

УДК 611.1:616.8:159.91

ФАКТОРЫ РИСКА И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА У КРЫС ВИСТАР В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УСТОЙЧИВОСТИ К СТРЕССУ И ВОЗРАСТА

© 2022 г. М. В. Кондашевская^{1,*}, В. Э. Цейликман², М. В. Комелькова^{2,3}, П. Н. Попков⁴,
М. С. Лапшин², П. О. Платковский², О. Б. Цейликман^{2,5}, С. А. Федоров²,
М. В. Черешнева³, академик РАН В. А. Черешнев³

Поступило 25.01.2022 г.

После доработки 15.03.2022 г.

Принято к публикации 17.03.2022 г.

Статья посвящена актуальной проблеме – изучению механизмов патогенеза посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), заболевания, связанного из-за пандемии коронавируса с психологическим стрессом. К важнейшим задачам экспериментальной и практической медицины относится поиск молекулярных механизмов, лежащих в основе причин развития этого заболевания у одних индивидов, или особей, и устойчивости других. Авторами получены приоритетные данные, свидетельствующие, что при моделировании ПТСР причиной расстройства деятельности миокарда у неустойчивых к стрессу молодых и старых крыс Вистар является нарушение синтеза, метаболизма и, главным образом, смена доминирования транспортных форм энергии – глюкозы и липидов. Применение гистохимических реакций и поляризационной микроскопии позволило выявить дефицит энергетических запасов в кардиомиоцитах, признаки возникновения зон ишемии и гипоксии в миокарде, обусловленные накоплением НАДН и НАДФН, инициирующих избыточную продукцию активных форм кислорода.

Ключевые слова: крысы Вистар, посттравматическое стрессовое расстройство, устойчивость, неустойчивость к стрессу, транспортные формы энергии, миокард

DOI: 10.31857/S2686738922040084

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцина”, Москва, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования “Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)”, Челябинск, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Южно-Уральский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Челябинский государственный университет”, Челябинск, Россия

*e-mail: marivladiko@mail.ru

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) – тяжелое психическое заболевание, возникающее в результате единичных или повторяющихся инцидентов, оказывающих негативное воздействие огромной мощности на психику индивида. В большинстве случаев проявление ПТСР имеет отложенный характер и характеризуется нарушениями психического здоровья, которое отягощено развитием соматической патологии. В силу различных причин, одной из которых является наследственная восприимчивость к стрессу, ПТСР развивается не у всех индивидов [1]. Среди сцепленных с ПТСР болезней часто отмечаются заболевания сердечно-сосудистой системы и др., связанные не только с нейроэндокринными нарушениями, но и с расстройствами обмена аминокислот, липидов, резистентностью к инсулину и т.д. [2]. Однако до сих пор не установлены особенности метаболизма и энергетики у неустойчивых и устойчивых к стрессу индивидов, или особей разного возраста.

Цель исследования – при моделировании посттравматического стрессового расстройства определить морфофункциональное состояние миокарда, а также особенности липидного профиля транспортных форм энергии неустойчивых и устойчивых к стрессу молодых и старых крыс Вистар.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы половозрелые самцы крыс Wistar, в возрасте 5.5–6.0 мес ($n = 60$, масса тела 210–230 г) и 21.6–23.8 мес ($n = 60$, масса тела 670–850 г). Животных содержали в стандартных условиях вивария. Доступ к воде и стандартному полноценному гранулированному корму был свободным.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) воспроизводили, используя общепризнанную модель предаторного стресса – страха грызунов перед хищником и его запахом. Кошачью мочу предъявляли крысам в течение 10 сут, 10 мин/день с последующим содержанием в течение 14 сут в обычных условиях вивария. У всех крыс регистрировали поведенческие и биохимические показатели до моделирования ПТСР и в конце эксперимента, производили анализ морфологических и морфометрических показателей миокарда. Все экспериментальные процедуры выполняли в соответствии с директивой Европейского парламента 2010/63/EU “О защите животных, используемых в экспериментальных целях” (от 22.09.2010 г.).

