

OCD, also known as obsessive-compulsive neurosis, is traditionally defined as a psychogenically caused anxiety state, the clinical content of which is made up of involuntarily arising thoughts and actions, to which patients are critical and unsuccessfully struggle with them.

The incidence of OCD is about 1.5% in the general population, and the prevalence of anxiety-phobic disorders reaches 5% in the population, which makes the issue of their study significant and relevant.

The problem of studying various aspects of the pathogenesis of OCD is far from being solved. Various studies have examined the relationship between the etiopathogenesis of OCD and the personality traits of patients, comorbid affective-anxiety spectrum disorders, and genetic and biochemical factors. However, a single model of the etiopathogenesis of OCD has not yet been created.

Key words: obsessive-compulsive disorder, obsessions, compulsions, etiopathogenesis.

ORCID and contribution / ORCID автора та його внесок до статті:

Isakov R. I.: <https://orcid.org/0000-0001-9127-2930>^{ABCD}

Herasymenko L. O.: <https://orcid.org/0000-0001-9002-3641>^{BEF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Herasymenko Larysa Oleksandrivna / Герасименко Лариса Олександрівна

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36013, Poltava, 1 Medychna str. / Адреса: Україна, 36013, м. Полтава, вул. Медична 1

Tel.: +380507562244 / Тел.: +380507562244

E-mail: larysaherasymenko@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 20.09.2024 / Стаття надійшла 20.09.2024 року

Accepted 13.02.2025 / Стаття прийнята до друку 13.02.2025 року

DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-33-43

UDC 612.12 : 616-009

Karnaukh T. V., Babak S. V.

MODERN VIEWS ON THE PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL MECHANISMS OF PANIC DISORDERS

National University of Ukraine on Physical Education and Sport (Kyiv, Ukraine)

tatiana.karnaukh@gmail.com

WHO states the spread of panic disorders among the population of the planet, the manifestation of which is stimulated by various stressful events – pandemics, wars, etc. Treatment of disorder is not always effective, often the disorder takes a chronic form. Identifying causes and improving scientific approaches to the study of physiological and biochemical mechanisms of panic disorders can help to discover the best treatments. Purpose of the study: Meta-analysis of scientific literature on modern studies of physiological and biochemical mechanisms of panic disorders. Often panic disorders have common correlates with diseases of different organ systems. There is a lot of experimental evidence of panic and breathing. It is proved that hyperventilation and hypoxia have panicogenic properties. Some pharmacological agents provoke panic. The development of panic disorders is observed in the presence of chemical imbalance in different brain structures: brain stem, hypothalamus, cerebellum and cortex. The cause of respiratory disorders may be dysfunction of homeostatic systems. People with panic disorders have recorded changes in the bioelectric activity of the CNS neurons. In understanding the causes and consequences of panic disorders, biochemical studies that are currently small are important. There is scientific evidence that the potential capacity of CO₂ and lactate changes the brain pH, that is, pH chemosensing can be important. Therefore, a picture of panic disorder is a complex result of numerous physiological and biochemical processes in various networks of brain neurons and the main systems of the body.

Key words: panic disorder, breathing, brain centers related to panic, hypotheses of the pathogenesis of panic disorders.

Connection of the publication with planned research works.

The work was carried out following the research plan of the Department of Medical and Biological Disciplines of the National University of Ukraine on Physical Education and Sport: «Influence of endogenous and ex-

ogenous factors on the course of adaptive reactions of the body to physical activity of different intensity» (state registration number 012U108187).

Introduction.

According to WHO, about 264 million people in the world (3.6% of the world's population) have panic dis-

orders [1]. Panic disorder often leads to loss of work capacity. Panic disorder leads to disability, and treatment of the disorder is very often ineffective. Identifying the causes and mechanisms of panic attacks and panic disorders can help in discovering better treatment methods [2].

In recent decades, scientific research has shown that breathing is one of the main human functions involved in the phenomenology and biological mechanisms of panic disorder. It has long been known that through the regulation of breathing, a person is able to change their physical and mental state.

There are studies that show the effect of yoga breathing exercises on brain activity [3].

There is now a wealth of experimental evidence supporting the primary importance of respiratory symptoms as a core feature of panic attacks [4]. Clinical studies have shown that respiratory sensations constitute a distinct cluster of panic symptoms and play an important role in the pathophysiology of panic [5].

Meuret et al. (2006) identified a cardiorespiratory cluster similar to the respiratory cluster in the presence of symptoms such as shortness of breath, feeling of suffocation and palpitations. Studies by scientists show that sweating, dizziness and palpitations load the respiratory component. Sweating has a high correlation coefficients with various panic symptoms. Heart palpitations and cardiac output are secondary to changes in respiratory stimulus. Dizziness is considered as part of the hyperventilation cluster. Dizziness can be considered as a consequence of bradycardia. Palpitations can be a consequence of activation of the baroreceptor reflex. Therefore, the listed symptoms are associated with activation of the neurovegetative component [5].

Panic disorders have common correlates with neurological disorders (in particular, with fibromyalgia, epilepsy, cerebral palsy), gastrointestinal diseases (gastroesophageal reflux disease), hormonal disorders, as well as cardiovascular and respiratory diseases (asthma) [6].

Panic disorders are often associated with poor quality of life. Andrea Iengo (2020) suggests that this should be taken into account in the treatment strategy for panic disorders [7, 8].

Certain events create new challenges in the adaptability of the human body. Panic disorders have received increased attention from scientists and physicians during the SARS-CoV-2 pandemic, as the number of patients with panic disorders has increased at this time [9, 10, 11].

The extreme stress experienced by military personnel and civilians during war and natural disasters significantly increases the incidence of panic disorders [12, 13, 14].

Panic disorder research is relevant, it continues. The prospects of this research are described by Nardi Antonio E & Balon Richard (2020) [15].

The aim of the study.

Meta-analysis of scientific literature regarding modern studies of physiological and biochemical mechanisms of panic disorders.

Object and research methods.

A literature search and analysis of publications in electronic databases: «PubMed», «Google Scholar», «Web of Science» and other databases was conducted

through the Google search engine. The inclusion criteria were: «Panic disorders», «Panic attacks», «Respiration and panic disorders», «Cardiovascular system and panic disorders», «Hormonal system and panic disorders», «Nervous system and panic disorders», «EEG and panic disorders», «Homeostasis and panic disorders», «SARS-CoV-2 pandemic and panic disorders», «War and panic disorders», etc. The criteria for selecting articles were: literature reviews, original articles, clinical observations made over the last 20 years.

Main part.

A lot of scientific data has been accumulated, which is devoted to the search for the causes of panic disorders. Scientists believe that the symptoms of panic disorders, first of all, are caused by the state of the respiratory system. So, today, it has been proven that hyperventilation causes the appearance of symptoms that are quite similar to those in panic disorders. Namely: shortness of breath, tremor, paresthesias, fainting, «hyperventilation syndrome». Although the same processes do not always occur. However, hyperventilation may not cause panic attacks. Experimental data of Griez and Perna indicate that hyperventilation is an important component of panic disorders, but it should not be considered as the cause of these disorders [4].

Diseases of the respiratory system are more often observed in people with panic disorders. Therefore, scientists assume that the presence of a respiratory disease increases the risk of developing panic symptoms.

The carbon dioxide (CO₂) challenge paradigm has been useful for modeling panic in the laboratory [16].

Studies show that hypoxia also has panicogenic properties. Beck et al. studied the reaction of patients with panic disorders to inhalation of a gas mixture: 5% CO₂ / 12% O₂. Patients with panic disorders showed a stronger reaction than healthy people from the control group. Thus, there are experimental studies and clinical observations that prove the connection between panic and breathing [17].

