

УДК 616–092.19:57.017.3

НОВЫЕ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ПРОФИЛЯ УСТОЙЧИВОСТИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА – ТРИГГЕРА ДИСФУНКЦИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

© 2021 г. М. В. Кондашевская^{1,*}, М. В. Комелькова^{2,3}, В. Э. Цейликман², О. Б. Цейликман^{2,3},
К. А. Артемьева¹, В. В. Алексанкина¹, М. Н. Болтовская¹, А. П. Сарапульцев^{2,4}, П. Н. Попков⁵,
М. В. Черешнева⁴, академик РАН В. А. Черешнев⁴

Поступило 02.07.2021 г.

После доработки 21.07.2021 г.

Принято к публикации 21.07.2021 г.

Впервые при моделировании посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) охарактеризовано морфофункциональное состояние надпочечников устойчивых и неустойчивых к предаторному стрессу (страх грызунов перед хищником) крыс Вистар. Несмотря на выраженные признаки дисфункции адреналовых желёз у обоих фенотипов, у устойчивых животных выявлены утолщение камбиальной зоны и высокие значения индекса функциональной активности стволовых клеток этой зоны, что свидетельствует о продуктивной адаптации. Приоритетными являются данные о непосредственной связи между снижением уровня кортикостерона и тестостерона с надпочечниковой недостаточностью при моделировании ПТСР. Полученные в работе сведения позволяют рассматривать стволовые клетки надпочечников в качестве потенциальных терапевтических мишеней.

Ключевые слова: крысы Вистар, посттравматическое стрессовое расстройство, морфофункциональная характеристика надпочечников, стволовые клетки надпочечников, устойчивость к стрессу

DOI: 10.31857/S2686738921060056

Опасное заболевание, провоцируемое вирусом из семейства коронавирусов, первоначально вспыхнувшее в Китае в конце 2019 г., быстро распространилось по всем континентам. В январе 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) дала официальное название коронавирусу – COVID-19, а в марте была объявлена пандемия. Пандемии и эпидемии всегда имеют массу негативных последствий социально-политического, экономического, социально-психологиче-

ского и ситуационного характера, поэтому они связаны с неблагоприятным влиянием на психическое здоровье населения. Уже в середине 2020 г. появились многочисленные свидетельства о том, что во всех странах у населения обнаружился высокий процент симптоматики посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Характерными особенностями ПТСР являются, во-первых, отсроченное проявление симптомов и, во-вторых – развитие заболевания не у всех стрессированных индивидуумов [1]. Так, например, по сведениям эпидемиологических исследований, в Китае среди 2450 студентов колледжей, помещенных на домашний карантин, распространенность ПТСР и депрессии составила 2.7 и 9.0% соответственно [2]. Таким образом, в настоящее время существует острая необходимость активно исследовать механизмы формирования адаптивного ответа при ПТСР. В настоящее время в приоритете работы, рассматривающие в деталях отклик организма восприимчивых и устойчивых к развитию ПТСР индивидов, или особей. Определение молекулярной, клеточной и морфофункциональной основы индивидуальных различий в реакции на стресс имеет решающее значение для понимания патофизиологии и лечения

¹ ФГБНУ “Научно-исследовательский институт морфологии человека им. Академика А.П. Авцына”, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО “Южно-Уральский государственный университет (Национальный исследовательский университет)”, Челябинск, Россия

³ ФГБОУ ВО “Челябинский государственный университет”, Челябинск, Россия

⁴ ФГБНУ “Институт иммунологии и физиологии УрОРАН”, Екатеринбург, Россия

⁵ ФГБОУ ВО “Южно-Уральский государственный медицинский университет” Минздрава России, Челябинск, Россия

*e-mail: marivladiko@mail.ru

ПТСР [3, 4]. До сих пор остается не вполне ясным морфофункциональное состояние надпочечников (адреналовых желёз) – существенного источника гормонов-регуляторов многих ключевых процессов в организме млекопитающих и важного элемента гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Отсутствуют сведения о сравнении надпочечников неустойчивых и устойчивых к стрессу особей.