Для выявления поведенческих проявлений развития ПТСР животных тестировали в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ, 600 с). Вычисляли индекс тревожности, разработанный Н. Cohen и соавт. [3]: $ИТ = 1 - [(ВОР/ВТ + ЧЗОР/ОЧЗ)/2]$, где ВОР – время, проведенное в открытых рукавах, ВТ – время тестирования 600 с, ЧЗОР – число заходов в открытые рукава ПКЛ, ОЧЗ – общее число заходов в рукава ПКЛ.

Для биохимических исследований кровь забирала утром натощак. Концентрацию кортикостерона в сыворотке крови определяли методом ИФА (IBL, Германия). Используя биохимический анализатор крови CardioChek PA (США), определяли уровень глюкозы, общего холестерина (ОХ), холестерина – класса липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), холестерина – класса липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов. Рассчитывали содержание холестерина класса липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). $ЛПОНП = ТГ/2.2$ [4], коэффициент атерогенности (КА) по формуле: $КА = (ОХ - ЛПВП)/ЛПВП$, а также индекс Castelli (IC) $IC = ОХ/ЛПВП$ [5, 6].

Для гистоморфологического анализа брали образцы миокарда левого желудочка, которые фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезвоженные образцы заключали в гистомикс, изготавливали срезы толщиной 5 мкм. Для поляризационной микроскопии использовали неокрашенные гистологические срезы, с целью выявления гликогена, выполняли ШИК-реакцию. При помощи микроскопа Axioplan 2 imaging с цифровой фотокамерой и системой обработки изображений (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Германия), производили по 10 фотографий окрашенных и 10 не окрашенных срезов миокарда каждого животного. Оптическую плотность срезов определяли, используя программу ImageJ (Fiji). Все изображения были получены при равных условиях, используемые величины были относительными, значения выражены в пикселях.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тестирование в приподнятом крестообразном лабиринте позволило установить, что основной, комплексный, показатель поведения – индекс тревожности неустойчивых к стрессу животных был статистически значимо выше, чем устойчивых, даже до моделирования ПТСР ($p < 0.01$, рис. 1). Второе тестирование, проводимое после стрессирования, позволило зарегистрировать повышение значений индекса тревожности на 23.1% у неустойчивых к стрессу крыс обеих возрастных групп ($p < 0.01$), тогда как индекс тревожности устойчивых особей не отличался от контроля ($p > 0.05$, рис. 1). На основании дискриминантного анализа показателей индекса тревожности интактных и стрессированных животных, также, как и в наших предыдущих экспериментах, крыс с индексом тревожности больше 0.80 мы считали неустойчивыми, а особей с индексом тревожности меньше 0.80 – устойчивыми к стрессу [7].

УМИ – устойчивые к стрессу молодые интактные крысы; НМИ – неустойчивые молодые интактные крысы; УМПТСР – устойчивые молодые крысы при моделировании ПТСР; НМПТСР – неустойчивые молодые крысы при моделировании ПТСР; УСИ – устойчивые старые интактные крысы; НСИ – неустойчивые старые интактные крысы; УСПТСР – устойчивые старые крысы при моделировании ПТСР; НСПТСР – неустойчивые старые крысы при моделировании ПТСР. ЧЗОР – число заходов в открытые рукава припод-

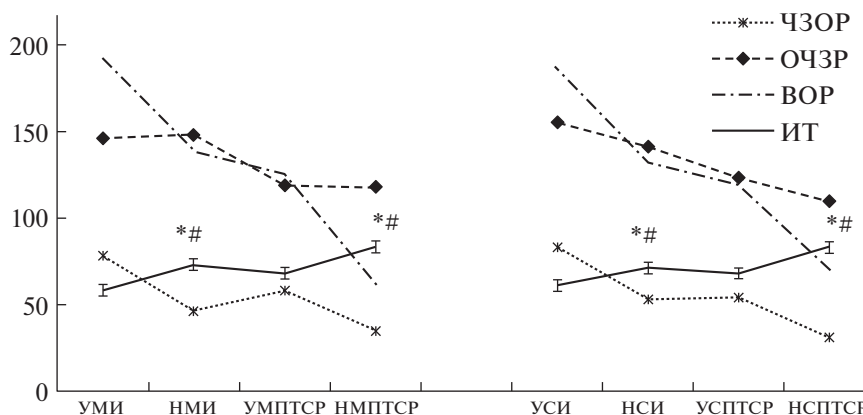


Рис. 1. Показатели поведения устойчивых и неустойчивых к стрессу крыс Вистар разных возрастов при моделировании посттравматического стрессового расстройства (ПТСР).

