

ОБЗОРЫ

© Коллектив авторов, 2025

УДК 616-092

Манухина Е.Б.^{1,2}, Кондашевская М.В.³, Буданова О.П.¹, Цейликман В.Э.^{4,5,6}, Дауни Г.Ф.²

Механизмы резистентности сердечно-сосудистой системы к повреждению при посттравматическом стрессовом расстройстве

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, Балтийская ул., д. 8;

²Центр медицинских наук Университета Северного Техаса, 3500, бульвар Кэмп Боуи, Форт-Уэрт, 76107, США;

³«Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына» ФГБНУ «Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского», 117418, Москва, Россия, ул. Цюрупы, д. 3;

⁴ФГАУ «Южно-Уральский государственный университет» (Национальный исследовательский университет), 454080, Челябинск, Россия, просп. Ленина, д. 76;

⁵ФГБОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», 630090, Новосибирск, Россия, ул. Пирогова, д. 1;

⁶ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет» Минздрава России, 454001, Челябинск, Россия, ул. Братьев Кашириных, д. 129

Посттравматическое стрессорное расстройство (ПТСР) – это тяжелое психиатрическое заболевание, которое развивается у людей, переживших травмирующие события. ПТСР часто приводит к сердечно-сосудистым заболеваниям и является их предиктором и независимым фактором риска. Хотя в среднем от 50 до 84% людей в течение жизни переживают тяжелые, травмирующие события, у большинства из них хроническое ПТСР не развивается. В обзоре обобщены результаты экспериментальных и клинических исследований механизмов резистентности сердечно-сосудистой системы к ПТСР, которые могут помочь разработке методов формирования устойчивости в группах высокого риска.

Ключевые слова: посттравматическое стрессорное расстройство; сердечно-сосудистая система; резистентность; воспаление; оксидативный стресс; гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система; гемостаз

Для цитирования: Манухина Е.Б., Кондашевская М.В., Буданова О.П., Цейликман В.Э., Дауни Г.Ф. Механизмы резистентности сердечно-сосудистой системы к повреждению при посттравматическом стрессовом расстройстве. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(2): 97–107.
DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.97-107

Участие авторов: концепция – Манухина Е.Б., Дауни Г.Ф., написание разделов – Манухина Е.Б., Кондашевская М.В., Цейликман В.Э., Дауни Г.Ф., редактирование – Манухина Е.Б., Кондашевская М.В., Буданова О.П., Цейликман В.Э., оформление и подготовка к печати – Буданова О.П. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Манухина Евгения Борисовна, e-mail: manukh@mail.ru

Финансирование. Государственное задание лаб. регуляторных механизмов стресса и адаптации ФГБНУ «НИИОПП» № FGFU-2025-0007; Государственное задание лаб. патологии клетки «НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына» ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» № 1023100400015-7-3.1.9; региональный грант РНФ Челябинской области № 23-15-20040.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 21.01.2025

Принята к печати 20.03.2025

Опубликована 20.06.2025

Manukhina E.B.^{1,2}, Kondashevskaya M.V.³, Budanova O.P.¹, Tseilikman V.E.^{4,5,6}, Downey H.F.²**Mechanisms of cardiovascular resistance to injury in post-traumatic stress disorder**¹Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russian Federation;²University of North Texas Health Science Center, 3500 Camp Bowie Blvd, Fort Worth 76107, USA;³«Avtsyn Research Institute of Human Morphology» of Federal State Budgetary Scientific Institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery», 3 Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russian Federation;⁴South Ural State University (National Research University), 76 Prosp. Lenina, Chelyabinsk, 454080, Russian Federation;⁵Novosibirsk National Research State University, 1 Pirogov St., Novosibirsk, 630090, Russian Federation;⁶Chelyabinsk State University, 129 Brat'yev Kashirinykh St., Chelyabinsk, 454001, Russian Federation

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a severe psychiatric disorder that develops in people who have experienced traumatic events. PTSD often induces cardiovascular diseases and is their predictor and independent risk factor. Although approximately 50 to 84% of people experience severe, traumatic events during their lifetime, most of them do not develop chronic PTSD. The review summarizes experimental and clinical reports on the mechanisms of cardiovascular resistance to PTSD, which can help developing methods to enhance PTSD resilience in high-risk groups.

Keywords: post-traumatic stress disorder; cardiovascular system; resistance; inflammation; oxidative stress; hypothalamic-pituitary-adrenal system; hemostasis

For citation: Manukhina E.B., Kondashevskaya M.V., Budanova O.P., Tseilikman V.E., Downey H.F. Mechanisms of cardiovascular resistance to injury in post-traumatic stress disorder. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(2): 97–107. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.97-107

Authors' contribution: conceived the article and drafted the manuscript – Manukhina E.B., Downey H.F., writing sections – Manukhina E.B., Kondashevskaya M.V., Tseilikman V.E., Downey H.F., editing the text – Manukhina E.B., Kondashevskaya M.V., Budanova O.P., Tseilikman V.E., design and preparation for publication – Budanova O.P. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Eugenia B. Manukhina*, Doctor of Biology, prof., Chief Scientific Officer. co-lab. regulatory mechanisms of stress and Adaptation of Institute of General Pathology and Pathophysiology; Associate Professor, Department of Anatomy and Physiology, University of North Texas Health Sciences Center, e-mail: manukh@mail.ru

Information about the authors:Budanova O.P., <https://orcid.org/0000-0002-6650-5082>Tseilikman V.E., <https://orcid.org/0000-0003-2935-7487>

Financing. State Assignment of the Laboratory for regulatory mechanisms of stress and adaptation of the Institute of General Pathology and Pathophysiology No. FGFU-2025-0007; State Assignment of the Laboratory of cell pathology of the «Avtsyn Research Institute of Human Morphology» of Federal State Budgetary Scientific Institution «Petrovsky National Research Centre of Surgery» No. 1023100400015-7-3.1.9; regional grant of the Russian Science Foundation of the Chelyabinsk Region No. 23-15-20040.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 21.01.2025

Accepted: 20.03.2025

Published: 20.06.2025

Введение

Посттравматическое стрессорное расстройство (ПТСР) – это тяжелое психиатрическое заболевание, которое развивается у людей, переживших травмирующие события, обычно связанные с угрозой для жизни, такие как природные и техногенные катастрофы, смерть близких, военные действия, дорожно-транспортные происшествия и т.д. [1].