Цель исследования – при моделировании посттравматического стрессового расстройства определить интегральные показатели морфофункционального состояния надпочечников крыс Вистар, произвести сравнение показателей устойчивых и неустойчивых к стрессу особей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена в осенне-зимний период на половозрелых крысах-самцах Вистар ($n = 60$) с исходной массой тела 180–200 г. Животных содержали по 10 особей. ПТСР воспроизводили, используя общепризнанную модель предаторного стресса – эволюционно закрепленного, избирательного страха грызунов перед хищником и его запахом, разработанную Hagit Cohen и Joseph Zohar и усовершенствованную Vadim Tseilikman и соавт. [5, 6]. В работах Vera Voznessenskaya и соавт., а также Raimund Apfelbach и соавт. показано, что воздействие запаха хищника настолько значительно для грызунов, что активирует не только поведенческий рефлекс – бегство, но и abortивную реакцию у беременных самок [7–9]. Были сформированы 2 группы: 1-я – интактные крысы ($n = 20$); 2-я – животные, подвергаемые предаторному стрессу (кошачья моча) по 10 мин в течение 10 сут с последующим содержанием в течение 14 сут в обычных условиях (ПТСР) ($n = 40$). Все экспериментальные процедуры проводили согласно требованиям “Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных” (1984) и в соответствии с директивой Европейского парламента 2010/63/EU “О защите животных, используемых в экспериментальных целях” (от 22.09.2010).

Для выявления поведенческих проявлений развития ПТСР, животных в конце эксперимента тестировали в течение 10 мин (600 с) в “Приподнятом крестообразном лабиринте” (ПКЛ). Вычисляли разработанный Н. Cohen и соавт. индекс тревожности (ИТ), по формуле: $ИТ = 1 - [(ВОР/ВТ + ЧЗОР/ОЧЗ)/2]$, где ВОР – время нахождения в открытых рукавах ПКЛ, ВТ – время тестирования в с, ЧЗОР – число заходов в открытые рукава, ОЧЗ – общее число заходов в рукава [10].

Крыс выводили из эксперимента передозировкой золетила. Левые надпочечники фиксиро-

вали в жидкости Буэна, заливали в парафин. Гистологические экваториальные срезы надпочечников толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. При помощи морфометрической программы AxioVision на микрофотографиях, полученных с помощью микроскопа AxioPlan 2 imaging, производили на каждом срезе 10 измерений толщины функциональных зон коркового вещества и диаметра кариона эндокриноцитов. Рассчитывали индекс функциональной активности адренокортикоцитов каждой зоны по формуле: $ИФА = (ТФЗ * СДК)/100$, где ТФЗ – толщина функциональной зоны, СДК – средний диаметр кариона, рассчитанный по формуле: $\sqrt{Макс * Мин}$ [11].

В сыворотке крови крыс методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли уровень кортикостерона “IBL” (Германия) и тестостерона DBC (Канада), используя иммуноферментный анализатор ANTHOS (Австрия).

Сравнение экспериментальных групп производили при помощи ANOVA, критерия Краскела–Уоллиса для множественных сравнений, U-критерия Манна–Уитни для парных сравнений. Результаты выражали как $Me (Q_n; Q_v)$ – медиана, нижний и верхний квартили. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общеизвестно, что ПТСР развивается далеко не у всех субъектов (людей и животных), подвергавшихся одинаковому стрессу [1, 2]. При тестировании крыс в ПКЛ установлено, что по сравнению с контрольными и устойчивыми к стрессу крысами, неустойчивые особи характеризовались более выраженным анксиогенным эффектом, проявляющимся в снижении времени нахождения в открытых рукавах ПКЛ, числа заходов в них и локомоторной активности (табл. 1). Показатели устойчивых к стрессу особей отличались от контрольных лишь по времени нахождения в открытых рукавах ПКЛ, которые, так же, как и у неустойчивых крыс, уменьшались, однако были в 5.6 раза выше, чем у низкоустойчивых особей. Правомерность фенотипирования популяции, в дополнение к вышеуказанным показателям, подтверждалась интегральным параметром – индексом тревожности, который был достоверно значимо повышен у неустойчивых к стрессу животных, тогда как значения этого параметра устойчивых особей не отличались от контроля (табл. 1).

Сравнение содержания кортикостерона и тестостерона в сыворотке крови продемонстрировало снижение содержания определяемых гормонов у всех стрессированных крыс (табл. 1).