CO₂ causes obvious temporary physical symptoms and associated anxiety [18]. CO₂ easily crosses the blood-brain barrier [19] and can temporarily disrupt the work of various body systems [20]. This also applies to psychophysiological and neuroendocrine changes.

The CO₂ test has long been used as a method of induction of panic attacks not only in experimental conditions but also in clinical conditions [21, 22, 23]. The test induces certain, rather broad, disturbances in homeostasis [24].

Certain hypocapnic disorders were found in the studied individuals with anxiety disorders, in particular with panic attacks [25].

Due to the fact that the occurrence of panic attacks cannot be predicted and studied while they are present in the body, scientists have developed quite effective methods of inducing panic disorder symptoms. Thus, it has become possible to study panic disorders in experimental conditions.

Scientists have developed «biological provocation tests» using a number of pharmacological agents that provoke a state of panic. Examples of substances that can potentially cause panic attacks: inhalation of carbon dioxide or inhalation of highly concentrated mixtures of carbon dioxide (CO₂) and oxygen (O₂), infusion of sodium lactate, doxapram, cholecystokinin, noradrenaline,

isoproterenol, oral intake of yohimbine and caffeine, serotonin receptor activators, etc. [2]. Induced panic can be assessed by various physiological and psychological parameters [16].

Back in the 1990s, Donald Klein suggested that a panic attack could be considered a false alarm about suffocation.

Panic attacks also differ from reactions of acute anxiety and fear, since during attacks, activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is not recorded.

The relationship between panic and breathing has been studied and confirmed in clinical data. As for physiological studies, they are controversial. Scientists do not always recognize the central role of breathing in the pathogenesis of panic disorders. There is no clear evidence that chemosensitivity and respiratory physiology are altered in panic disorders. This has stimulated scientists to further scientific research and hypotheses [26].

The above-mentioned model of hyperventilation was considered by Ronald Ley as the basis of an innate emotional-respiratory response. A hyperventilation panic attack is caused by severe suffocation that cannot be controlled. That is, panic attacks are essentially a synergistic interaction of hyperventilation and fear. Mild symptoms occur with moderate overbreathing. The patient is able to stay in this state for a long time. However, the acceleration of breathing provokes an increase in the symptoms of respiratory alkalosis. Reaching the threshold causes anxiety and fear.

Holloway and McNally (1987), McNally and Eke (1996) have developed cognitive models. They have linked anxiety sensitivity, which is the emergence of fear of bodily sensations, to the panicogenic properties of respiratory problems. However, Colasanti Alessandro et al. (2008) have shown that in experimental panic, subjective fear has a greater correlation with respiratory sensations than with cognitive functions. These authors are inclined to believe that the main role in the pathophysiology of panic is played by respiratory control, rather than cognitive functions [5, 24].

Inhalation of carbon dioxide-enriched air induces anxiety in patients with panic disorder, which is often interpreted as a sign of biological vulnerability [26]. Some authors consider CO₂ inhalation as a nonspecific trigger of panic attacks. In their view, CO₂ provokes panic by stimulating an oversensitive «fear network» that turns on connections between neurons in the brainstem, hypothalamus, amygdala, prefrontal cortex of the cerebral hemispheres, insula and thalamus. It is also believed that the disruption of coordination of information from the cerebral cortex and brainstem stimulates the activity of the amygdala. And this, in turn, causes a panic attack (as a reaction to various physiological signals and sensory information, i.e., to non-specific stimuli) [17, 27].

The serotonergic system, compared to the noradrenergic system, is more relevant to the pathophysiological mechanisms of panic. The serotonergic system modulates the panic attack, while the noradrenergic system is related to the clinical manifestations [28].

Studies by scientists and doctors show that patients with panic disorder are more vulnerable to repeated panic attacks. There are neurochemical hypotheses for this phenomenon: 1) insufficient serotonergic inhibition

of neurons in the dorsal periaqueductal gray matter of the midbrain (this part of the brain organizes defensive reactions) and neurons in the rostral ventrolateral medulla (which generate neurovegetative symptoms of panic); 2) deficiency of endogenous opioids causes increased sensitivity to suffocation and anxiety [29].

Therefore, the symptoms of panic disorder can be caused by a chemical imbalance in the brain. The biggest role is played by the hormone cortisol, the neurotransmitter serotonin and the inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA). The inhibitory neurotransmitter counteracts excitation in the brain, helps suppress anxiety. A low level of GABA was found in patients with panic disorder. And increased cortisol levels are a likely cause of panic attacks. Corticosteroid excess reduces serotonin synthesis and can cause anxiety and irrational fear [30].

Interesting views on the state of the respiratory system in people with panic disorders are the ideas of physiologists in the context of the concept of «entropy». As is known, entropy is the degree of chaos in processes and systems. Living organisms, having complex and dynamic structures, are normally in equilibrium around homeostatic levels, but the equilibrium fluctuates between order and disorder. Both internal and external disturbances can transfer the biological system to a state with a high degree of instability. There are two ways out of this state: 1) a new level of order; 2) a pathological state. Regarding respiratory functions, high entropy in these functions, accompanied by unstable respiratory homeostasis, under the influence of a certain disturbance, can cause panic attacks [4].

Caldirola, D et al. (2004) found higher entropy in respiratory patterns in patients with panic disorder compared to healthy controls. Overall, the researchers confirmed the presence of abnormal respiratory physiology in panic disorder [31].

The central role in the regulation of breathing belongs to the brainstem, which has the main circuits for respiratory rhythm and pattern generation. The respiratory centers of the brainstem depend on sensitive afferents, on chemoreceptors, on receptors of the lung wall, and also depend on the pacemaker. In addition to the brainstem, the hypothalamus, cerebellum and cortex also play a role in the modulation of breathing depending on various physiological states. The motor cortex and the limbic system, through descending pathways, affect breathing during volitional efforts, the experience of various emotions.

Periodically, the respiratory system may experience severe respiratory irregularity. In the case of abnormal respiratory signals, the irregularity is considered to be the result of compensatory or adaptive reactions.

Irregularity may arise as a result of an intrinsic disturbance of the activity of the brainstem respiratory rhythm neurons. The synchrony of the neurons responsible for the act of inhalation and exhalation may also be disrupted. Given the idea of a possible intrinsic respiratory instability, abnormal responses to respiratory challenges can be considered as a global disruption of the mechanism for overcoming external stimuli. But this idea remains untested at present.

It is known that limbic structures are involved in the occurrence of respiratory changes during various emo-

tional states, but scientists do not consider higher centers as the main sources of respiratory instability [4].

Other scientists believe that the cause of respiratory failure may be dysfunction of the regulation of homeostatic systems. Irregularity of respiratory function is not only an internal instability of breathing. Thus, there is evidence of abnormal regulation of other homeostatic functions, in particular, the cardiovascular system in patients with panic disorders. Respiratory functions are directly related to cardiovascular effects. Patients with panic disorders have reduced heart rate variability. It is worth noting that the medulla oblongata contains both the respiratory center and the cardiovascular center, which have interneuronal connections. Therefore, respiratory function disorders through these neuronal networks will also affect the functioning of the cardiovascular system. However, scientists note that such a reaction is not specific only to panic disorders [32].

Some studies have shown that panic disorders may increase the risk of developing cardiovascular disease [33].

The brainstem contains vestibular nuclei, whose functions are to maintain blood gas homeostasis during motor acts and to maintain body posture. Respiratory centers also have connections with vestibular nuclei [34].

Perna et al. suggest that respiratory irregularity in patients with panic disorders may be triggered by a rather complex abnormality in the functioning of brainstem neural networks, on which the regulation of physiological homeostasis functions depends.