ПТСР может приводить не только к психическим, но и физическим заболеваниям и дисфункции висцеральных органов, в особенности сердца и кровеносных сосудов [2]. Между ПТСР и ишемической болезнью сердца (ИБС) и смертностью обнаружена положительная корре-

ляция [3]. Мета-анализы крупных исследований с поправкой на депрессию показали, что ПТСР повышает частоту развития ишемической болезни сердца (ИБС) на 55–61% [4, 5]. Кроме того, ПТСР признано предиктором и независимым фактором риска целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда, инсульт, венозную тромбоземболию, сердечную недостаточность и фибрилляцию предсердий [3, 4, 6–8]. Причинно-следственная связь между ПТСР и ишемической болезнью сердца [9] и гипертензией [10] была доказана путем использования Менделевской рандомизации по данным полногеномных исследований ассоциаций (GWAS).

Помимо прямого повреждающего действия на сердечно-сосудистую систему, ПТСР совместно с нередко

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.97-107

сопутствующей депрессией [11] приводит к появлению многочисленных классических факторов сердечно-сосудистого риска [12, 13]. У лиц с ПТСР повышается уровень холестерина, триглицеридов, агрегация тромбоцитов [8, 14], развивается эндотелиальная дисфункция [15], повышается активность симпатической нервной системы [16] и артериальное давление [17] и даже возрастает риск внезапной сердечной смерти [18, 19]. Особое место среди этих факторов риска занимает формирование нездорового поведения, включая отсутствие физической активности, неправильное питание, курение, злоупотребление алкоголем, наркотики, несоблюдение назначенного режима лечения. Все это вносит значительный вклад в повреждающее действие ПТСР на сердечно-сосудистую систему [20].

Учитывая хорошо доказанную связь между ПТСР и сердечно-сосудистыми заболеваниями, представляется необходимым изучение механизмов этой связи, что может помочь разработке методов формирования устойчивости к ПТСР в группах высокого риска.

Повреждение и резистентность миокарда при посттравматическом стрессорном расстройстве

Явление устойчивости к стрессу человека и животных хорошо известно [21]. Хотя в среднем от 50 до 84% людей в течение жизни переживают тяжелые, травмирующие события [22, 23], хроническое ПТСР, по разным данным, развивается только у 10–40% [23, 24]. У остальных психологические и физиологические реакции на стресс проходят в течение 1–4 недель [25]. В экспериментах на животных ПТСР-подобные состояния формируются примерно у 35–40% [26], то есть 60% оказываются стресс-резистентными.

Для изучения механизмов ПТСР-резистентности у экспериментальных животных моделируют ПТСР-подобные состояния, а затем с помощью тестов на наличие ПТСР разделяют животных на группы высоко- и низкотревожных, что определяет их устойчивость и чувствительность к стрессу [27]. Наиболее распространенной и приближенной к клинике моделью ПТСР у грызунов является предаторный стресс, который вызывают воздействием запаха мочи или видом хищника, например, кошки или лисы, ежедневно в течение нескольких дней [28, 29]. В качестве теста на чувствительность к ПТСР используется поведение в крестообразном приподнятом лабиринте [28]. На основании результатов теста рассчитывают обобщенный показатель – индекс тревожности [28–30], который используют для определения резистентности или уязвимости к стрессу. Индекс тревожности, рассчитанный по результатам теста, проведенного до и после

ПТСР-индуцирующего предаторного стресса, увеличивается только у стресс-чувствительных, но не у стресс-резистентных животных [31].

Традиционный, простой и информативный тест на наличие заболеваний сердца – это определение толерантности к физической нагрузке [32]. Известно, что физическая выносливость у людей существенно снижается при наличии ПТСР. При выполнении теста с физической нагрузкой ишемия миокарда достоверно чаще обнаруживается у пациентов с ПТСР, чем без ПТСР [6]. Аналогичные данные были получены в экспериментах на крысах в условиях принудительного плавания [29, 33] или бега на ротароде [34]: время выполнения физической нагрузки у крыс с ПТСР-подобным состоянием сокращалось. При этом способность переносить физическую нагрузку была нарушена только у ПТСР-чувствительных крыс, а у ПТСР-устойчивых она не отличалась от контроля [29].

Тяжелый стресс способен вызывать прямое повреждение миокарда. Впервые это было описано Da Costa в 1871 г. [35] у участников гражданской войны в США, который назвал это повреждение «солдатским сердцем». Значительно позже такие повреждения наблюдались у пациентов с диагностированным ПТСР [6, 36, 37]. Хорошо известно стрессорное повреждение сердца, которое часто сопутствует ПТСР – кардиомиопатия такоцубо или «синдром разбитого сердца» [38, 39]. Это острое транзиторное нарушение сократимости участков миокарда, которое может приводить к сердечной недостаточности и летальным аритмиям и сопровождается изменениями на ЭКГ, типичными для инфаркта миокарда [40]. Среди последствий мощного землетрясения Хансин-Авадзи, одного из крупнейших в истории Японии, было многократное увеличение случаев ПТСР с кардиомиопатией такоцубо и характерными клиническими симптомами и картиной ЭКГ. При этом ни у одного из пациентов не было ишемической болезни сердца в анамнезе [41, 42].

В экспериментах данные ЭКГ у крыс с моделированным ПТСР согласуются с наличием повреждения сердца. Наблюдаемое удлинение интервала QRS отражает замедление распространения волны деполяризации в желудочках сердца [43]. Такое изменение может присутствовать при нарушении внутрижелудочковой проводимости при сердечной недостаточности и ишемии миокарда [29, 43–45]. У крыс с ПТСР также отмечалось удлинение интервала QT, которое указывает на замедление реполяризации желудочков и наблюдается при ишемии и инфаркте миокарда, а также отражает кардиотоксичность экзогенных веществ [43, 46]. Эти изменения на ЭКГ наблюдались только у ПТСР-чувствительных крыс, а ПТСР-устойчивость оказывала кардиопротекторный эффект [29]. Продemonстрирована положительная корреляция между тре-

возможностью после экспериментального ПТСР и нарушениями ЭКГ [47].

Гистологическое исследование миокарда крыс с ПТСР выявляет характерные признаки ишемического повреждения [29, 34, 48, 49]. В их число входит утрата поперечно-полосатой структуры мышечных волокон, вызванная разрушением I-дисков и часто наблюдаемая на ранних стадиях инфаркта миокарда [2]. В поляризованном свете хорошо видны зоны ишемии со слиянием А-дисков, очаговой дезагрегацией и лизисом миофибрилл. Такие повреждения указывают на ишемию миокарда [50] и нарушение его сократимости [2]. Эти изменения считаются в основном обратимыми, поскольку сразу после вызванного экспериментальным ПТСР повреждения начинается эффективная регенерация, хотя при более продолжительных стрессорных воздействиях повреждения могут стать необратимыми [51].

Одной из основных причин снижения толерантности к физическим нагрузкам является падение содержания гликогена в миокарде, которое связано с нарушением баланса между гликогенолизом и гликогеногенезом [34]. В миокарде крыс, чувствительных к ПТСР, отмечается значительно более низкое содержание гликогена по сравнению со стресс-устойчивыми животными, у которых уровень гликогена в миокарде не отличался от нестрессированного контроля [31].