Таблица 1. Показатели поведения крыс Вистар в “Приподнятом крестообразном лабиринте”, уровня тестостерона и кортикостерона в сыворотке крови при моделировании посттравматического стрессового расстройства Ме (Q_H ; Q_B)

Показатель	Контроль (1)	Высокоустойчивые к стрессу крысы (2)	Низкоустойчивые к стрессу крысы (3)
Время нахождения в открытых рукавах, с	178.6 (136.3; 228.8)	106.7*# (55.1; 165.1) $p_{1-2} = 0.0029$ $p_{2-3} = 0.0001$	19.2 (67.1; 38.3)*# $p_{1-3} = 0.0001$
Число заходов в открытые рукава, усл. ед.	4.9(2.8; 9.8)	5.2 (3.9; 6.3)# $p_{1-2} = 0.7103$ $p_{2-3} = 0.0001$	1.7 (1.0; 2.7)*# $p_{1-3} = 0.0011$
Общее число заходов в рукава, усл. ед.	16.2(11.1; 22.8)	17.5 (15.7; 25.1)# $p_{1-2} = 0.5416$ $p_{2-3} = 0.0001$	8.6 (4.2; 12.1)*# $p_{1-3} = 0.0004$
Индекс тревожности, усл. ед.	0.72(0.64; 0.81)	0.72 (0.64; 0.79)# $p_{1-2} = 0.9250$ $p_{2-3} = 0.0007$	0.91 (0.67; 0.75)*# $p_{1-3} = 0.0001$
Тестостерон (Т), нмоль/л	14.3(8.5; 22.9)	8.7 (5.6; 13.7)*# $p_{1-2} = 0.0401$ $p_{2-3} = 0.0014$	4.1 (2.8; 4.8)*# $p_{1-3} = 0.0004$
Кортикостерон, (Кор) нмоль/л	436.5 (309.9; 524.9)	275.5*# (194.3; 343.2) $p_{1-2} = 0.0004$ $p_{2-3} = 0.0014$	166.8*# (116.2; 233.2) $p_{1-3} = 0.0004$
Отношение Т/Кор	0.039 (0.021; 0.065)	0.035# (0.024; 0.051) $p_{1-2} = 0.7192$ $p_{2-3} = 0.0235$	0.025*# (0.018; 0.041) $p_{1-3} = 0.0412$

Примечание: * – достоверно значимые отличия от контроля,

– достоверно значимые отличия при сравнении опытных групп.

Снижение уровня кортикостерона является общепризнанным показателем развития ПТСР-подобного состояния [6, 10, 12, 13]. Тем не менее значения содержания кортикостерона у высокоустойчивых крыс были достоверно значимо выше, чем у неустойчивых (табл. 1). В нашем предыдущем эксперименте, было установлено, что еще до моделирования стресса крысы, оказавшиеся впоследствии неустойчивыми к стрессу, характеризовались более высоким уровнем кортикостерона. Удалось определить, что у устойчивых к стрессу животных преобладает цитохром P4503A-зависимый метаболизм глюкокортикоидов, а у неустойчивых – зависящий от 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 [13].

Уровень тестостерона уязвимых особей оказался наиболее низким (табл. 1). Аналогичное снижение уровня тестостерона отмечено у комбатантов при диагностировании выраженного ПТСР [14, 15]. Кроме того, снижение уровня тестостерона – основного анаболического гормона, обычно связано с риском развития ишемической болезни сердца и другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы [16, 17].

Необходимо акцентировать внимание на снижении интегрального показателя отношения уровня тестостерона к уровню кортикостерона у неустойчивых к стрессу животных (табл. 1). Последнее свидетельствует о преобладании у неустойчивых крыс катаболических процессов над анаболическими, что при дополнительных факторах риска чревато сбоями работы функциональных систем. В то же время этот показатель у высокоустойчивых особей не отличался от контроля (табл. 1).

Анализируя морфологическое состояние коркового вещества надпочечников, которое отражает статус гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, установлено, что после развития ПТСР-подобного состояния у всех стрессированных крыс отмечено уменьшение толщины коркового слоя надпочечников на 46.1–44.3%, происходящее в основном за счет сокращения толщины пучковой на 48.1–50.2% и сетчатой на 43.9–50.1% зон (табл. 2). При этом интегральный показатель – индекс функциональной активности клеток (ИФАК) этих зон значительно снижался при моделировании ПТСР (табл. 2). В то же время

Таблица 2. Показатели морфофункционального состояния коры надпочечников устойчивых и неустойчивых к стрессу крыс Вистар при моделировании посттравматического стрессового расстройства Me (Q_H ; Q_B)