нятого крестообразного лабиринта (значения с коэффициентом 10^1); ОЧЗР – общее число заходов в рукава (с коэффициентом 10^1); ВОР – время, проведенное в открытых рукавах; ИТ – индекс тревожности (с коэффициентом 10^2). * $p < 0.01$ – отличия показателей индекса тревожности от исходных значений; # $p < 0.01$ – отличия показателей индекса тревожности между устойчивыми и неустойчивыми подгруппами.

Дополнительным подтверждением того, что после предаторного стресса у крыс развилось ПТСР-подобное состояние, служили показатели уровня кортикостерона, которые снижались в обеих возрастных группах ($p < 0.01$, табл. 1). Необходимо заметить, что показатели уровня кортикостерона различались между подгруппами устойчивых и неустойчивых к стрессу крыс даже до стрессирования. По сравнению с устойчивыми к стрессу крысами, молодые и старые неустойчивые особи характеризовались более высокими значениями уровня кортикостерона (табл. 1).

Результаты липидного профиля крови крыс, представленные в таблице, демонстрируют повышенный уровень проатерогенных (для людей) факторов даже у интактных неустойчивых подгрупп, чем устойчивых ($p < 0.01$). После моделирования ПТСР эти различия усугубляются ($p < 0.01$). Стоит напомнить, что у крыс липидный профиль изменяется не столь значительно, как у людей, и не развиваются проявления атеросклероза. В связи с этим, для большей информативности и возможности экстраполяции полученных данных на человека, мы регистрировали и рассчитывали несколько больший спектр показателей, чем в работах других авторов.

При сравнении коэффициента атерогенности и индекса Castell, последний оказался более чувствительным к условиям эксперимента. Значения индекса Castell были повышены у всех под-

групп старых крыс, а также у молодых низкоустойчивых животных ($p < 0.001$), тогда как значения коэффициента атерогенности выявили повышение только у старых стрессированных особей ($p < 0.001$). Показатели отношения уровня глюкозы к уровню триглицеридов оказались наиболее информативными, что позволяет анализировать эффекты и масштабность воздействия факторов, индуцирующих смену доминирования основного источника транспортной формы энергии в норме – глюкозы на липидный. Преобладание мобилизации свободных жирных кислот обычно наблюдается в пожилом возрасте, а также при действии экстремальных факторов [8]. В нашем эксперименте резкое и значительное изменение наблюдается при моделировании ПТСР в обеих возрастных группах, а также у интактных старых крыс обеих подгрупп. Основным органом, участвующим в синтезе и метаболизме обоих видов энергии – глюкозы и липидов, является печень. Судя по нашим предыдущим работам, установленное биохимическими методами изменение содержания в крови транспортных форм энергии является отражением нарушения метаболизма глюкозы и липидов в печени [9]. Выявленные в нашем эксперименте изменения липидного профиля, особенно у неустойчивых к стрессу крыс, в совокупности с расстройством морфофункционального состояния печени, не вызывая атеросклеротических повреждений у лабораторных грызунов, тем не менее, могут являться важными факторами развития сердечно-сосудистых нарушений.

В связи с этим мы изучали морфофункциональное состояние миокарда устойчивых и неустойчивых к стрессу, молодых и старых крыс. Установлено, что в норме показатели оптической плотности срезов, исследуемых при помощи поляризационной микроскопии, а также при использовании ШИК-реакции на содержание гли-

Таблица 1. Биохимические показатели крови устойчивых и неустойчивых к стрессу крыс Вистар разных возрастов при моделировании посттравматического стрессового расстройства (ПТСР)