Повреждение и резистентность кровеносных сосудов при ПТСР

Многочисленные исследования показывают, что ПТСР вызывает значительные повреждения как висцеральных, так и церебральных сосудов, включая атеросклеротические изменения, нарушения эндотелийзависимых реакций, усиление вазоконстрикторных реакций, повышение жесткости сосудистой стенки [15, 52–54]. При этом тяжесть этих повреждений зависит от степени устойчивости к ПТСР – чем сильнее выражены симптомы ПТСР, тем тяжелее функциональные и морфологические повреждения сосудистой системы [15, 16]. Эта зависимость носит ступенчатый характер [55].

Эндотелиальная дисфункция считается как маркером, так и патогенетическим фактором развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [56, 57]. У пациентов с ПТСР часто наблюдается эндотелиальная дисфункция, которая коррелирует со степенью тяжести ПТСР. Снижение эндотелийзависимой вазодилатации и появление биомаркеров эндотелиальной дисфункции отмечалось у женщин среднего возраста, офицеров полиции, мужчин-ветеранов военных действий и других лиц с ПТСР [52, 58–60].

У крыс, разделенных на ПТСР-устойчивых и ПТСР-чувствительных, сравнивали степень нарушения эндо-

телийзависимых реакций церебральных сосудов и мозгового кровотока [60]. В этих экспериментах эндотелиальная дисфункция отмечалась как у ПТСР-чувствительных, так и устойчивых животных. Однако, у ПТСР-чувствительных животных она была значительно более выраженной и проявлялась в инверсии реакции на ацетилхолин, в отличие от устойчивых, у которых эта реакция была подавлена, но не превратилась из дилататорной в констрикторную. Благодаря этому базальный мозговой кровоток у ПТСР-устойчивых крыс был существенно выше, чем у уязвимых животных. При этом между мозговым кровотоком и индексом тревожности отмечалась достоверная отрицательная корреляция [60].

Сохранение мозгового кровотока у ПТСР-устойчивых животных согласуется с повышением концентрации в мозге дофамина (ДА) [60]. В ряде исследований установлено, что ДА связан с резистентностью к ПТСР [61], тогда как низкий уровень ДА отражает высокий риск ПТСР [62], причем эта связь генетически детерминирована [63]. Дефицит ДА при хроническом стрессе вызывает локальную активацию и дегенерацию микроглии, тогда как введение экзогенного ДА поддерживает ауторегуляцию поврежденных структур и предупреждает некроз микроглии и гиппокампа [64]. Кроме того, ДА является прямым вазодилататором [65, 66], стимулируя экспрессию eNOS через D2- и D4-рецепторы [67, 68]. У животных, резистентных к ПТСР, концентрация ДА в мозге не только не снижается, но, напротив, даже повышается, что, очевидно, вносит вклад в развитие ПТСР-устойчивости [60].

Механизмы повреждения и резистентности при ПТСР

Роль гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. Хорошо известно, что активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) при стрессе является защитной реакцией, но длительно повышенный уровень кортизола оказывает повреждающее действие [69]. Стресс-резистентность обеспечивается быстрой активацией и последующим эффективным прекращением этой реакции за счет отрицательной обратной связи, опосредованной глюкокортикоидным и минералокортикоидными рецепторами [20, 70]. Степень тяжести ПТСР тесно связана с дисрегуляцией ГГАС и симпатно-адреналовой системы, которая играет важную роль в остром и хроническом стрессорном повреждении сердечно-сосудистой системы [16, 71].

Стресс вызывает возбуждение амигдалы, которое проецируется на паравентрикулярное ядро гипоталамуса с последующей активацией ГГАС [72], а также на *locus coeruleus* с высвобождением норадреналина (НА) [73]. Стрессорная активация *locus coeruleus* приводит к сниже-

нию вариабельности сердечного ритма, запуску атеросклеротических процессов, аритмиям, фиброзу и гипертрофии сердца [74, 75]. Было показано, что у морских пехотинцев исходно низкая вариабельность сердечного ритма прогнозировала развитие ПТСР после участия в боевых действиях [76] и, следовательно, может служить предиктором низкой устойчивости к ПТСР.

Стрессорная активация ГГАС индуцирует высвобождение глюкокортикоидов из надпочечников, в частности, кортизола у человека и кортикостерона у грызунов [72]. Показано, что у человека развитие ПТСР сопровождается падением концентрации глюкокортикоидов в плазме, слюне и моче. При этом чем ниже уровень кортизола, тем выше вероятность развития ПТСР [77]. Более того, лечение гидрокортизоном снижает риск развития ПТСР [78]. Аналогичные результаты были получены в экспериментах: у крыс с высокой резистентностью к ПТСР: постстрессорное снижение КС было менее выраженным, кратковременным или отсутствовало, тогда как у ПТСР-чувствительных животных снижение КС было значительно более выраженным и сохранялось даже спустя месяц после предаторного стресса [60, 79, 80]. Наличие отрицательной корреляции между индексом тревожности и концентрацией КС в плазме и дезоксикортикостерона в надпочечниках подтверждает роль глюкокортикоидов в ПТСР-устойчивости [80, 81].

Постстрессорное падение уровня КС, по-видимому, в значительной степени связано с повреждением пучковой зоны коры надпочечников, в которой преимущественно происходит синтез глюкокортикоидов. В ряде гистологических исследований при экспериментальном ПТСР в этой зоне было обнаружено накопление поврежденных и дегенерирующих клеток, что сопровождалось выраженным уменьшением толщины пучковой зоны [60, 80–82]. При этом толщина пучковой зоны отрицательно коррелирует с индексом тревожности, что говорит о связи резистентности к ПТСР с функциональным состоянием коры надпочечников [30, 83].

Роль системного воспаления и оксидативного стресса. Важный механизм стресс-устойчивости сердечно-сосудистой системы, опосредованный глюкокортикоидами, состоит в ограничении ими системного воспаления за счет подавления секреции цитокинов [84]. Поэтому менее выраженное падение уровня кортикостерона в крови может быть одним из механизмов резистентности к ПТСР, что подтверждается как экспериментальными, так и клиническими исследованиями [29, 60, 85]. Показана тесная связь между ПТСР и системным воспалением, а баланс между про- и противовоспалительными цитокинами считается маркером устойчивости к ПТСР [86]. Сравнение уровня про- и противовоспалительных цитокинов у ПТ-

СР-устойчивых и ПТСР-чувствительных крыс показало, что у ПТСР-устойчивых крыс концентрация провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (ИЛ-6) как в плазме крови, так и в миокарде была значительно ниже, чем у ПТСР-чувствительных крыс, тогда как концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в плазме и миокарде, напротив, была значительно, выше, чем у ПТСР-чувствительных крыс [29]. Аналогичные данные были получены у людей: резистентность к ПТСР сопровождалась повышенным уровнем противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) и сниженным уровнем провоспалительных цитокинов (ИЛ-12) [87]. Поскольку низкоинтенсивное системное воспаление считается одним из ключевых факторов повреждения сердца при ПТСР [88], реакция цитокинов на ПТСР, по-видимому, в значительной степени определяет стресс-устойчивость сердечно-сосудистой системы.