Показатель	Контроль (1)	Высокоустойчивые к стрессу крысы (2)	Низкоустойчивые к стрессу крысы (3)
Толщина коры надпочечников, мкм	1094.1 (699.4; 1451.9)	608.2* (549.1; 645.6) $p_{1-2} = 0.0001$ $p_{2-3} = 0.2822$	589.5* (550.7; 634.5) $p_{1-3} = 0.0001$
Толщина капсулы надпочечника, мкм	12.9 (8.9; 16.5)	10.8 (8.1; 12.6)*# $p_{1-2} = 0.037$ $p_{2-3} = 0.0001$	7.2 (6.9; 8.8)*# $p_{1-3} = 0.0001$
Толщина камбиальной зоны, мкм	17.1 (12.3; 21.4)	32.4 (27.9; 36.4)*# $p_{1-2} = 0.0001$ $p_{2-3} = 0.0001$	18.3 (15.2; 21.6)# $p_{1-3} = 0.3042$
Толщина клубочковой зоны, мкм	58.5 (53.9; 64.7)	55.5 (49.1; 62.6)# $p_{1-2} = 0.1093$ $p_{2-3} = 0.0029$	47.5(38.4; 57.2)*# $p_{1-3} = 0.0001$
Толщина пучковой зоны, мкм	421.3 (433.5; 609.9)	219.1* (186.8; 266.2) $p_{1-2} = 0.0001$ $p_{2-3} = 0.3320$	209.9* (183.2; 253.3) $p_{1-3} = 0.0001$
Толщина сетчатой зоны, мкм	467.6 (369.7; 570.9)	280.3* (258.4; 337.5) $p_{1-2} = 0.0001$ $p_{2-3} = 0.0463$	308.7* (261.1; 333.2) $p_{1-3} = 0.0001$
Индекс функциональной активности клеток камбиальной зоны, усл. ед.	0.85 (0.56; 1.31)	2.07 (1.71; 2.78)*# $p_{1-2} = 0.0001$ $p_{2-3} = 0.0031$	0.79 (0.48; 1.2)# $p_{1-3} = 0.4712$
Индекс функциональной активности клеток клубочковой зоны, усл. ед.	2.5 (1.8; 2.8)	3.1 (2.8; 3.7)*# $p_{1-2} = 0.0001$ $p_{2-3} = 0.0006$	2.4 (2.1; 2.9)# $p_{1-3} = 0.6621$
Индекс функциональной активности клеток пучковой зоны, усл. ед.	22.7 (15.5; 27.5)	12.1 (10.6; 15.1)*# $p_{1-2} = 0.0001$ $p_{2-3} = 0.0019$	9.9 (8.3; 11.2)*# $p_{1-3} = 0.0001$
Индекс функциональной активности клеток сетчатой зоны, усл. ед.	20.5 (17.1; 24.9)	12.3 (11.1; 14.7)* $p_{1-2} = 0.0001$ $p_{2-3} = 0.4031$	12.9 (10.4; 14.4)* $p_{1-3} = 0.0001$

Примечание: * – достоверно значимые отличия от контроля, # – достоверно значимые отличия при сравнении опытных групп.

ИФАК пучковой зоны устойчивых крыс был достоверно значимо выше, чем уязвимых, тогда как значения ИФАК сетчатой зоны этих особей были сходны (табл. 2). Тем не менее более масштабные морфофункциональные трансформации наблюдались у неустойчивых к стрессу животных, у которых, в дополнение к указанным изменениям, обнаружено более существенное по сравнению с контролем и устойчивыми крысами уменьшение толщины клубочковой зоны – на 18.2 и 14.4% соответственно, сопровождающееся наименьшими показателями ИФАК этой зоны (табл. 2). Тогда как показатели ИФАК клубочковой зоны устойчивых крыс были самыми высокими, превышая

контрольные значения на 24 и 29.2% – значения неустойчивых к стрессу особей (табл. 2).