Recent studies have suggested that subclinical alterations in breathing and other homeostatic functions are present in patients with panic disorder. The network of neurons in the hippocampus, medial prefrontal cortex, amygdala, and its projections to the brainstem that are involved in the emotion of fear may be abnormally sensitive in patients with panic disorder. Alterations in several neurochemical systems may reflect complex interactions between networks of neurons in the brain [17].

There is a connection between the disruption of the processing of information about homeostasis, which supports basic emotions, and the emergence of abnormal respiratory primary emotions, which reach the level of consciousness as panic attacks. In the brainstem there is a parabrachial nucleus, which receives information from the vestibular nuclei, respiratory and cardiovascular systems, etc., and which is associated with the formation of emotional reactions. The parabrachial nucleus also has extensive connections with higher centers of emotional reactions. In an animal experiment, chemical stimulation of the nucleus affects breathing and cardiovascular function [34].

From an evolutionary point of view, panic can be seen as an emotion that warns of danger. Then it is logical that the subjective feeling of panic (or discomfort) is accompanied by exacerbation of respiratory sensations [5].

Thus, the picture of panic disorder is a complex result of numerous interactions between different networks of neurons in the brain. And the attempt to focus on only one isolated component of this tangled complex as the «pathogenetic» system of panic disorder is unjustified [17].

Currently, scientific material has been accumulated, although not always unambiguous, showing changes in the bioelectrical activity of CNS neurons (in the cortex and subcortical nuclei of the cerebral hemispheres, in the brainstem) in people with panic disorders [35]. However, such data are still scarce, due to the complexity of electroencephalographic studies during the experience of panic attacks.

It is a well-known fact that smoking has a negative impact on the lungs. Research results show that smoking is observed much more often among patients with panic disorders than among healthy people. Therefore, scientists claim that daily smoking is a fairly strong risk for the occurrence of panic attacks. Smokers are more likely to have irregular breathing. Therefore, smoking can be considered a destructive factor that may affect the occurrence or maintenance of the disorder.

It has also been noted that panic attacks are more likely to occur after alcohol consumption [30].

Currently, the study of panic disorders at the biochemical level is relevant. For example, there is scientific evidence that patients with panic disorders consistently show an increased lactic acid response to alkalosis caused by hyperventilation or sodium lactate infusion.

In general, lactic acid production in humans can increase as: a normal homeostatic response to intracellular alkalosis; a response to metabolically significant hypoxia; a response to norepinephrine, which increases intracellular cyclic AMP [36].

Observations suggest that CO_2 and lactate may share the ability to acidify interstitial pH in the brain. Another panicogen, doxapram, acts by a similar mechanism. As is known, doxapram stimulates lung ventilation [2].

In panic disorder, pH may be abnormally regulated. Brain pH depends on the $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ buffer system, which is regulated by respiration. Irregular breathing in panic disorder may be a consequence of frequent sighing. With persistent irregular breathing, patients with panic disorder have chronically low end-tidal CO_2 levels [2].

A better understanding of panic disorder is possible with a deeper understanding of brain pH regulation and pH-sensitive receptors. The potential ability of CO_2 and lactate, the two most well-studied panicogens, to alter brain pH is known, suggesting that pH chemosensation may be important [2].

There is evidence that there is a high rate of missed diagnoses and misdiagnoses of panic disorders. The diagnosis of panic disorders requires a wide differentiation and caution, and this requires a deep knowledge of the mechanisms of panic disorders. Successful diagnostic results may require a combination of different treatment methods and an individual approach. Treatment often includes medications such as selective serotonin reuptake inhibitors and/or psychotherapy, both of which are very effective. Cognitive behavioral therapy has been used successfully (but, often with short-term effectiveness), certain medications, in particular benzodiazepines, reboxetine, olanzapine, and augmentation with pindolol, divalproex sodium, aripiprazole, and olanzapine in short-term treatment. There is evidence that physical activity can reduce symptoms of panic disorders. Certain herbal drugs and dietary supplements have also been suggested

to potentiate serotonin syndrome when combined with antidepressants [37, 38].

Chen Mu-Hong, Tsai Shih-Jen (2016) provide an analysis of the problem of the existence of a chronic or relapsing-remitting clinical course of panic disorder. The authors consider potential risk factors associated with treatment resistance, including characteristics of panic disorder, other psychiatric and physical comorbidities, and psychosocial stress. They also summarize potential pathophysiological features, such as genetic susceptibility, altered brain function, brain-derived neurotrophic factor, and long-term inflammation, to explain treatment resistance [39].

Conclusions.

The picture of panic disorder is a complex result of numerous physiological and biochemical processes in various networks of neurons in the brain and major systems of the body.

Prospects for further research.

Further study of the causes, risks, consequences, mechanisms, and treatment of panic disorders should be carried out in light of new stress factors affecting the physical body and human psyche (in particular, these include natural disasters, epidemics, and wars).

DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-33-43

УДК 612.12 : 616-009

Карнаух Т. В., Бабак С. В.

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ФІЗІОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕБІГУ ПАНІЧНИХ РОЗЛАДІВ

Національний університет фізичного виховання і спорту України (м. Київ, Україна)

tatiana.karnaukh@gmail.com

ВООЗ констатує поширення панічних розладів серед населення планети, прояв яких стимулюється різними стресовими подіями – пандеміями, війнами і т.ін. Лікування розладу не завжди є ефективним, часто розлад набуває хронічної форми. Виявлення причин та вдосконалення наукових підходів до вивчення фізіологічних та біохімічних механізмів виникнення панічних розладів можуть допомогти у відкритті кращих методів лікування. Мета дослідження: мета-аналіз наукової літератури стосовно сучасних досліджень фізіологічних та біохімічних механізмів перебігу панічних розладів. Часто панічні розлади мають спільні кореляти з захворюваннями різних систем органів. Є багато експериментальних доказів зв'язку між панікою та диханням. Доведено, що гіпервентиляція та гіпоксія мають панікогенні властивості. Певні фармакологічні агенти провокують стан паніки. Розвиток панічних розладів спостерігають при наявності хімічного дисбалансу в різних структурах мозку: стовбура мозку, гіпоталамуса, мозочка і кори. Причиною порушення дихання може бути дисфункція регуляції гомеостатичних систем. У людей з панічними розладами зафіксовано зміни у біоелектричній активності нейронів ЦНС. У розумінні причин та наслідків панічних розладів важливим є біохімічні дослідження, яких наразі є мало. Є наукові дані, що потенційна здатність CO₂ і лактату змінює рН мозку, тобто хемосенсация рН може бути важливою. Отже, картина панічного розладу є комплексним результатом численних фізіологічних та біохімічних процесів у різних мережах нейронів мозку та основних системах організму.

Ключові слова: панічний розлад, дихання, центри мозку, пов'язані із панікою, гіпотези патогенезу панічних розладів.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри медико-біологічних дисциплін Національного університету фізичного виховання і спорту України «Вплив ендегенних та екзогенних факторів на перебіг адаптаційних реакцій організму до фізичних навантажень різної інтенсивності» (номер державної реєстрації 012U108187).

Вступ.

За даними ВООЗ, близько 264 млн людей у світі (3,6 % населення планети) – мають панічні розлади [1]. Панічний розлад часто призводить до втрати працездатності. Панічний розлад призводить до інвалідності, лікування розладу дуже часто є неефективним. Виявлення причин та механізмів виникнення панічних атак і панічних розладів можуть допомогти у відкритті кращих методів лікування [2].

За останні десятиліття наукові дослідження показали, що дихання є однією з основних функцій людини, залучених до феноменології та біологічних механізмів панічного розладу. Здавна відомим є той факт,

що за допомогою регуляції дихання людина здатна змінювати фізичний і психічний стан.

Є дослідження, які показують вплив дихальних йогівських вправ на мозкову діяльність [3].