Воспалению обычно сопутствует оксидативный стресс, причем эти два процесса способны стимулировать друг друга [89, 90]. Интенсивная продукция провоспалительных цитокинов вызывает генерацию активных форм кислорода, т.е. оксидативный стресс, который наблюдается в крови и органах при ПТСР и прогрессивно нарастает по мере развития ПТСР [91, 92]. Оксидативный стресс является ключевым механизмом повреждения сердца и сосудов [20]. При этом установлено, что концентрации продуктов свободнорадикальных процессов – диеновых конъюгатов и карбонилированных белков – которые служат маркерами оксидативного стресса, значительно выше в миокарде и плазме ПТСР-чувствительных, чем ПТСР-устойчивых крыс [29]. Среди людей, переживших разрушительное землетрясение и страдавших ПТСР, отмечалась более высокая интенсивность перекисного окисления липидов, чем у тех, у кого ПТСР после землетрясения не развился [93].

Повреждающий эффект оксидативного стресса определяется дисбалансом между генерацией активных форм кислорода и активностью эндогенных антиоксидантных систем, главным образом, ферментов каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы [94]. В норме эндогенные антиоксидантные системы активируются в ответ на умеренное увеличение продукции свободных радикалов; однако при ПТСР нередко наступает истощение антиоксидантов [93, 95]. Ослабление антиоксидантной защиты считается одним из наиболее важных факторов, определяющих уязвимость к ПТСР сердечно-сосудистой системы [96]. Главной мишенью активных форм кислорода являются кровеносные сосуды, где они вызывают рост и пролиферацию гладкомышечных клеток и, в итоге ремоделирование, а также эндотелиальную дисфункцию путем снижения биодоступности оксида азота (NO) и разобщения эндотелиальной NO-синтазы [15]. При этом

низкая устойчивость к ПТСР прогнозирует развитие эндотелиальной дисфункции [15, 29], которая является ранним показателем снижения способности сосудов реагировать на метаболические запросы сердечно-сосудистой системы и развития атеросклероза, а также повреждение миокарда [97, 98].

Роль системы гемостаза. Устойчивость к ПТСР и нормальная функция эндотелия могут обеспечивать защиту от инфаркта миокарда и инсульта за счет снижения риска тромбоза, который нередко сопутствует ПТСР [3, 99]. Согласно клиническим данным, ПТСР вызывает предрасположенность к тромбогенезу, связанную с повышением концентрации фактора VIII, фактора фон Виллебранда и фибриногена, а также с повышением агрегации тромбоцитов, уменьшением протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени [100, 101]. При этом степень тяжести ПТСР положительно коррелирует с уровнем в плазме прокагулянтов – фактора VIII и фибриногена [102]. С этими данными согласуются результаты экспериментов, показавших, что у крыс с низкой устойчивостью к ПТСР, отмечается снижение протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени, увеличение концентрации фибриногена и агрегации тромбоцитов. В то же время, параметры гемостаза у ПТСР-устойчивых крыс не отличались от контроля [60]. Важным механизмом стрессорной гиперкоагуляции является эндотелиальная дисфункция. В норме оксид азота (NO), высвобождаемый эндотелием, ограничивает агрегацию тромбоцитов, но при недостаточной продукции и/или биодоступности NO эндотелий теряет свои антикоагулянтные и фибринолитические свойства [56, 103, 104]. Действительно, крысы с низкой устойчивостью к экспериментальному ПТСР имеют прокагулянтный гемостатический фенотип в сочетании с выраженной эндотелиальной дисфункцией и сниженной экспрессией мРНК eNOS, в отличие от устойчивых к ПТСР животных, у которых параметры свертывания крови остаются практически такими же, как в интактном контроле [60].

Роль нарушений межорганных взаимодействий сердца, мозга и печени. Большинство факторов свертывания крови синтезируются печенью [105]. Однако роль печени в развитии повреждений миокарда не ограничивается синтезом белков-эффекторов гемостаза. Для ПТСР характерно наличие дислипидемических расстройств, сопровождающихся повышением индекса атерогенности [106], а проатерогенные изменения коронарных сосудов способствуют развитию инфаркта миокарда. Дислипидемия печеночного происхождения негативно отражается на межнейронных связях в мозге. Известно, что холестерин имеет огромное значение для функционирования липидных

рафтов и синапсом [107]. Следовательно, изменения его уровня в мозге отражаются на нейротрансмиссии [108].

В основе оси «мозг-сердце» лежит ряд механизмов, включая измененное функционирование автономной нервной системы и активацию системного воспаления. Эта ось представляет собой путь, соединяющий фронтальные и лимбические области мозга со стволом мозга и периферией через автономную нервную систему, и она может быть многообещающей моделью для понимания риска сердечно-сосудистых заболеваний при ПТСР, учитывая ее совпадение с нейронными дефицитами ПТСР [109, 110].

Одним из механизмов, связывающих тревожность и сердечно-сосудистую смертность, является атерогенная дислипидемия [111]. При экспериментальном ПТСР были обнаружены положительные корреляции между концентрацией ИЛ-1 в печени как с холестерином плазмы, так и с триглицеридами. В свою очередь, признаки дислипидемии у стрессированных крыс положительно коррелируют с интенсивностью ПОЛ [112]. Было показано, что у крыс с более высокой тревожностью повышались проатерогенные липопротеины низкой плотности, тогда как концентрация антиатерогенных липопротеинов высокой плотности снижалась, наряду с увеличением коэффициента атерогенности [113]. Учитывая, что вышеупомянутые фракции липопротеинов синтезируются в печени, четкая связь между дисфункцией печени и поражением сердца у крыс, предрасположенных к ПТСР, кажется очевидной.

Примечательно, что у крыс устойчивых к ПТСР перечисленные здесь признаки печеночной дисфункции выражены в значительно меньшей степени чем у крыс, предрасположенных к ПТСР. Это особенно заметно по отношению к дислипидемии. Хотя у крыс этого фенотипа содержание холестерина в антиатерогенных фракциях (т.е. в альфа-липопротеинах) несколько снижено по сравнению с контролем, тем не менее существенно повышено по сравнению с крысами, предрасположенными к ПТСР. В гепатоцитах ПТСР-чувствительных крыс присутствует митохондриальная дисфункция, в то время как у крыс, устойчивых к ПТСР, не отмечены нарушения на митохондриальном уровне [112].

