):2551-2560. doi: 10.1017/S0033291718003495.
  42. Hsieh CT, Yen TL, Chen YH, et al. Aging-Associated Thyroid Dysfunction Contributes to Oxidative Stress and Worsened Func-

tional Outcomes Following Traumatic Brain Injury. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Jan 17;12(2):217. doi: 10.3390/antiox12020217.

43. Bookwalter DB, Roenfeldt KA, LeardMann CA, Kong SY, Riddle MS, Rull RP. Posttraumatic stress disorder and risk of selected autoimmune diseases among US military personnel. *BMC Psychiatry*. 2020 Jan 15;20(1):23. doi: 10.1186/s12888-020-2432-9.

44. O'Donovan A, Cohen BE, Seal KH, et al. Elevated risk for autoimmune disorders in Iraq and Afghanistan veterans with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2015 Feb 15;77(4):365-374. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.06.015.

45. Kyriacou A, Tziaferi V, Toumba M. Stress, Thyroid Dysregulation, and Thyroid Cancer in Children and Adolescents: Proposed Impending Mechanisms. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(1):44-53. doi: 10.1159/000524477.

46. Rohleder N, Joksimovic L, Wolf JM, Kirschbaum C. Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2004 Apr 1;55(7):745-751. doi: 10.1016/j.biopsych.2003.11.018.

47. Rohleder N, Karl A. Role of endocrine and inflammatory alterations in comorbid somatic diseases of post-traumatic stress disorder. *Minerva Endocrinol*. 2006 Dec;31(4):273-288.

48. Spitzer C, Barnow S, Völzke H, John U, Freyberger HJ, Grabe HJ. Trauma, posttraumatic stress disorder, and physical illness: findings from the general population. *Psychosom Med*. 2009 Nov;71(9):1012-1017. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181bc76b5.

49. Mesquita J, Varela A, Medina JL. Trauma and the endocrine system. *Endocrinol Nutr*. 2010 Dec;57(10):492-499. doi: 10.1016/j.endonu.2010.06.012.

50. Yehuda R. Biology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 17):41-46.

51. Sabioncello A, Kocijan-Hercigonja D, Rabati S, et al. Immune, endocrine, and psychological responses in civilians displaced by war. *Psychosom Med*. 2000 Jul-Aug;62(4):502-508. doi: 10.1097/00006842-200007000-00008.

52. Ismail K, Kent K, Sherwood R, et al. Chronic fatigue syndrome and related disorders in UK veterans of the Gulf War 1990-1991: results from a two-phase cohort study. *Psychol Med*. 2008 Jul;38(7):953-961. doi: 10.1017/S0033291707001560.

53. Miller GE, Chen E, Zhou ES. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull*. 2007 Jan;133(1):25-45. doi: 10.1037/0033-2909.133.1.25.

54. Speer KE, Semple S, Naumovski N, D'Cunha NM, McKune AJ. HPA axis function and diurnal cortisol in post-traumatic stress disorder: A systematic review. *Neurobiol Stress*. 2019 Jun 4;11:100180. doi: 10.1016/j.ynstr.2019.100180.

55. Dajani R, Hadfield K, van Uum S, Greff M, Panter-Brick C. Hair cortisol concentrations in war-affected adolescents: A prospective intervention trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Mar;89:138-146.

doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.12.012.

56. Sivik T, Delimar D, Korenjak P, Delimar N. The role of blood pressure, cortisol, and prolactin among soldiers injured in the 1991-1993 war in Croatia. *Integr Physiol Behav Sci*. 1997 Oct-Dec;32(4):364-372. doi: 10.1007/BF02688632.

57. Smeeth D, McEwen FS, Popham CM, et al. War exposure, post-traumatic stress symptoms and hair cortisol concentrations in Syrian refugee children. *Mol Psychiatry*. 2023 Feb;28(2):647-656. doi: 10.1038/s41380-022-01859-2.

58. Rogli G, Pibernik-Okanovi M, Prasek M, Metelko Z. Effect of war-induced prolonged stress on cortisol of persons with type II diabetes mellitus. *Behav Med*. 1993 Summer;19(2):53-59. doi: 10.1080/08964289.1993.9937565.

59. Bains M, Shortall C, Manzuangani T, Katona C, Russell K. Identifying post-traumatic stress disorder in forced migrants. *BMJ*. 2018 May 10;361:k1608. doi: 10.1136/bmj.k1608.