Наразі є багато експериментальних даних, які підтверджують першочергове значення респіраторних симптомів як основних ознак панічних атак [4]. Клінічні дослідження показали, що дихальні відчуття становлять окремий кластер симптомів паніки та відіграють важливу роль у патофізіології паніки [5].

Meuret et al. (2006) виявив серцево-респіраторний кластер, схожий на респіраторний кластер наявності таких симптомів, як: задишка, відчуття задухи і серцебиття. Дослідження вчених показують, що потовиділення, запаморочення і серцебиття навантажують дихальний компонент. Потовиділення має високі коефіцієнти кореляції з різними панічними симптомами. Серцебиття і серцевий викид є вторинними стосовно змін дихального стимулу. Запаморочення розглядають як частину гіпервентиляційного кластера. Запаморочення можна розглядати як наслідок брадикардії. Серцебиття може бути наслідком акти-

вації барорецепторного рефлексу. Отже, перелічені симптоми пов'язані з активацією нейровегетативного компоненту [5].

Панічні розлади мають спільні кореляти з неврологічними розладами (зокрема, з фіброміалгією, епілепсією, церебральним паралічем), шлунково-кишковими захворюваннями (гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба), гормональними порушеннями, а також серцево-судинними і респіраторними захворюваннями (астма) [6].

Панічні розлади часто залежать від низької якості життя. Andrea Iengo (2020) пропонує це враховувати в стратегії терапії лікування панічних розладів [7, 8].

Певні події створюють нові виклики в адаптивності людського організму. До панічних розладів зростає увага вчених та медиків у період пандемії SARS-CoV-2, оскільки кількість пацієнтів з панічними розладами в цей час зростає [9, 10, 11].

Надзвичайний стрес, який переживають військово-службовці та цивільні люди під час війни, а також під час стихійних лих значно підвищує частоту прояву панічних розладів [12, 13, 14].

Дослідження панічних розладів є актуальними, вони продовжуються. Перспективи цих досліджень описані Nardi Antonio E & Balon Richard (2020) [15].

Мета дослідження.

Мета-аналіз наукової літератури стосовно сучасних досліджень фізіологічних та біохімічних механізмів перебігу панічних розладів.

Об'єкт і методи дослідження.

Проведено літературний пошук та аналіз публікацій у електронних базах даних: «PubMed», «Google Scholar», «Web of Science» та інших базах через пошукову систему Google. Критеріями включення були: «Панічні розлади», «Панічні атаки», «Дихання і панічні розлади», «Серцево-судинна система і панічні розлади», «Гормональна система і панічні розлади», «Нервова система і панічні розлади», «ЕЕГ і панічні розлади», «Гомеостаз і панічні розлади», «Пандемія SARS-CoV-2 і панічні розлади», «Війна і панічні розлади» та ін. Критеріями відбору статей були: літературні огляди, оригінальні статті, клінічні спостереження, зроблені за останні 20 років.

Основна частина.

Накопичено багато наукових даних, які присвячені пошукам причин виникнення панічних розладів. Вчені вважають, що симптоми панічних розладів, у першу чергу, спричинені станом дихальної системи. Так, на сьогодні, доведено, що гіпервентиляція спричинює появу симптомів, досить подібних до таких при панічних розладах. А саме: задишка, тремор, парестезії, непритомність, «синдромом гіпервентиляції». Хоча не завжди відбуваються однакові процеси. Однак, гіпервентиляція може і не викликати панічних нападів. Експериментальні дані Griez and Perna свідчать про те, що гіпервентиляція є важливим компонентом панічних розладів, але її не слід розглядати як причину цих розладів [4].

Захворювання дихальної системи частіше спостерігають у людей із панічними розладами. Тому вчені припускають, що наявність респіраторного захворювання збільшує ризики розвитку симптомів паніки.

Парадигма виклику вуглекислого газу (CO_2) була корисною для моделювання паніки в лабораторії [16].

Дослідження показують, що гіпоксія також має панікогенні властивості. Beck et al. вивчали реакцію хворих з панічними розладами на вдихання газової суміші: 5% CO_2 / 12% O_2 . Пацієнти із панічними розладами проявили більш сильну реакцію, ніж здорові люди контрольної групи. Отже, є експериментальні дослідження і клінічні спостереження, що доводять зв'язок паніки та дихання [17].

CO_2 викликає очевидні тимчасові фізичні симптоми та супутню тривогу [18]. CO_2 легко долає гематоенцефалічний бар'єр [19] і може на певний час порушити роботу різних систем організму [20]. Це стосується також психофізіологічних та нейроендокринних змін.

Тест з CO_2 давно використовується як метод індукції панічних атак не тільки в експериментальних умовах панічних атак неможливо передбачити та вивчати під час їхньої присутності в організмі, вчені розробили досить ефективні методи виклику симптомів панічних розладів. І таким чином, стало можливим дослідження панічних розладів в експериментальних умовах.

Вчені розробили «біологічні провокаційні тести» з використанням низки фармакологічних агентів, що провокують стан паніки. Приклади речовин, які потенційно здатні викликати панічні атаки: вдихання вуглекислого газу або вдихання висококонцентрованих сумішей вуглекислого газу (CO_2) і кисню (O_2), інфузії лактату натрію, доксапраму, холецистокініну, норадреналіну, ізопротеренолу, пероральний прийом йохімбіну і кофеїну, активаторів серотонінових рецепторів та ін. [2]. Викликану паніку можна оцінити різними фізіологічними і психологічними параметрами [16].

Ще у 90-ті роки ХХ ст. Donald Klein висловив думку про те, що панічний напад можна розглядати як помилкову тривогу на задиху.

Панічні атаки відрізняються і від реакцій гострої тривоги та страху, оскільки при атаках не фіксується активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі.

Зв'язок між панікою та диханням досліджували та підтверджували на клінічних даних. Стосовно фізіологічних досліджень, то вони є суперечливими. Вчені не завжди визнають центральну роль дихання в патогенезі панічних розладів. Немає явних доказів того, що хемочутливість та фізіологія дихання змінюється при панічних розладах. Це стимулювало вчених до подальших наукових пошуків та гіпотез [26].

Вище згадану модель гіпервентиляції Ronald Ley розглядав як основу вродженої емоційно-респіраторної реакції. Виникнення гіпервентиляційної панічної атаки спричинюється сильною задухою, яку неможливо контролювати. Тобто, панічні атаки є по суті справи синергічною взаємодією гіпервентиляції та страху. Легкі симптоми виникають при помірному надмірному диханні. Пацієнт спроможний знаходитись у такому стані тривалий час. Однак, пришвидшення дихання провокує посилення симптомів респіраторного алкалозу. Досягнення порогу викликає тривогу і страх.

Holloway і McNally (1987), McNally і Eke (1996) розробили когнітивні моделі. Вони пов'язали чутливість до тривоги, що полягає у виникненні страху тілесних відчуттів з панікогенними властивостями респіраторних проблем. Але, Colasanti Alessandro et al. (2008) показали, що в експериментальній паніці суб'єктивний страх має більшу кореляцію із респіраторними

відчуттями, ніж з когнітивними функціями. Ці автори схиляються до думки, що головну роль у патофізіології паніки відіграє все ж таки респіраторний контроль, а не когнітивні функції [5, 24].

Вдихання повітря, збагаченого вуглекислим газом, викликає тривогу у пацієнтів з панічним розладом, що часто трактується як ознака біологічної вразливості [26]. Деякі автори розглядають вдихання CO₂ як неспецифічний тригер панічних атак. На їхній погляд CO₂ провокує паніку, стимулюючи надмірно чутливу «мережу страху», яка вмикає зв'язки між нейронами стовбура головного мозку, гіпоталамуса, мигдалини, префронтальної кори півкуль великого мозку, островця і таламуса. Також вважається, що порушення координації інформації з боку кори головного мозку і стовбура мозку стимулює активність мигдалини. А це, в свою чергу, викликає напад паніки (як реакція на різні фізіологічні сигнали та чутливу інформацію, тобто на неспецифічні стимули) [17, 27].