Приведенные в этом разделе факты свидетельствуют о патогенетической значимости нарушений межорганных взаимодействий в низкой устойчивости к сердечно-сосудистым заболеваниям как осложнениям ПТСР.

Заключение

Заболевания, вызванные тяжелым стрессом, такие как ПТСР, обусловлены низкой резистентностью к этому фактору. Поэтому терапевтические подходы к лечению и предупреждению таких заболеваний должны быть основаны, прежде всего, на повышении индивидуальной

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.97-107

стресс-устойчивости, что делает крайне важными исследования, направленные на изучение механизмов резистентности. Выявление факторов повреждения и резистентности к ПТСР откроет новые возможности для профилактики ПТСР в группах высокого риска и его лечения у пациентов с уже развившимся заболеванием.

Литература

(п.п. 1–33; 35–113 см. References)

34. Кондашевская М.В., Цейликман В.Э., Комелькова М.В., Лапшин М.С., Сарапульцев А.П., Лазуко С.С. и др. Соотношение физической усталости и морфофункционального состояния миокарда при экспериментальном хроническом стрессе. *Доклады Академии наук*. 2019; 485(2): 247–50. <https://doi.org/10.31857/S0869-56524852247-250>

References

1. Gupta M.A. Review of somatic symptoms in post-traumatic stress disorder. *Int. Rev. Psychiatry* 2013; 25(1): 86–99. <https://doi.org/10.3109/09540261.2012.736367>
2. Hashmi S., Al-Salam S. Acute myocardial infarction and myocardial ischemia-reperfusion injury: a comparison. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8(8): 8786–9796. eCollection 2015. PMID: 26464621
3. Kubzansky L.D., Koenen K.C. Is posttraumatic stress disorder related to development of heart disease? An update. *Cleve Clin. J. Med.* 2009; 76(4 Suppl 2): S60–S65. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76.s2.12>
4. Edmondson D., Kronish I.M., Shaffer J.A., Falzon L., Burg M.M. Posttraumatic stress disorder and risk for coronary heart disease: a meta-analytic review. *Am. Heart J.* 2013; 166(5): 806–14. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.07.031>
5. Akosile W., Colquhoun D., Young R., Lawford B., Voisey J. The association between post-traumatic stress disorder and coronary artery disease: a meta-analysis. *Australas Psychiatry*. 2018; 26(5): 524–30. <https://doi.org/10.1177/1039856218789779>
6. Turner J.H., Neylan T.C., Schiller N.B., Li Y., Cohen B.E. Objective Evidence of Myocardial Ischemia in Patients with Posttraumatic Stress Disorder. *Biol. Psychiatry* 2013; 74(11): 861–6. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.012>
7. Vaccarino V., Goldberg J., Rooks C., Shah A.J., Veledar E., Faber T.L., et al. Post-traumatic stress disorder and incidence of coronary heart disease. A twin study. *J. Am. Coll. Cardiology* 2013; 62(11): 970–8. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.085>
8. Song H., Fang F., Arnberg F.K., Mataix-Cols D., de la Cruz L.F., Almqvist C., et al. Stress related disorders and risk of cardiovascular disease: population based, sibling controlled cohort study. *BMJ*. 2019; 365: 11255. <https://doi.org/10.1136/bmj.11850>
9. Polimanti R., Wendt F.R., Pathak G.A., Tylee D.S., Tcheandjieu C., Hilliard A.T., et al. Understanding the comorbidity between posttraumatic stress severity and coronary artery disease using genome-wide information and electronic health records. *Mol. Psychiatry*. 2022; 27(10): 3961–9. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01735-z>
10. Seligowski A.V., Misganaw B., Duffy L.A., Ressler K., Guffanti G. Leveraging large-scale genetics of PTSD and cardiovascular disease demonstrates robust shared risk and improves risk prediction accuracy. *Am. J. Psychiatry*. 2022; 179: 814–23. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.21111113>
11. Hoerster K.D., Campbell S., Dolan M., Stappenbeck C.A., Yard S., Simpson T., et al. PTSD is associated with poor health behavior and greater body mass index through depression, increasing cardiovascular disease and diabetes risk among US veterans. *Prev. Med. Rep.* 2019; 15: 100930. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2019.100930>
12. Sumner J.A., Kubzansky L.D., Roberts A.L., Gilsanz P., Chen Q., Winning A., et al. Posttraumatic stress disorder symptoms and risk of hypertension over 22 years in a large cohort of younger and middle-aged women. *Psychol. Med.* 2016; 46(15): 3105–16. <https://doi.org/10.1017/S0033291716001914>
13. Suliman S., Anthonissen L., Carr J., du Plessis S., Emsley R., Hemmings S.M., et al. Posttraumatic stress disorder, overweight, and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Harv. Rev. Psychiatry*. 2016; 24(4): 271–93. <https://doi.org/10.1097/HRP.000000000000106>
14. Šagud M., Jakšić N., Vuksan-Ćusa B., Lončar M., Lončar I., Peleš A.M., et al. Cardiovascular disease risk factors in patients with posttraumatic stress disorder (PTSD): A narrative review. *Psychiatr. Danub.* 2017; 29(4): 421–30. <https://doi.org/10.24869/psyd.2017.421>
15. Tahsin C.T., Michopoulos V., Powers A., Park J., Ahmed Z., Cullen K., et al. Sleep efficiency and PTSD symptom severity predict microvascular endothelial function and arterial stiffness in young, trauma-exposed women. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2023; 325(4): 739–50. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00169.2023>
16. Fonkoue I.T., Marvar P.J., Norrholm S., Li Y., Kankam M.L., Jones T.N., et al. Symptom severity impacts sympathetic dysregulation and inflammation in post-traumatic stress disorder (PTSD). *Brain Behav. Immun.* 2020; 83: 260–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.10.021>
17. Krantz D.S., Gabbay F.H., Belleau E.A., Aliaga P.A., Wynn G.H., Stein M.B., et al. PTSD, comorbidities, gender, and increased risk of cardiovascular disease in a large military cohort. *medRxiv* [Preprint]. 2024; 15: 2024.04.13.24305769. <https://doi.org/10.1101/2024.04.13.24305769>
18. Vlastelica M. Emotional stress as a trigger in sudden cardiac death. *Psychiatr. Danub.* 2008; 20(3): 411–4. PMID: 18827773
19. Stalnikowicz R., Tsafrir A. Acute psychosocial stress and cardiovascular events. *Am. J. Emerg. Med.* 2002; 20(5): 488–91. <https://doi.org/10.1053/ajem.2002.34788>
20. Sumner J.A., Cleveland S., Chen T., Gradus J.L. Psychological and biological mechanisms linking trauma with cardiovascular disease risk. *Transl. Psychiatry*. 2023; 13(1): 25. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02330-8>
21. Ryan M., Ryznar R. The molecular basis of resilience: A narrative review. *Front. Psychiatry*. 2022; 13: 856–998. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.856998>
22. Kilpatrick D.G., Resnick H.S., Milanak M.E., Miller M.W., Keyes K.M., Friedman M.J. National estimates of exposure to traumatic events and PTSD prevalence using DSM-IV and DSM-5 criteria. *J. Trauma Stress*. 2013; 26(5): 537–47. <https://doi.org/10.1002/jts.21848>
23. Breslau N. The epidemiology of posttraumatic stress disorder: What is the extent of the problem? *J. Clin. Psychiatry*. 2001; 62(Suppl 17): 16–22. PMID: 11495091
24. White J., Pearce J., Morrison S., Dunstan F., Bisson J.I., Fone D.L. Risk of post-traumatic stress disorder following traumatic events in a community sample. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* 2015; 24(3): 249–57. <https://doi.org/10.1017/S2045796014000110>
25. Horn S.R., Charney D.S., Feder A. Understanding resilience: New approaches for preventing and treating PTSD. *Exp. Neurol.* 2016; 284 (Pt B): 119–32. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.07.002>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.97-107