60. Vacchiano CA, Wofford KA, Titch JF. Chapter 1 posttraumatic stress disorder: a view from the operating theater. *Annu Rev Nurs Res*. 2014;32:1-23. doi: 10.1891/0739-6686.32.1.

61. Engel CC, Jaffer A, Adkins J, Riddle JR, Gibson R. Can we prevent a second 'Gulf War syndrome'? Population-based healthcare for chronic idiopathic pain and fatigue after war. *Adv Psychosom Med*. 2004;25:102-122. doi: 10.1159/000079061.

Отримано/Received 05.01.2024

Рецензовано/Revised 15.01.2024

Прийнято до друку/Accepted 23.01.2024 ■

#### Information about authors

- O.Yu. Usenko, MD, PhD, Professor; Director of the Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4957-4104>  
 I.P. Khomenko, MD, PhD, Professor of Department of surgery and vascular surgery, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-8199-5083>  
 A.E. Kovalenko, MD, PhD, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor at the Department of Surgery and Transplantology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: [ae@kovalenko.co.ua](mailto:ae@kovalenko.co.ua); phone: +380(66)2983899; <https://orcid.org/0000-0003-0326-6421>  
 V.V. Negodyuk, MD, PhD, Professor at the Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Ukraine Armed Forces, Kharkiv, Ukraine; e-mail: [vol-ramzes13@ukr.net](mailto:vol-ramzes13@ukr.net); <https://orcid.org/0000-0003-4540-5207>  
 K.V. Misyura, MD, PhD, Professor, Director of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: [nauka@ipep.com.ua](mailto:nauka@ipep.com.ua); phone: +380(57)7004015; <https://orcid.org/0000-0002-0258-9109>  
 A.V. Zabronsky, postgraduate student of Shupyk National Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Conflicts of interests.** The authors declare that there is no conflict of interest and no financial interest in the preparation of this article.

**Information about funding.** This study has no funding and was carried out as part of the research work of Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology NAMS of Ukraine.

**Authors' contribution.** O.Yu. Usenko — research concept and design; I.P. Khomenko — research concept and design; A.E. Kovalenko — primary literature search, translation of literary sources, article writing, general editing; V.V. Nehoduiko — primary literature search, translation of literary sources, writing of an article; K.V. Misyura — summarization of research results; A.V. Zabronsky — primary literature search, translation of literary sources, writing of an article.

O.Yu. Usenko<sup>1</sup>, I.P. Khomenko<sup>2</sup>, A.E. Kovalenko<sup>3</sup>, V.V. Nehoduiko<sup>4</sup>, K.V. Misyura<sup>5</sup>, A.V. Zabronsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kyiv City Clinical Hospital 8, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>4</sup>Military Medical Clinical Centre of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine

<sup>5</sup>State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

### Endocrine dysfunction in the pathogenesis of combat surgical trauma and post-traumatic stress disorder (scientific review)

**Abstract.** The modern hostilities have created the unique challenges for medical, surgical and rehabilitation assistance to people liable for military service who have sustained injuries in the battle conditions. The experience of providing medical care for participants of modern military operations has shown that endocrine dysfunction is a leading pathogenetic link that affects the human body in combat surgical trauma and post-traumatic stress disorders. The main pathogenetic mechanism of trauma and post-traumatic stress disorders is associated with dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Hormones such as cortisol, dehydroepiandrosterone, adrenaline and noradrenaline are involved in the neuroendocrine mechanisms of stress development. These hormones regulate and control the stress response, reflecting the stages of its course and the adaptive capacities of the organ-

ism. Dysfunction of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis has a significant importance in the regulation of both acute and chronic stress accompanied by the clinical development of various thyroid disorders such as hyperthyroidism, Graves' disease, autoimmune thyroidopathies and nodular transformation. Therefore, the practical significance lies in the clinical studying the key indicators of pituitary-adrenal and pituitary-thyroid function, monitoring the function of the adrenal glands and the thyroid. Correction of these disorders, the treatment and rehabilitation of patients with combat-related traumatic injuries should be carried out with specialized endocrinological assistance. This approach will be relevant for military medicine in Ukraine in the following years.

**Keywords:** combat-related surgical injuries; post-traumatic stress disorder; endocrine dysfunction