Серотонінергічна система, порівняно із норадренергічною системою, є більш актуальна для патофізіологічних механізмів паніки. Серотонінергічна система модулює напад паніки, а норадренергічна система має відношення до клінічних проявів [28].

Дослідження вчених та дані лікарів показують, що у пацієнтів з панічним розладом підвищена вразливість до повторних панічних атак. Є нейрохімічні гіпотези цього явища: 1) недостатнє серотонінергічне гальмування нейронів дорсальної периаквадуктальної сірої речовини середнього мозку (ця частина мозку організовує захисні реакції) і нейронів ростральної вентролатеральної мозкової речовини (які генерують нейровегетативні симптоми паніки); 2) дефіцит ендогенних опіоїдів викликає підвищену чутливість до задиху та тривогу [29].

Отже, симптоми панічного розладу можуть бути викликані хімічним дисбалансом в мозку. Найбільшу роль відіграють: гормон кортизол, нейромедіатори серотонін та гальмівний нейромедіатор гама-аміномасляна кислота (ГАМК). Гальмівний нейромедіатор протидіє збудженню в мозку, сприяє пригніченню тривоги. У пацієнтів з панічним розладом виявлено низький рівень ГАМК. А підвищення рівня кортизолу є імовірною причиною нападів паніки. Надлишок кортикостероїду знижує синтез серотоніну і може викликати тривожність та безпричинний страх [30].

Цікавими поглядами на стан дихальної системи у осіб з панічними розладами є ідеї фізіологів в контексті поняття – «ентропія». Як відомо, ентропія – це ступінь хаосу в процесах і системах. Живі організми, маючи складні та динамічні структури, в нормі знаходяться в рівновазі навколо гомеостатичних рівнів, але рівновага коливається між порядком і безладом. Як внутрішні, так і зовнішні збурення можуть перевести біологічну систему на стан з високим ступенем нестабільності. Виходів з цього стану є два: 1) новий рівень порядку; 2) патологічний стан. Стосовно дихальних функцій, то висока ентропія в цих функціях, що супроводжується нестабільним респіраторним гомеостазом, під дією певного збурення, може викликати панічні атаки [4].

Дослідження Caldirola, D et al. (2004) виявили вищу ентропію у дихальних паттернах дихання у пацієнтів із панічними розладами, на відміну від контрольної групи здорових людей. Загалом, вчені підтвердили

наявність аномальної функції дихальної фізіології при панічних розладах [31].

Центральна роль у регуляції дихання належить стовбуру мозку, який має основні схеми для дихального ритму та генерації патернів. Дихальні центри стовбура мозку залежать від чутливих аферентів, від хеморецепторів, від рецепторів легеневої стінки, а також залежать від кардіостимулятора. Окрім стовбура мозку, роль в модуляції дихання в залежності від різних фізіологічних станів, відіграють також – гіпоталамус, мозочок і кора. Моторна кора та лімбічна система через низхідні шляхи впливають на дихання під час вольових зусиль, переживання різних емоцій.

Періодично в системі дихання може виникати сильна дихальна нерегулярність. При аномальних респіраторних сигналах нерегулярність розглядають як результат компенсаторних або адаптивних реакцій.

Нерегулярність може виникнути як результат внутрішнього порушення активності нейронів дихального ритму стовбура мозку. Також може порушуватись синхронність нейронів, що відповідають за акт вдиху і акт видиху. З огляду на думку про можливу внутрішню респіраторну нестабільність, аномальні відповіді на респіраторні виклики можна розглядати як глобальне порушення механізму подолання зовнішніх подразників. Але наразі ця ідея залишається не перевіреною.

Відомо, що лімбічні структури беруть участь у виникненні респіраторних змін під час різних емоційних станів, але вчені не розглядають вищі центри як основні джерела дихальної нестабільності [4].

Інші вчені вважають, що причиною порушення дихання може бути дисфункція регуляції гомеостатичних систем. Нерегулярність дихальної функції це не тільки внутрішня нестабільність дихання. Так, є докази про аномальну регуляцію інших гомеостатичних функцій, зокрема, серцево-судинної системи у пацієнтів із панічними розладами. Дихальні функції безпосередньо пов'язані із серцево-судинними впливами. Пацієнти з панічними розладами мають знижену варіабельність серцевого ритму. Варто відмітити, що в довгастому мозку знаходиться і дихальний центр, і серцево-судинний центр, які мають міжнейрональні зв'язки. Отже, порушення дихальної функції через ці мережі нейронів впливатиме і на функціонування серцево-судинної системи. Однак, вчені відмічають, що така реакція не є специфічною лише для панічних розладів [32].

Деякі дослідження показали, що панічні розлади можуть спричинити ризик розвитку серцево-судинних захворювань [33].

В стовбурі мозку є вестибулярні ядра, функції яких – підтримка гомеостазу газів крові під час рухових актів та підтримання пози тіла. Дихальні центри мають зв'язки й із вестибулярними ядрами [34].

Perna et al. припускають, що дихальна нерегулярність у пацієнтів із панічними розладами може бути спровокована досить складною аномалією в роботі нейронних мереж стовбура мозку, від яких залежить регуляція функцій фізіологічного гомеостазу.

Останні дослідження підтверджують наявність субклінічних змін у диханні та інших функціях, пов'язаних з гомеостазом організму у пацієнтів з панічними розладами. Мережа нейронів гіпокампу, медіальної префронтальної кори, мигдалеподібного тіла та його

проекції на стовбур мозку, які пов'язані з емоцією страху, може бути аномально чутливою у пацієнтів із панічними розладами. Зміни у кількох нейрохімічних системах можуть бути вираженням складної взаємодії між мережами нейронів мозку [17].

Існує зв'язок між порушенням обробки інформації про гомеостаз, яка підтримує базові емоції та виникненням аномальних респіраторних первинних емоцій, що виходить на рівень свідомості як панічні атаки. У стовбурі мозку є парабрахіальне ядро, що отримує інформацію від вестибулярних ядер, дихальної та серцево-судинної систем та ін., і, яке пов'язане із формуванням емоційних реакцій. Парабрахіальне ядро також має широкі зв'язки з вищими центрами емоційних реакцій. В експерименті на тваринах, хімічна стимуляція ядра впливає на дихання і на серцево-судинну функцію [34].

З еволюційної точки зору можна розглядати паніку як емоцію, що попереджає про небезпеку. Тоді є логічним, що суб'єктивне відчуття паніки (або дискомфорту) супроводжується загостренням респіраторних відчуттів [5].

Отже, картина панічного розладу є комплексним результатом численних взаємодій між різними мережами нейронів мозку. А спроба зосередитись лише на одному ізолюваному компоненті цього складного комплексу, як «патогенетичній» системі панічного розладу є невинуватою [17].

Наразі накопичено науковий матеріал, хоча і не завжди однозначний, який показує зміни у біоелектричній активності нейронів ЦНС (в корі та підкіркових ядрах півкуль великого мозку, в стовбурі мозку) у людей із панічними розладами [35]. Але таких даних ще мало, у зв'язку із складністю електроенцефалографічних досліджень під час переживання панічних нападів.

Відомим є факт негативного впливу куріння на легені. Результати досліджень свідчать про те, що серед пацієнтів із панічними розладами куріння спостерігається значно частіше, ніж серед здорових людей. Тому вчені стверджують, що щоденне куріння є досить сильним ризиком для виникнення нападів паніки. У курців частіше спостерігається нерегулярність дихання. Отже, куріння можна розглядати як руйнівний чинник, який, можливо, впливає на виникнення або збереження розладу.