26. Matar M.A., Zohar J., Cohen H. Translationally relevant modeling of PTSD in rodents. *Cell Tissue Res.* 2013; 354(1): 127–39. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1687-6>
27. Tanaka M., Szabó Á., Vécsei L. Preclinical modeling in depression and anxiety: Current challenges and future research directions. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2023; 32(5): 505–9. <https://doi.org/10.17219/acem/165944>
28. Cohen H., Matar M.A., Joseph Z. Animal models of post-traumatic stress disorder. *Curr. Protoc. Neurosci.* 2013; 9(9): 45. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0945s64>
29. Manukhina E.B., Tseilikman V.E., Komelkova M.V., Lapshin M.S., Goryacheva A.V., Kondashevskaya 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; 130: 759–71. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00694.2019>
30. Tseilikman V., Komelkova M., Kondashevskaya M.V., Manukhina E., Downey H.F., Chereshev V., et al. A rat model of post-traumatic stress syndrome causes phenotype-associated morphological changes and hypofunction of the adrenal gland. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 132–5. <https://doi.org/10.3390/ijms222413235>
31. Kondashevskaya M.V., Tseilikman V.E., Komelkova M.V., Popkov P.N., Lapshin M.S., Platkovskii P.O., et al., Risk factors and mechanisms of cardiovascular diseases in posttraumatic stress disorder model in Wistar rats as dependent on stress resistance and age. *Dokl. Biol. Sci.* 2022; 505(1): 95–9. <https://doi.org/10.1134/S0012496622040020>
32. Yap J., Lim F.Y., Gao F., Teo L.L., Lam C.S., Yeo K.K. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-minute walk distance: A systematic review. *Clin. Cardiol.* 2015; 38(10): 621–8. <https://doi.org/10.1002/clc.22468>
33. Pervanido P., Chrousos G.P. Neuroendocrinology of posttraumatic stress disorder. *Prog. Brain Res.* 2010; 182(9): 149–60. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(10\)82005-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(10)82005-9)
34. Kondashevskaya M.V., Tseilikman V.E., Komelkova M.V., Lapshin M.S., Sarapultsev A.P., Lazuko S.S., et al. The relationship between physical fatigue and the morphofunctional state of the myocardium during experimental chronic stress. *Doklady Akademii nauk.* 2019; 485(2): 247–50. <https://doi.org/10.31857/S0869-56524852247-250> (in Russian)
35. Da Costa J.M. On irritable heart; a clinical study of a form of functional cardiac disorder and its consequences. *Am. J. Med. Sci.* 1871; (61): 17–52. <https://doi.org/10.1097/00000441-187101000-00001>
36. Pedersen S.S., Middel B., Larsen M.L. Posttraumatic stress disorder in first-time myocardial infarction patients. *Heart Lung.* 2003; 32(5): 300–7. [https://doi.org/10.1016/S0147-9563\(03\)00097-9](https://doi.org/10.1016/S0147-9563(03)00097-9)
37. Kubzansky L.D., Koenen K.C., Spiro A. 3rd, Vokonas P.S., Sparrow D. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007; 64(1): 109–16. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.109>
38. Singh J., Carleton R.N., Neary J.P. Cardiac function and posttraumatic stress disorder: a review of the literature and case report. *Health Promot. Chronic Dis. Prev. Can.* 2023; 43(10–11): 472–80. <https://doi.org/10.24095/hpcdp.43.10/11.05>
39. Sharkey S.W., Lesser J.R., Zenovich A.G., Maron M.S., Lindberg J., Longe T.F., et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation.* 2005; 111(4): 472–9. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000153801.51470.EB>
40. Akashi Y.J., Nef H.M., Mollmann H., Ueyama T. Stress cardiomyopathy. *Annual Reviews.* 2010; 61: 271–86. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.041908.191750>
41. Kurisu S., Inoue I., Kawagoe T., Ishihara M., Shimatani Y., Nakamura S., et al. Time course of electrocardiographic changes in patients with tako-tsubo syndrome. Comparison with acute myocardial infarction with minimal enzymatic release. *Circ. J.* 2004; 68(1): 77–81. <https://doi.org/10.1253/circj.68.77>
42. Kušević Z., Krstanović K., Kroflin K. Some psychological, gastrointestinal and cardiovascular consequences of earthquakes. *Psychiatr. Danub.* 2021; 33(Suppl 4): 1248–53. PMID: 35503936
43. Konopelski P., Ufnal M. Electrocardiography in rats: A comparison to human. *Physiol. Res.* 2016; 65(5): 717–25. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933270>
44. Pervanido P., Chrousos G.P. Neuroendocrinology of posttraumatic stress disorder. *Prog. Brain Res.* 2010; 182(9): 149–60. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(10\)82005-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(10)82005-9)
45. Hayashi H., Wu Q., Horie M. Association between progressive intraventricular conduction disturbance and cardiovascular events. *PLoS One.* 2016; 11(7): e0157412. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157412>
46. Rivera-Fernández R., Arias-Verdú M.D., García-Paredes T., Delgado-Rodríguez M., Arboleda-Sánchez J.A., Aguilar-Alonso E., et al. Prolonged QT interval in ST-elevation myocardial infarction and mortality: new prognostic scale with QT, Killip and age. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* 2016; 17(1): 11–9. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000015>
47. Mellon S.H., Gautam A., Hammamieh R., Jett M., Wolkowitz O.M. Metabolism, metabolomics, and inflammation in posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry.* 2018; 83(10): 866–75. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.02.007>
48. Rorabaugh B.R., Bui A.D., Seeley S.L., Eisenmann E.D., Rose R.M., Johnson B.L., et al. Myocardial hypersensitivity to ischemic injury is not reversed by clonidine or propranolol in a predator-based rat model of posttraumatic stress disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2019; 89: 117–24. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.09.003>
49. Manukhina E.B., Tseilikman V.E., Karpenko M.N., Pestereva N.S., Tseilikman O.B., Komelkova M.V., et al. Intermittent hypoxic conditioning alleviates post-traumatic stress disorder-induced damage and dysfunction of rat visceral organs and brain. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(1): 345. <https://doi.org/10.3390/ijms21010345>
50. Török B., Sipos E., Pivac N., Zelena D. Modelling posttraumatic stress disorders in animals. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2019; 90: 117–33. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.11.013>
51. Cho J.H., Lee I., Hammamieh R., Wang K., Baxter D., Scherler K., et al. Molecular evidence of stress-induced acute heart injury in a mouse model simulating posttraumatic stress disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(8): 3188–93. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400113111>
52. von Kanel R., Hepp U., Traber R., Kraemer B., Mica L., Keel M., et al. Measures of endothelial dysfunction in plasma of patients with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res.* 2008; 158(3): 363–73. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.12.003>
53. Walczewska J., Rutkowski K., Wizner B. Stiffness of large arteries and cardiovascular risk in patients with post-traumatic stress disorder. *Eur. Heart J.* 2011; 32(6): 730–36. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq354>
54. Jenkins N.D.M. Cardiovascular consequences of posttraumatic stress disorder: Exaggerated vasoconstrictor responsiveness to personalized trauma recall. *Biol. Psychiatry.* 2024; 96(4): 244–6. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2024.06.007>
55. Howard J.T., Sosnov J.A., Janak J.C., Gundlapalli A.V., Pettey W.B., Walker L.E., et al. Associations of initial injury severity and