Группы/Показатели	Молодые интактные		Молодые модель ПТСР		Старые интактные		Старые модель ПТСР	
	ВУ	НУ	ВУ	НУ	ВУ	НУ	ВУ	НУ
	КОРТ, нмоль/л	325.2 (282.5; 358.1)	387.9 [#] (362.5; 421.4)	263.3* (242.6; 308.9)	137.3** (104.1; 155.8)	307.43 (282.1; 331.2)	355.7 [#] (318.8; 397.7)	272.9 (256.4; 319.5)
Общий холестерин, моль/л	3.33 (2.96; 3.56)	3.62 [#] (3.26; 3.81)	3.88* (3.57; 4.09)	4.26** (3.85; 4.57)	3.83 [^] (3.51; 4.18)	3.92 [^] (3.67; 4.32)	4.49 [^] (4.05; 4.78)	5.32 ^{#^} (4.88; 5.58)
ЛПНП, моль/л	1.36 (1.22; 1.51)	1.79 [#] (1.53; 1.92)	2.10* (1.88; 2.31)	2.54** (2.29; 2.83)	2.23 [^] (2.01; 2.51)	2.30 [^] (2.12; 3.61)	3.04 [^] (2.83; 3.33)	3.81 ^{#^} (3.59; 4.11)
ЛПОНП, моль/л	0.31 (0.21; 0.35)	0.55 [#] (0.41; 0.69)	0.42* (0.35; 0.55)	1.03** (0.87; 1.25)	0.85 [^] (0.61; 1.04)	1.13 ^{#^} (0.90; 1.34)	1.09 [^] (0.90; 1.31)	1.35 ^{#^} (1.13; 1.61)
ЛПВП, моль/л	1.66 (1.47; 1.81)	1.49 (1.29; 1.77)	1.36 (1.18; 1.61)	1.11** (0.87; 1.34)	1.21 [^] (0.91; 1.44)	1.08 [^] (0.85; 1.32)	0.86 [^] (0.63; 1.09)	0.45 ^{#^} (0.24; 0.67)
ТГ, моль/л	0.69 (0.47; 0.78)	1.22 [#] (0.89; 1.51)	0.92* (0.77; 1.21)	2.26** (1.92; 2.74)	1.86 [^] (1.33; 2.29)	2.48 ^{#^} (1.98; 2.95)	2.39 [^] (1.97; 2.88)	2.96 ^{#^} (2.49; 3.55)
ГЛ, моль/л	3.4 (3.3; 3.5)	3.7 (3.4; 3.9)	3.6 (3.3; 3.9)	3.9** (3.6; 4.2)	3.6 (3.3; 3.9)	4.1 ^{#^} (3.9; 4.4)	3.9 [^] (3.6; 4.2)	4.6 ^{#^} (4.2; 4.9)
ГЛ/ТГ усл. ед.	4.9 (4.5; 7.0)	3.0 [#] (2.6; 3.8)	3.9* (3.2; 4.3)	1.7** (1.6; 1.9)	1.9 [^] (1.7; 2.5)	1.7 ^{#^} (1.5; 2.1)	1.8 [^] (1.5; 1.8)	1.5 ^{#^} (1.4; 1.7)
КА, усл. ед.	1.01 (0.97; 1.01)	1.43 [#] (1.09; 1.53)	1.85* (1.54; 2.03)	2.85** (2.41; 3.43)	2.17 [^] (1.90; 2.86)	2.58 ^{#^} (2.27; 3.32)	4.22 [^] (3.39; 5.43)	10.82 ^{#^} (7.33; 19.33)
ИС, усл. ед.	2.18 (1.97; 2.01)	2.60 [#] (2.15; 2.53)	2.85* (2.54; 2.63)	3.84** (3.41; 4.42)	3.17 [^] (2.90; 5.75)	3.63 ^{#^} (3.27; 4.32)	5.22 [^] (4.35; 6.42)	11.82 ^{#^} (8.33; 20.33)

ВУ – высокоустойчивые к стрессу животные, НУ – низкоустойчивые к стрессу животные, КОРТ – кортикостерон, ТГ – триглицериды, ГЛ – глюкоза, КА – коэффициент атерогенности, ИС – индекс Castelli. [#] $p < 0.05$ – отличие от своего исходного значения; ^{*} $p < 0.05$ – отличие между подгруппами ВУ и НУ; [^] $p < 0.05$ – отличие между группами молодых и старых крыс.