Відмічено також, що панічні атаки частіше проявляються після вживання алкоголю [30].

На сьогодні, актуальним є дослідження панічних розладів на біохімічному рівні. Так, є наукові дані про те, що пацієнти з панічними розладами постійно виявляють підвищену реакцію молочної кислоти на алкалоз, який спричинений гіпервентиляцією або інфузією лактату натрію.

Загалом, вироблення молочної кислоти у людей може збільшуватися як: нормальна гомеостатична відповідь на внутрішньоклітинний алкалоз; відповідь на метаболічно значущу гіпокісію; відповідь на норадреналін, який підвищує внутрішньоклітинний циклічний АМФ [36].

Спостереження показують, що CO_2 і лактат можуть мати спільну здатність підкислювати інтерстиціальний рН у мозку. Інший панікоген – доксапрам – діє за подібним механізмом. Як відомо, доксапрам стимулює вентиляцію легень [2].

При панічному розладі рН може ненормально регулюватися. рН головного мозку залежить від буферної системи $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$, яка регулюється диханням. Нерегулярне дихання при панічному розладі може бути наслідком частого зітхання. При постійному нерегулярному диханні у пацієнтів з панічним розладом відмічають хронічно низький рівень CO_2 наприкінці дихання [2].

Краще розуміння панічного розладу є можливим при глибоких знаннях регуляції рН мозку та рН-чутливих рецепторів. Відомо, що потенційна здатність CO_2 і лактату, двох найбільш добре вивчених панікогенів, змінює рН мозку і це свідчить про те, що хемосенсація рН може бути важливою [2].

Є докази про те, що існує висока кількість пропущених діагнозів і помилкових діагнозів панічних розладів. Діагностика панічних розладів вимагає широкої диференціації та обережності, а для цього потрібні глибинні знання про механізми панічних розладів. Успішні результати діагностики можуть потребувати комбінації різних методів лікування та індивідуального підходу. Лікування часто включає такі препарати, як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та/або психотерапію, обидва з яких є дуже ефективними. Успішно використовується когнітивно-поведінкова терапія (але, часто ефективність є короточасною), певні лікарські препарати, зокрема, бензодіазепіни, ребоксетин, оланзапін, а також посилення піндололом, дівалпроексом натрію, арипіпразолом і оланзапіном при короточасному лікуванні. Є дані про те, що фізична активність може зменшити симптоми панічних розладів. Пропонують також певні рослинні препарати і харчові добавки, які можуть потенціювати серотоніновий синдром у комбінації з антидепресантами [37, 38].

Chen Mu-Hong, Tsai Shih-Jen (2016) дають аналіз проблеми існування хронічного або рецидивуючо-ремітуючого клінічного перебігу панічного розладу. Автори розглядають потенційні фактори ризику, пов'язані з резистентністю до лікування, включаючи характеристики панічного розладу, інші психіатричні та фізичні супутні захворювання та психосоціальний стрес. А також узагальнюють потенційні патофізіологічні особливості, такі як генетична сприйнятливості, зміна функціонування мозку, нейротрофічний фактор мозку та тривале запалення, щоб пояснити стійкість до лікування [39].

Висновки.

Картина панічного розладу є комплексним результатом численних фізіологічних та біохімічних процесів у різних мережах нейронів мозку та основних системах організму.

Перспективи подальших досліджень.

Подальше вивчення причин, ризиків, наслідків, механізмів та лікування панічних розладів слід здійснювати з огляду на нові стресові чинники впливу на фізичне тіло та психіку людини (зокрема, йдеться про стихійні лиха, епідемії, війни).