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.97-107

- posttraumatic stress disorder diagnoses with long-term hypertension risk after combat injury. *Hypertension*. 2018; 71(5): 824–32. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10496>
56. Sfera A., Osorio C., Rahman L., Zapata-Martín Del Campo C.M., Maldonado J.C., Jafri N., et al. PTSD as an endothelial disease: Insights from COVID-19. *Front. Cell Neurosci.* 2021; 15: 770387. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.770387>
 57. Celano C.M., Daunis D.J., Lokko H.N., Campbell K.A., Huffman J.C. Anxiety disorders and cardiovascular disease. *Curr. Psychiatry Rep.* 2016; 18(11): 101. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0739-5>
 58. Grenon S.M., Owens C.D., Alley H., Perez S., Whooley M.A., Neylan T.C., et al. Posttraumatic stress disorder is associated with worse endothelial function among veterans. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5(3): e003010. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.003010>
 59. Thurston R.C., Barinas-Mitchell E., von Känel R., Chang Y., Koenen K.C., Matthews K.A. Trauma exposure and endothelial function among midlife women. *Menopause*. 2018; 25(4): 368–74. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001036>
 60. Kondashevskaya M.V., Downey H.F., Tseilikman V.E., Alexandrin V.V., Artem'yeva K.A., Aleksankina V.V., et al. Cerebral blood flow in predator stress-resilient and -susceptible rats and mechanisms of resilience. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(23): 14729. <https://doi.org/10.3390/ijms232314729>
 61. Blum K., Gondré-Lewis M.C., Modestino E.J., Lott L., Baron D., Siwicki D., et al. Understanding the scientific basis of post-traumatic stress disorder (PTSD): Precision behavioral management overrides stigmatization. *Mol. Neurobiol.* 2019; 56(11): 7836–50. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1600-8>
 62. Blum K., Giordano J., Oscar-Berman M., Bowirrat A., Simpatico T., Barh D. Diagnosis and healing in veterans suspected of suffering from post-traumatic stress disorder (PTSD) using reward gene testing and reward circuitry natural dopaminergic activation. *J. Genet. Syndr. Gene Ther.* 2012; 3(3): 1000116. <https://doi.org/10.4172/2157-7412.1000116>
 63. Roy-Byrne P., Arguelles L., Vitek M.E., Goldberg J., Keane T.M., True W.R., et al. Persistence and change of PTSD symptomatology – A longitudinal co-twin control analysis of the Vietnam Era Twin Registry. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2004; 39(9): 681–5. <https://doi.org/10.1007/s00127-004-0810-0>
 64. Curvello V., Hekierski H., Pastor P., Vavilala M.S., Armstead W.M. Dopamine protects cerebral autoregulation and prevents hippocampal necrosis after traumatic brain injury via block of ERK MAPK in juvenile pigs. *Brain Res.* 2017; 1670: 118–24. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.06.010>
 65. Afonso-Oramas D., Cruz-Muros I., Castro-Hernández J., Salas-Hernández J., Barroso-Chinea P., García-Hernández S., et al. Striatal vessels receive phosphorylated tyrosine hydroxylase-rich innervation from midbrain dopaminergic neurons. *Front. Neuroanat.* 2014; 8: 84. <https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00084>
 66. Zatz R., De Nucci G. Endothelium-derived dopamine and 6-nitrodopamine in the cardiovascular system. *Physiology (Bethesda)*. 2024; 39(1): 44–59. <https://doi.org/10.1152/physiol.00020.2023>
 67. Wang H., Yao Y., Liu J., Cao Y., Si C., Zheng R., et al. Dopamine D₄ receptor protected against hyperglycemia-induced endothelial dysfunction via PI3K/eNOS pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019; 518(3): 554–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.08.080>
 68. Pyne-Geithman G.J., Caudell D.N., Cooper M., Clark J.F., Shutter L.A. Dopamine D₂-receptor-mediated increase in vascular and endothelial NOS activity ameliorates cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage *in vitro*. *Neurocrit. Care*. 2009; 10(2): 225–31. <https://doi.org/10.1007/s12028-008-9143-2>
 69. Karatsoreos I.N., McEwen B.S. Annual research review: the neurobiology and physiology of resilience and adaptation across the life course. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2013; 54(4): 337–47. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12054>
 70. de Kloet E.R., Joels M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005; 6(6): 463–75. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>
 71. Lawrence S., Scofield R.H. Post traumatic stress disorder associated hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and physical illness. *Brain Behav. Immun. Health.* 2024; 41: 100849. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100849>
 72. Pitman R.K., Rasmusson A.M., Koenen K., Shin L.M., Orr S.P., Gilbertson M.W., et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012; 13(11): 769–87. <https://doi.org/10.1038/nrn3339>
 73. Sherin J.E., Nemeroff C.B. Post-traumatic stress disorder: The neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2011; 13(3): 263–78. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.2/sherin>
 74. Wood S.K., Valentino R.J. The brain norepinephrine system, stress and cardiovascular vulnerability. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 74(Pt B): 393–400. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.018>
 75. Slavova D., Ortiz V., Blaise M., Bairachnaya M., Giros B., Isingrini E. Role of the locus coeruleus-noradrenergic system in stress-related psychopathology and resilience: Clinical and pre-clinical evidences. *Neurosci Biobehav Rev.* 2024; 167: 105925. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105925>
 76. Minassian A., Geyer M.A., Baker D.G., Nievergelt C.M., O'Connor D.T., Risbrough V.B. Heart rate variability characteristics in a large group of active-duty marines and relationship to posttraumatic stress. *Psychosom. Med.* 2014; 76(4): 292–301. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000056>
 77. Yehuda R., Seckl J. Minireview: Stress-related psychiatric disorders with low cortisol levels: A metabolic hypothesis. *Endocrinology*. 2011; 152: 496–503. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1218>
 78. Zohar J., Yahalom H., Kozlovsky N., Cwikel-Hamzany S., Matar M.A., Kaplan Z., et al. High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD: interplay between clinical and animal studies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2011; 21(11): 796–809. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.06.001>
 79. Tanaka M., Tóth F., Polyák H., Szabó A., Mándi Y., Vécsei L. Immune influencers in action: Metabolites and enzymes of the tryptophan-kynurenine metabolic pathway. *Biomedicines*. 2021; 9: 734. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070734>
 80. Tseilikman V., Lapshin M., Klebanov I., Chrousos G., Vasilieva M., Pashkov A., et al. The link between activities of hepatic 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase-1 and monoamine oxidase-A in the brain following repeated predator stress: Focus on heightened anxiety. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(9): 4881. <https://doi.org/10.3390/ijms23094881>
 81. Tseilikman V.E., Lapshin M.S., Komel'kova M.V., Tseilikman O.B., Deev R.V., Popkov P.N., et al. Dynamics of changes in GABA and catecholamines contents and MAO-A activity in experimental post-traumatic stress disorder in rats. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2019; 49: 754–8. <https://doi.org/10.1007/s11055-019-00797-x>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.97-107