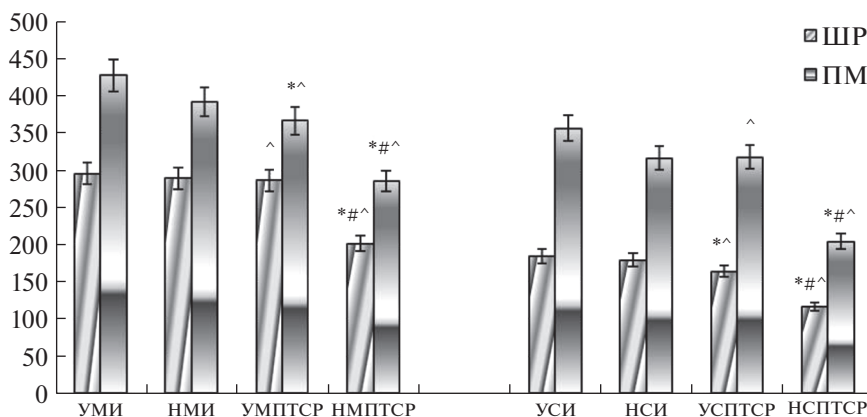


Рис. 2. Показатели оптической плотности содержания гликогена и поляризационной микроскопии миокарда устойчивых и неустойчивых к стрессу крыс Вистар разных возрастов в норме и при моделировании посттравматического стрессового расстройства (ПТСР).

когена, не имели отличий между подгруппами устойчивых и неустойчивых к стрессу крыс обеих возрастных групп ($p > 0.05$). Различия наблюдались только между старыми и молодыми животными: содержание гликогена у всех старых особей было заметно ниже, чем у молодых ($p < 0.001$, рис. 2). При моделировании ПТСР выраженное снижение уровня гликогена наблюдалось у молодых неустойчивых к стрессу животных ($p < 0.001$) по сравнению с контролем, тогда как у устойчивых особей значения уровня полисахарида оставались в пределах нормы ($p > 0.05$). В то же время у обеих подгрупп старых крыс после стрессирования оптическая плотность гликогена оказалась ниже возрастной нормы ($p < 0.001$), при этом наиболее низкие значения зарегистрированы у неустойчивых особей ($p < 0.001$, рис. 2).

Обозначения групп крыс те же, что и на рис. 1. ШР — значения оптической плотности гистологических срезов миокарда при выполнении ШИК-реакции на выявление гликогена, ПМ — значения оптической плотности гистологических срезов миокарда при использовании поляризационной микроскопии. * $p < 0.05$ — отличие от своего исходного значения; # $p < 0.05$ — отличие между подгруппами устойчивых и неустойчивых особей; ^ $p < 0.05$ — отличие между группами молодых и старых крыс.

Изучение срезов миокарда с помощью поляризационной микроскопии, выявляющей аутофлюоресценцию кардиомиоцитов, позволило установить, что по сравнению с нормой оптическая плотность снижалась при моделировании ПТСР у обеих подгрупп молодых животных, тогда как у старых крыс — только у неустойчивых к стрессу особей ($p < 0.001$, рис. 2). Наиболее низкими были значения неустойчивых животных, особенно старых ($p < 0.001$, рис. 2). Снижение оптической плотности, наблюдаемое при аутофлю-

оресценции кардиомиоцитов — давно известное явление, по которому судят о степени ишемического и/или гипоксического состояния миокарда. Одним из основных источников аутофлюоресценции являются нуклеотиды (пиридиновые и флавиновые), находящиеся в цитозоле и митохондриях кардиомиоцитов [10]. Накопление никотинамидадениннуклеотида (НАДН) и никотинамидадениннуклеотидфосфата (НАДФН) инициирует перекисное окисление липидов, обуславливая продукцию активных форм кислорода в кардиомиоцитах [11]. Следовательно, применение в нашем эксперименте поляризационной микроскопии позволило установить, что при моделировании ПТСР в миокарде молодых крыс обеих подгрупп и старых неустойчивых к стрессу животных возникает состояние ишемии, а в некоторых случаях и нарушение тканевого и клеточного дыхания, т.е., гипоксия. Экстраполируя полученные результаты на человека, можно сделать вывод, что ишемическая болезнь, возникшая в результате стрессирования в молодом возрасте, может прогрессировать и вызывать сердечную недостаточность, а также другие заболевания сердечно-сосудистой системы, снижающие трудоспособность и приводящие к инвалидности. Еще более опасно проявление ишемии миокарда в старческом возрасте.