В 1994 г. группой японских исследователей была идентифицирована и охарактеризована новая зона надпочечников крыс, расположенная между клубочковой и пучковой зонами, и названная “камбиальной зоной” [18]. В последующих работах было показано, что клетки этой зоны являются стволовыми клетками, поддерживающими клеточный состав клубочковой и пучковой зон [19]. В нашем исследовании толщина камбиальной зоны неустойчивых особей оставалась на уровне контрольных величин, тогда как у устойчивых к стрессу крыс зарегистрировано очень значительное увеличение толщины камбиальной

зоны, превышающее контрольные значения на 89.5 и 77.1% – неустойчивых животных (табл. 2). При этом интегральный показатель – ИФАК камбиальной зоны устойчивых к стрессу крыс оказался наибольшим среди всех групп, он превосходил контрольные значения в 2.5 раза и в 2.7 раза – значения уязвимых животных. Вероятнее всего увеличение толщины камбиальной зоны и возрастание ИФАК устойчивых особей отражают существенную активацию адаптационных процессов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы.

Как известно, снаружи надпочечник заключен в фиброзную капсулу, состоящую из пучков коллагеновых и эластических волокон, нескольких слоев фиброцитов и гладкомышечных клеток, идущих параллельно наружной поверхности железы. Считается, что в капсуле надпочечника находятся стволовые/прогениторные клетки, которые способны давать начало гонадоподобным клеткам и производить половые стероиды [16]. При моделировании ПТСР в нашем эксперименте толщина капсулы надпочечников устойчивых и неустойчивых к стрессу крыс уменьшалась по сравнению с контролем. Тем не менее следует подчеркнуть, что толщина капсулы уязвимых к стрессу крыс была на 43.4% меньше устойчивых. Возможно, свойством стволовых/прогениторных клеток капсулы производить половые стероиды объясняется более высокий уровень тестостерона у высокоустойчивых особей, чем у неустойчивых.

Таким образом, в проведенном исследовании впервые удалось обнаружить персонифицированные морфофункциональные различия надпочечников устойчивых и неустойчивых к предаторному стрессу крыс Вистар. Несмотря на выраженные признаки дисфункции адреналовых желёз у обоих фенотипов, утолщение камбиальной зоны и высокие значения индекса функциональной активности стволовых клеток этой зоны у устойчивых особей, позволяют сделать вывод о том, что у этих животных наблюдается восстановление морфофункционального состояния надпочечников, т.е. продуктивная адаптация. Приоритетными являются данные о непосредственной связи между снижением уровня кортикоостерона и тестостерона с надпочечниковой недостаточностью при моделировании ПТСР. Полученные в работе сведения позволяют рассматривать стволовые клетки надпочечников в качестве потенциальных терапевтических мишеней.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы утверждают об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках базовой части Государственного задания ФГБНУ “НИИ морфологии человека” (регистрационный номер НИОКТР АААА-А19-119021490067-4) и Государственного задания ФГБНУ “Институт иммунологии и физиологии УрО РАН” (регистрационный номер НИОКТР АААА-А18-118020590108-7), а также при финансовой поддержке РФФИ и Челябинской области в рамках научного проекта № 20-415-740011.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Osório C., Probert T., Jones E., et al.* Adapting to Stress: Understanding the Neurobiology of Resilience // *Behav Med.* 2017. V. 43. № 4. P. 307–322.
2. *Tang W., Hu T., Hu B., et al.* Prevalence and correlates of PTSD and depressive symptoms one month after the outbreak of the COVID-19 epidemic in a sample of home-quarantined Chinese university students // *J Affect Disord.* 2020. V. 274. P. 1–7.
3. *Colucci P., Marchetta E., Mancini G.F., et al.* Predicting susceptibility and resilience in an animal model of post-traumatic stress disorder (PTSD) // *Transl Psychiatry.* 2020. V. 10. № 1. P. 243.
4. *Torrisi S.A., Lavanco G., Maurel O.M. et al.* A novel arousal-based individual screening reveals susceptibility and resilience to PTSD-like phenotypes in mice. *Neurobiol Stress.* 2020. V. 14. P. 100286.
5. *Cohen H., Zohar J.* An animal model of posttraumatic stress disorder: The use of cut-off behavioral criteria. *Ann N Y AcadSci.* 2004. V. 1032. P. 167–178.
6. *Tselikman V., Dremencov E., Maslennikova E., et al.* Post-Traumatic Stress Disorder Chronification via Monoaminooxidase and Cortisol Metabolism. *Horm-Metab Res.* 2019. V. 51. № 9. P. 618–622.
7. *Voznessenskaya V.V., Kyuchnikova M.A., Wysocki C.J.* Roles of the main olfactory and vomeronasal systems in detection of androstenone in inbred strains of mice // *Current Zool.* 2010. V. 56. № 6. P. 813–818.
8. *Вознесенская В.В.* Использование химических сигналов хищника для разработки альтернативных подходов к регуляции численности грызунов. *Международный журнал экспериментального об-разования.* 2015. № 2–1. С. 80–82.
9. *Apfelbach R., Parsons M.H., Soini H.A., et al.* Are single odorous components of a predator sufficient to elicit defensive behaviors in prey species? *Front Neurosci.* 2015. V. 29. № 9. P. 263.
10. *Cohen H., Tianmin L., Kozlovsky N., et al.* The neuropeptide Y (NPY)-ergic system is associated with behavioral resilience to stress exposure in an animal model of posttraumatic stress disorder // *Neuropsychopharmacol.* 2011. V. 37. № 2. P. 350–363.
11. *Волков В.П.* Функциональная морфология коры надпочечников в возрастном аспекте // *Современная медицина: актуальные вопросы.* 2014. № 31. С. 16–26.
12. *Wang Q., Yu K., Wang J., et al.* Predator stress-induced persistent emotional arousal is associated with alterations of plasma corticosterone and hippocampal ste-