References / Література

1. MOZ Ukrainy. Panichnyi rozlad ta yak iz nym vporatisia. Kyiv: MOZ Ukrainy. Dostupno: <https://moz.gov.ua/uk/panichnij-rozlad-ta-jak-iz-nim-vporatisia>. [in Ukrainian].
2. Wemmie JA. Neurobiology of panic and pH chemosensation in the brain. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(4):475-483. DOI: [10.31887/DCNS.2011.13.4/wemmie](https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.4/wemmie).
3. Karnaukh TV. Vplyv dykhalnykh praktyk na mozkovu diialnist. Materialy IV Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi Internet-konferentsii. Fizychna kultura ditei, pidlitkiv, molodi ta dorosloho naselennia v suchasnomu sviti; 2023 Ber 16; Uman. Uman: VPTs «Vizavi»; 2023. s. 169-170. [in Ukrainian].
4. Perna G, Caldirola D, Bellodi L. Panic disorder: from respiration to the homeostatic brain. *Acta Neuropsychiatrica*. 2004;16(2):57-67.
5. Colasanti A, Salamon E, Schruers K, van Diest R, van Duinen M, Griez EJ. Carbon Dioxide-Induced Emotion and Respiratory Symptoms in Healthy Volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33:3103-3110.
6. Meuret AE, Tunnell N, Roque A. Anxiety Disorders and Medical Comorbidity: Treatment Implications. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:237-261. DOI: [10.1007/978-981-32-9705-0_15](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_15).
7. Iengo A. Brief Strategic Therapy in Panic Disorder Treatment. *Psychiatr Danub*. 2020;32(1):75-78.
8. Politis S, Bellos S, Hadjulis M, Gournellis R, Petrikis P, Ploumpidis D, et al. Epidemiology of panic disorder and subthreshold panic symptoms in the Greek general population. *Psychiatriki*. 2020;31(3):201-215. DOI: [10.22365/psych.2020.313.201](https://doi.org/10.22365/psych.2020.313.201).
9. Anjum S, Ullah R, Rana MS, Khan HA, Memon FS, Ahmed Y, et al. COVID-19 Pandemic: A Serious Threat for Public Mental Health Globally. *Psychiatr Danub*. 2020;32(2):245-250. DOI: [10.24869/psyd.2020.245](https://doi.org/10.24869/psyd.2020.245).
10. Javelot H, Weiner L. Panic and pandemic: Narrative review of the literature on the links and risks of panic disorder as a consequence of the SARS-CoV-2 pandemic. *Encephale*. 2021;47(1):38-42. DOI: [10.1016/j.encep.2020.08.001](https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.08.001).
11. Kopańska M, Dejniewicz-Velitchkov A, Bartman P, Szczygalski J. MiniQEEG and Neurofeedback in Diagnosis and Treatment of COVID-19-Related Panic Attacks: A Case Report. *Brain Sci*. 2022;12(11):1541. DOI: [10.3390/brainsci12111541](https://doi.org/10.3390/brainsci12111541).
12. Ostrovskiy MM, Panasiuk OV, Zub VI. Orhanizatsiia psykhoterapevtychnoi sluzhby pid chas viiny. *Ukrainski medychni visti*. 2020;12.1(84):27-30. [in Ukrainian].
13. Anjum G, Aziz M, Hamid H. Life and mental health in limbo of the Ukraine war: How can helpers assist civilians, asylum seekers and refugees affected by the war? *Front Psychol*. 2023;14:1129299. DOI: [10.3389/fpsyg.2023.1129299](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1129299).
14. Lushchak O, Velykodna M, Bolman S, Strilbytska O, Berezhovskiy V, Storey KB. Prevalence of stress, anxiety, and symptoms of post-traumatic stress disorder among Ukrainians after the first year of Russian invasion: a nationwide cross-sectional study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;36:100773. DOI: [10.1016/j.lanepe.2023.100773](https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100773).
15. Nardi AE, Balon R. The 40th Anniversary of Panic Disorder: From DSM-III to the Future. *J Clin Psychopharmacol*. 2020;40(2):105-108. DOI: [10.1097/JCP.0000000000001185](https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001185).
16. Rassovsky Yu, Kushner Matt G. Carbon dioxide in the study of panic disorder: issues of definition, methodology, and outcome – ScienceDirect. *Journal of Anxiety Disorders*. 2003;17(1):1-32. DOI: [10.1016/S0887-6185\(02\)00181-0](https://doi.org/10.1016/S0887-6185(02)00181-0).
17. Freire RC, Nardi AE. Panic disorder and the respiratory system: clinical subtype and challenge tests. *Braz J Psychiatry*. 2012;1:S32-41. DOI: [10.1590/s1516-44462012000500004](https://doi.org/10.1590/s1516-44462012000500004).
18. Hood RR, Zhang X, Glibert PM, Roman MR, Stoecker DK. Modeling the influence of nutrients, turbulence and grazing on *Pfiesteria* population dynamics. *Harmful Algae*. 2006;5(4):459-479.
19. Rassovsky Y, Kushner MG. Carbon dioxide in the study of panic disorder: Issue of definition, methodology, and outcome. *Journal of Anxiety Disorders*. 2003;17(1):1-32. DOI: [10.1016/S0887-6185\(02\)00181-0](https://doi.org/10.1016/S0887-6185(02)00181-0).
20. Nicolai V, van Duinen MA, Griez EJ. Objective and Subjective Measures in Recovery From a 35% Carbon Dioxide Challenge. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2008;53(11):737-744.
21. Beck JG, Shipherd JC, Zebb BJ. How does interoceptive exposure for Panic Disorder work? an uncontrolled case study. *Journal of Anxiety Disorders*. 1997;11(9):541-556.
22. Schmidt NB, Trakowski J. Interoceptive assessment and exposure in panic disorder: A descriptive study. *Cognitive and Behavioral Practice*. 2004;11(1):81-92. DOI: [10.1016/S1077-7229\(04\)80010-5](https://doi.org/10.1016/S1077-7229(04)80010-5).
23. Shufflebotham J, Wetherell MA, Hince D, Hood S, Lightman S, Nutt D, et al. Women with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome show an increased pressure response to 35% carbon dioxide stress challenge. *Stress*. 2009;12(1):30-36. DOI: [10.1080/10253890801976926](https://doi.org/10.1080/10253890801976926).
24. Vickers K, Jafarpour S, Mofidi A, Rafat B, Woznica A. The 35% carbon dioxide test in stress and panic research: overview of effects and integration of findings. *Clinical Psychology Rev*. 2012;32(3):153-164. DOI: [10.1016/j.cpr.2011.12.004](https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.12.004).
25. Babak SV, Karnaukh TV, Bakunovskiy OM. Hipokapnichni porushennia u osib z panichnymy rozladamy. *Biuletyn materialiv naukovoi konferentsii XXII-i chytannia VV Pidvysotskoho*; 2023 Trav 18-19; Odesa. Odesa: UkrNDI medytyny transportu; 2023. s. 21-23. [in Ukrainian].
26. Blechert J, Wilhelm FH, Meuret AE, Wilhelm EM, Roth WT. Respiratory, autonomic, and experiential responses to repeated inhalations of 20% CO₂ enriched air in panic disorder, social phobia, and healthy controls. *Biol Psychol*. 2010;84(1):104-111. DOI: [10.1016/j.biopsycho.2010.01.002](https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.01.002).
27. Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, Coplan JD. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry*. 2000;157:493-505. DOI: [10.1176/appi.ajp.157.4.493](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.4.493).
28. Bellodi L, Caldirola D, Bertani A. Does the brain noradrenaline network mediate the effects of the CO₂ challenge. *J Psychopharmacology*. 2003;17(263-4):267-268. DOI: [10.1177/02698811030173002](https://doi.org/10.1177/02698811030173002).
29. Graeff FG. New perspective on the pathophysiology of panic: merging serotonin and opioids in the periaqueductal gray. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(4):366-75. DOI: [10.1590/s0100-879x2012007500036](https://doi.org/10.1590/s0100-879x2012007500036).
30. Dzvonik HP. Zabezpechennia psykhoфизиологичної стійкості особистості в умовах воєнного стану. *Aktualni problemy psykholohii: Zbirnyk naukovykh prats Instytutu psykholohii imeni H.S. Kostiuka NAPN Ukrainy*. 2025;24:56-66. [in Ukrainian].
31. Caldirola D, Bellodi L, Caumo A, Migliarese G, Perna G. Approximate entropy of respiratory patterns in panic disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161:79-87. DOI: [10.1176/appi.ajp.161.1.79](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.1.79).
32. Rao RK, Yeragani VK. Decreased measures of chaos and increased nonlinearity in patients with panic disorder. *Auton Neurosci*. 2001;88:99-108. DOI: [10.1016/S1566-0702\(01\)00219-3](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(01)00219-3).
33. Machado S, Sancassiani F, Paes F, Rocha N, Murillo-Rodriguez E, Nardi AE. Panic disorder and cardiovascular diseases: an overview. *Int Rev Psychiatry*. 2017;29(5):436-444. DOI: [10.1080/09540261.2017.1357540](https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1357540).
34. Balaban CD, Thayer, JF. Neurological bases for balance-anxiety links. *J Anxiety Disord*. 2001;15(1-2):53-79. DOI: [10.1016/s0887-6185\(00\)00042-6](https://doi.org/10.1016/s0887-6185(00)00042-6).
35. Babak SV. Pokaznyky elektroentsefalohramy u osib iz panichnymy rozladamy. *Visnyk problem biolohii i medytyny*. 2021;3(161):9-14. DOI: [10.29254/2077-4214-2021-3-161-9-14](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-9-14). [in Ukrainian].
36. Maddock Richard J. The Lactic Acid Response to Alkalosis in Panic Disorder: An Integrative Review. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2001;13(1):22-34. DOI: <https://doi.org/10.1176/jnp.13.1.22>.
37. Locke AB, Kirst N, Shultz CG. Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *Am Fam Physician*. 2015;91(9):617-24.
38. Freire RC, Zugliani MM, Garcia RF, Nardi AE. Treatment-resistant panic disorder: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(2):159-68. DOI: [10.1517/14656566.2016.1109628](https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1109628).
39. Chen MH, Tsai SJ. Treatment-resistant panic disorder: clinical significance, concept and management. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;70:219-26. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2016.02.001](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.02.001).

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ФІЗІОЛОГІЧНІ ТА БІОХІМІЧНІ МЕХАНІЗМИ ПЕРЕБІГУ ПАНІЧНИХ РОЗЛАДІВ

Карнаух Т. В., Бабак С. В.

Резюме. За даними ВООЗ, близько 3,6% населення планети мають панічні розлади. Певні події (пандемії, війни, стихійні лиха) створюють нові виклики в адаптивності людського організму. Лікування розладу часто є неефективним. Існує проблема хронічного клінічного перебігу панічного розладу. Виявлення причин та механізмів виникнення панічних розладів можуть допомогти у відкритті кращих методів лікування.

Мета дослідження: мета-аналіз наукової літератури стосовно сучасних досліджень фізіологічних та біохімічних механізмів перебігу панічних розладів.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено літературний пошук та аналіз публікацій у електронних базах даних: «PubMed», «Google Scholar», «Web of Science» та ін. через пошукову систему Google. Критеріями відбору статей були: літературні огляди, оригінальні статті, клінічні спостереження, зроблені за останні 20 років.

Основна частина. Накопичено багато наукових даних, які присвячені вивченню панічних розладів. Панічні розлади мають спільні кореляти з неврологічними розладами, гормональними порушеннями, шлунково-кишковими, серцево-судинними і респіраторними захворюваннями.