Взаимосвязь между заболеванием и поведением человека и животных всегда интересовала философов, врачей и исследователей. К настоящему времени установлена тесная взаимосвязь между ишемической болезнью сердца и психическими заболеваниями. Причем связь двусторонняя, имеются свидетельства того, что одно заболевание может провоцировать другое. Существует достаточное количество проспективных эпидемиологических данных, доказывающих, что люди с тяжелыми психическими заболеваниями, вклю-

чая шизофрению, депрессивные и тревожные расстройства, а также ПТСР, характеризуются повышенным риском развития ишемической болезни сердца по сравнению с контрольной группой. С другой стороны, исследования также показывают, что психические симптомы указанных заболеваний часто встречаются у пациентов с ишемической болезнью сердца [12]. Несомненно, психические заболевания и сердечно-сосудистые заболевания имеют общую этиологию: биологические, поведенческие, психологические и генетические механизмы. Вместе с тем один фактор риска может увеличить риск развития нескольких других заболеваний.

В нашем эксперименте низкоустойчивые к стрессу крысы характеризовались выраженными признаками тревожности и большими значениями концентрации неэтерифицированных жирных кислот в крови, чем высокоустойчивые животные обеих возрастных групп. Несмотря на то что у лабораторных грызунов не развивается атеросклероз, у этих групп крыс в миокарде были обнаружены зоны аутофлюоресценции, свидетельствующие о состоянии ишемии и/или гипоксии. Следовательно, предикторами развития нарушений в сердце может быть повышение тревожности, сочетающееся с повышением концентрации неэтерифицированных жирных кислот в крови. В последние годы появляется все больше данных о взаимосвязи повышенных концентраций изучаемых нами жирных кислот с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска [13, 14]. Однако до сих пор до конца не ясно, что является причиной повышения концентрации указанных жирных кислот. Тем не менее нельзя исключить тот факт, что фармакологические агенты, способные изменять центральный аппарат, управляющий реакцией на стресс, могут быть полезны при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, впервые при моделировании ПТСР у крыс Вистар непосредственно в кардиомиоцитах обнаружено резкое снижение содержания основного энергетического депо — гликогена, выявлены признаки возникновения зон ишемии и гипоксии в миокарде. Установлены механизмы, индуцирующие эти процессы: нарушение метаболизма, синтеза, транспорта и доминирования основных форм энергии — глюкозы и липидов, регистрируемых в крови; судя по данным поляризационной микроскопии, в кардиомиоцитах наблюдаются накопление НАДН и НАДФН и изменение их редокс-состояния, что инициирует процессы перекисного окисления липидов и, соответственно, избыточную продукцию активных форм кислорода. Приоритетными являются сведения о том, что все эти патогенетические механизмы максимально выражены у неустойчивых к стрессу животных молодого и старого возраста. Сведения о высокой чувствительности к услови-

ям эксперимента индекса Castelli и отношения значений уровня глюкозы к значениям уровня триглицеридов могут быть полезны для анализа эффектов и масштабности воздействия изучаемых факторов. После дополнительных исследований уровень гликогена в кардиомиоцитах может быть прогностическим признаком, на который следует ориентироваться для проведения профилактических и лечебных мероприятий.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы утверждают об отсутствии конфликта интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках базовой части Государственного задания ФГБНУ “НИИ морфологии человека имени академика А.П. Авцына”, а также при финансовой поддержке Фонда перспективных научных исследований ФГБОУ высшего образования “Челябинский государственный университет”.