- roid receptors in rat // *Behav. Brain Res.* 2012. V. 230. № 1. P. 167–174.
13. *Komelkova M., Manukhina E., Downey H.F. et al.* Hexobarbital Sleep Test for Predicting the Susceptibility or Resistance to Experimental Posttraumatic Stress Disorder. // *Int J Mol Sci.* 2020. V. 21. № 16. P. 5900.
 14. *Karlović D., Serretti A., Marčinko D., et al.* Serum testosterone concentration in combat-related chronic posttraumatic stress disorder // *Neuropsychobiol.* 2012. V. 65. № 2. P. 90–95.
 15. *Kiraly D.D., Sher L.* Low testosterone in a young combat veteran with dual diagnosis and suicidal behavior: A case study // *Int J Adolesc Med Health.* 2015. V. 27. № 2. P. 235–237.
 16. *Taylor M.K., Kviatkovsky S.A., Hernández L.M., et al.* Anabolic hormone profiles in elite military men // *Steroids.* 2016. V. 110. P. 41–48.
 17. *Goodale T., Sadhu A., Petak S., et al.* Testosterone and the Heart // *Methodist Debaquey Cardiovasc J.* 2017. V. 13. № 2. P. 68–72.
 18. *Mitani F., Suzuki H., Hata J., et al.* A novel cell layer without corticosteroid-synthesizing enzymes in rat adrenal cortex: histochemical detection and possible physiological role // *Endocrinol.* 1994. V. 135. № 1. P. 431–438.
 19. *Mitani F.* Functional zonation of the rat adrenal cortex: the development and maintenance // *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2014. V. 90. № 5. P. 163.

NEW MORPHOFUNCTIONAL CRITERIA FOR PROFILE RESISTANCE IN MODELING POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER AS ADRENAL DYSFUNCTION TRIGGER

**M. V. Kondashevskaya^{a, #}, M. V. Komelkova^b, V. E. Tseylikman^b, O. B. Tseylikman^{b, c}, K. A. Artem'yeva^a,
V. V. Aleksankina^a, M. N. Boltovskaya^a, A. P. Sarapultsev^{c, d}, P. N. Popkov^e,
M. V. Cheresheva^c, and Academician of the RAS V. A. Chereshev^{c, d}**

^a *A.P. Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia*

^b *South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation*

^c *Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, Russian Federation*

^d *Institute of Immunology and Physiology of UB RAS, Yekaterinburg, Russian Federation*

^e *South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation*

[#] *e-mail: marivladiko@mail.ru*

For the first time in posttraumatic stress disorder (PTSD) modelling studies, we describe the morphofunctional state of adrenal glands in Wistar rats resistant and sensitive to predator stress. Despite there were evident signs of adrenal dysfunction in both phenotypes, in resistant animals we discovered the thickening of the intermedia zone and high indexes of functional activity of stem cells which is a sign of ample adaptation process. The most important data are those suggesting a direct relationship between corticosterone and testosterone levels reduction and adrenal dysfunction in PTSR models. The obtained data allow viewing adrenal stem cells as potential targets for therapeutic intervention.

Keywords: Wistar rats, post-traumatic stress disorder, morphofunctional characteristics of the adrenal glands, adrenal stem cells, stress resistance