Вчені вважають, що симптоми панічних розладів, у першу чергу, спричинені станом дихальної системи. Захворювання дихальної системи частіше спостерігають у людей із панічними розладами. Гіпервентиляція та гіпоксія мають панікогенні властивості. У пацієнтів з розладами, виявлено певні гіпокапічні порушення. Стало можливим дослідження панічних розладів в експериментальних умовах. Вчені розробили «біологічні провокаційні тести» з використанням низки фармакологічних агентів, що провокують стан паніки. Вдихання CO_2 провокує паніку, що стимулює «мережу страху», яка вмикає зв'язки між нейронами стовбура мозку, гіпоталамуса, мигдалини, префронтальної кори півкуль великого мозку, островця і таламуса. Вченими розроблено когнітивні моделі. Симптоми панічного розладу можуть бути викликані хімічним дисбалансом в мозку. Висока ентропія в дихальних функціях, що супроводжується нестабільним респіраторним гомеостазом, під дією певного збурення, може викликати панічні атаки.

Центральна роль у регуляції дихання належить стовбуру мозку, Роль в модуляції дихання в залежності від різних фізіологічних станів, відіграють також – гіпоталамус, мозочок і кора. Моторна кора та лімбічна система через низхідні шляхи впливають на дихання під час вольових зусиль, переживання різних емоцій.

Відмічена важлива функція парабрахіального ядра стовбура мозку. Воно отримує інформацію від вестибулярних ядер, дихальної та серцево-судинної систем і має широкі зв'язки з вищими центрами емоційних реакцій.

Причиною порушення дихання може бути дисфункція регуляції гомеостатичних систем. Є наукові дослідження, які показують зміни у біоелектричній активності нейронів ЦНС у людей із панічними розладами.

На сьогодні проводяться дослідження панічних розладів на біохімічному рівні, але їх мало. Проте відомо, що потенційна здатність CO_2 і лактату, двох найбільш добре вивчених панікогенів, змінює рН мозку і це свідчить про те, що хемосенсация рН може бути важливою.

Висновки. Картина панічного розладу є комплексним результатом численних фізіологічних та біохімічних процесів у різних мережах нейронів мозку та основних системах організму.

Ключові слова: панічний розлад, дихання, центри мозку, пов'язані із панікою, гіпотези патогенезу панічних розладів.

MODERN VIEWS ON THE PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL MECHANISMS OF PANIC DISORDERS

Karnaukh T. V., Babak S. V.

Abstract. According to WHO, about 3.6% of the world's population has panic disorders. Certain events (pandemics, wars, natural disasters) create new challenges in the adaptability of the human body. Treatment of the disorder is often ineffective. There is a problem of chronic clinical course of panic disorder. Identifying the causes and mechanisms of panic disorders can help in discovering better treatment methods.

The aim of the study. Meta-analysis of scientific literature regarding modern studies of physiological and biochemical mechanisms of panic disorders.

Object and research methods. A literature search and analysis of publications in electronic databases: «PubMed», «Google Scholar», «Web of Science» and other databases was conducted through the Google search engine. The criteria for selecting articles were: literature reviews, original articles, clinical observations made over the last 20 years.

Main part. A large body of scientific data has been accumulated on the study of panic disorders. Panic disorders have common correlates with neurological disorders, hormonal disorders, gastrointestinal, cardiovascular and respiratory diseases.

Scientists believe that the symptoms of panic disorder are primarily caused by the state of the respiratory system. Respiratory system diseases are more often observed in people with panic disorders. Hyperventilation and hypoxia have panicogenic properties. In patients with disorders, certain hypocapnic disorders have been identified. It has become possible to study panic disorders in experimental conditions. Scientists have developed «biological provocation tests» using a number of pharmacological agents that provoke a state of panic. Inhalation of CO_2 provokes panic, which stimulates the «fear network» that turns on connections between neurons in the brainstem, hypothalamus, amygdala, prefrontal cortex of the cerebral hemispheres, insula and thalamus. Scientists have developed cognitive models. The symptoms of panic disorder may be caused by a chemical imbalance in the brain. High entropy in respiratory functions, accompanied by unstable respiratory homeostasis, under the influence of a certain disturbance, can cause panic attacks.

The central role in the regulation of breathing belongs to the brainstem. The hypothalamus, cerebellum, and cortex also play a role in the modulation of breathing depending on various physiological states. The motor cortex and limbic system, through descending pathways, influence breathing during volitional efforts and the experience of various emotions.

The important function of the parabrachial nucleus of the brainstem has been noted. It receives information from the vestibular nuclei, respiratory and cardiovascular systems, and has extensive connections with higher centers of emotional reactions.

The cause of respiratory failure may be dysfunction of homeostatic system regulation. There are scientific studies that show changes in the bioelectrical activity of CNS neurons in people with panic disorders.

There is currently limited research on panic disorder at the biochemical level. However, the potential for CO₂ and lactate, the two most well-studied panicogens, to alter brain pH suggests that pH chemosensation may be important.

Conclusions. The picture of panic disorder is a complex result of numerous physiological and biochemical processes in various networks of neurons in the brain and major systems of the body.

Key words: panic disorder, breathing, brain centers related to panic, hypotheses of the pathogenesis of panic disorders.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Karnaukh T. V.: <https://orcid.org/0000-0002-9698-1960>^{ABDE}

Babak S. V.: <https://orcid.org/0000-0002-6985-1394>^{ABDEF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Karnaukh Tetiana Volodimirivna / Карнаух Тетяна Володимирівна
National University of Ukraine on Physical Education and Sport of Ukraine / Національний університет фізичного виховання і спорту України

Ukraine, 03150, Kyiv, 1 Fizkultury str. / Адреса: Україна, 03150, м. Київ, вул. Фізкультури 1

Tel: +380633744623 / Тел.: +380633744623

E-mail: tatiana.karnaukh@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 06.01.2025 / Стаття надійшла 06.01.2025 року

Accepted 05.03.2025 / Стаття прийнята до друку 05.03.2025 року

DOI 10.29254/2077-4214-2025-1-176-43-61

UDC 616.833-006.48-06:616.12]-07:575.1

^{1,3}Kuzevanova M. V., ²Koniushevska A. A., ¹Smyrnova G. S., ²Gerasymenko V. V., ¹Globo M. V.

THE ROLE OF MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THE PROCESS OF DIAGNOSING NEUROFIBROMATOSIS, TYPE 1, IN COMBINATION WITH CONGENITAL HEART PATHOLOGY

¹Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

²Donetsk National Medical University (Kropyvnytskyi, Ukraine)

³Irpin Central City Hospital (Irpin, Ukraine)

konyshevskaya63@gmail.com

Neurofibromatosis type 1 is a complex hereditary disease that poses a challenge to clinicians of any speciality. Affecting numerous organ systems, this disease has a high tendency to develop tumours, primarily damages the peripheral and central nervous system, and requires certain knowledge and constant diagnostic monitoring. Complications of neurofibromatosis type 1 can vary significantly between people, even within the same family. The neurofibromatosis gene NF1 has one of the highest mutation rates, with more than 3700 pathogenic mutation variants described in the literature, requiring careful differential diagnosis. Clinical manifestations of the disease can be highly variable, ranging from exclusively skin lesions to the involvement of various organs, making the development of the disease unpredictable and its prognosis unclear and uncertain. In recent years, the understanding of this disease has improved significantly as a result of the creation of special diagnostic and observation centres. However, the problem of a one-sided view of a patient with neurofibromatosis still remains. It is difficult for an ophthalmologist, neurologist, dermatologist, cardiologist, oncologist and other specialists to analyse the diverse clinical picture of such patients from birth throughout their lives alone, so the role of an interdisciplinary approach with an expert neurofibromatosis coordinator is extremely important for timely referral of patients for additional diagnostic testing and timely treatment and prevention of complications, which is the key to improving the overall quality of life.

Key words: neurofibromatosis, heart pathology, clinic, diagnostics, interdisciplinary group.