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. *Somvanshi P.R., Mellon S.H., Flory J.D., et al.* Mechanistic inferences on metabolic dysfunction in posttraumatic stress disorder from an integrated model and multiomic analysis: role of glucocorticoid receptor sensitivity // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019. V. 317. № 5. E879–E898.
3. *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.
4. *Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S.* Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin Chem.* 1972. V. 18. № 6. P. 499–502.
5. *Климов А.Н.* Превентивная кардиология М.: Медицина; 1977. 271 с.
6. *Castelli W.P., Abbott R.D., McNamara P.M.* Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease // *Circulation.* 1983. V. 67. № 4. P. 730–734.
7. *Manukhina E.B., Tseilikman V.E., Komelkova M.V., et al.* Cardiac injury in rats with experimental posttraumatic stress disorder and mechanisms of its limitation in experimental posttraumatic stress disorder-resistant rats // *J Appl Physiol* (1985). 2021. V. 130. № 3. P. 759–771.
8. *Won B.Y., Park S.G., Lee S.-H., et al.* Characteristics of metabolic factors related to arterial stiffness in young and old adults // *Clin Exp Hypertens.* 2020. V. 42. № 3. P. 225–232.
9. *Kondashevskaya M.V.* Experimental Evaluation of the Effects of Low-Dose Heparin on the Behavior and

- Morphofunctional Status of the Liver in Wistar Rats with Posttraumatic Stress Disorders // *Bull Exp Biol Med.* 2018. V. 164. № 4. P. 488–492.
10. *Chance B., Cohen P., Jobsis F., et al.* Intracellular Oxidation-Reduction States in vivo // *Science.* 1962. V. 137. № 3529. P. 499–508.
 11. *Papayan G., Petrishchev N., Galagudza M.* Autofluorescence spectroscopy for NADH and flavoproteins redox state monitoring in the isolated rat heart subjected to ischemia-reperfusion // *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014. V. 11. № 3. P. 400–408.
 12. *De Hert M., Detraux J., Vancampfort D.* The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders // *Dialogues Clin Neurosci.* 2018. V. 20. № 1. P. 31–40.
 13. *Gharipour M., Sadeghi M., Nezafati P., et al.* Cardiovascular Disease Risk Assessment: Triglyceride/High-Density Lipoprotein versus Metabolic Syndrome Criteria // *J Res Health Sci.* 2019. V. 19. № 2. P. e00442.
 14. *Иванова А.Ю., Рысенкова Е.Ю., Афанасьев М.А., Чумаченко П.В., Попов В.С., Постнов А.Ю., Медведева Н.А., Медведев О.С.* Изменения морфофункциональных параметров сердечно-сосудистой системы на фоне рациона питания с повышенной калорийностью у спонтанно гипертензивных крыс // *Клин. эксп. морфология.* 2021. Т. 10. № 1. С. 50–57.

RISK FACTORS AND PATHOGENETIC MECHANISMS OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER MODEL IN WISTAR RATS DEPENDING ON STRESS RESISTANCE AND AGE

**M. V. Kondashevskaya^{a,#}, V. E. Tseilikman^b, M. V. Komelkova^{b,c}, P. N. Popkov^d,
M. S. Lapshin^b, P. O. Platkovskii^b, O. B. Tseilikman^{b,e}, S. A. Fedorov^b,
M. V. Cheresheva^c, and Academician of the RAS V. A. Chereshev^c**

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

^b *Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “South Ural State University (national research university)”, Chelyabinsk, Russian Federation*

^c *Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation*

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

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

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

The article deals with an open issue – studying the pathogenetic mechanisms of posttraumatic stress disorder (PTSD), the disease that, because of the coronavirus pandemic, is linked to psychological stress. Amongst the crucial research interests of experimental and clinical medicine, stands the search for molecular mechanisms determining the development of the disease in certain individuals and of stress resistance in the others. Authors have obtained priority data suggesting that in PTSR modeling, myocardial dysfunction in stress sensitive Wistar rats is caused by the disturbance in synthesis, metabolism and, most significantly, in switch between the two transport forms of energy – glucose and lipids. Histochemistry and polarization microscopy determined energetic deficit in cardiomyocytes and signs of emerging ischemic and hypoxic areas in myocardium, caused with NADH and NADPH accumulation initiating an excessive production of reactive oxygen species.

Keywords: Wistar rats, posttraumatic stress disorder, stress resistance, stress sensitivity, transport forms of energy, myocardium