82. Manukhina E.B., Tseilikman V.E., Tseilikman O.B., Komelkova M.V., Kondashevskaya M.V., Goryacheva A.V., et al. Intermittent hypoxia improves behavioral and adrenal gland dysfunction induced by posttraumatic stress disorder in rats. *J. Appl. Physiol.* 2018; 125(3): 931–7. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01123.2017>
83. Kondashevskaya M.V., Komel'kova M.V., Tseilikman V.E., Tseilikman O.B., Artem'yeva K.A., Aleksankina V.V., et al. New morphofunctional criteria for resistance profile in post-traumatic stress disorder models as adrenal dysfunction trigger. *Dokl. Biol. Sci.* 2021; 501(1): 192–6. <https://doi.org/10.1134/S0012496621060028>
84. Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr. Rev.* 2000; 21(1): 55–89. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389>
85. Wilson C.B., McLaughlin L.D., Nair A., Ebenezer P.J., Dange R., Francis J. Inflammation and oxidative stress are elevated in the brain, blood, and adrenal glands during the progression of post-traumatic stress disorder in a predator exposure animal model. *PLoS One.* 2013; 8(10): e76146. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076146>
86. Skórzewska A., Lehner M., Wisłowska-Stanek A., Turzyńska D., Sobolewska A., Krząścik P., et al. Individual susceptibility or resistance to posttraumatic stress disorder-like behaviours. *Behav. Brain Res.* 2020; 386: 112591. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.112591>
87. Sandvik A.M., Bartone P.T., Hystad S.W., Phillips T.M., Thayer J.F., Johnsen B.H. Psychological hardness predicts neuroimmunological responses to stress. *Psychol. Health Med.* 2013; 18(6): 705–13. <https://doi.org/10.1080/13548506.2013.772304>
88. Schenone A.L., Jaber W.A. The neuro-hematopoietic-inflammatory arterial axis: The missing link between PTSD and cardiovascular disease? *J. Nucl. Cardiol.* 2021; 28(2): 695–7. <https://doi.org/10.1007/s12350-019-01748-2>
89. Miller M.W., Lin A.P., Wolf E.J., Miller D.R. Oxidative stress, inflammation, and neuroprogression in chronic PTSD. *Harv. Rev. Psychiatry.* 2018; 26(2): 57–69. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000167>
90. Karanikas E., Daskalakis N.P., Agorastos A. Oxidative dysregulation in early life stress and posttraumatic stress disorder: a comprehensive review. *Brain Sci.* 2021; 11(6): 723. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060723>
91. Wilson C.B., McLaughlin L.D., Ebenezer P.J., Nair A.R., Dange R., Harre J.G., et al. Differential effects of sertraline in a predator exposure animal model of post-traumatic stress disorder. *Front. Behav. Neurosci.* 2014; 8: 256. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00256>
92. Dell'Oste V., Fantasia S., Gravina D., Palego L., Betti L., Dell'Osso L., et al. Metabolic and inflammatory response in post-traumatic stress disorder (PTSD): A systematic review on peripheral neuroimmune biomarkers. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023; 20(4): 2937. <https://doi.org/10.3390/ijerph20042937>
93. Atli A., Bulut M., Bez Y., Kaplan İ., Özdemir P.G., Uysal C., et al. Altered lipid peroxidation markers are related to post-traumatic stress disorder (PTSD) and not trauma itself in earthquake survivors. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2016; 266(4): 329–36. <https://doi.org/10.1007/s00406-015-0638-5>
94. Marrocco I., Altieri F., Peluso I. Measurement and clinical significance of biomarkers of oxidative stress in humans. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017; 2017: 6501046. <https://doi.org/10.1155/2017/6501046>
95. Rybnikova E.A., Nalivaeva N.N., Zenko M.Y., Baranova K.A. Intermittent hypoxic training as an effective tool for increasing the adaptive potential, endurance and working capacity of the brain. *Front. Neurosci.* 2022; 16: 941740. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.941740>
96. Karanikas E. Psychologically Traumatic oxidative stress; A comprehensive review of redox mechanisms and related inflammatory implications. *Psychopharmacol. Bull.* 2021; 51(4): 65–86. PMID: 34887600
97. Hassan M., York K.M., Li H., Li Q., Lucey D.G., Fillingim R.B., et al. Usefulness of peripheral arterial tonometry in the detection of mental stress-induced myocardial ischemia. *Clin. Cardiol.* 2009; 32: E1-E6. <https://doi.org/10.1002/clc.20515>
98. Daiber A., Xia N., Steven S., Oelze M., Hanf A., Kröller-Schön S., et al. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function/dysfunction in cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(1): 187. <https://doi.org/10.3390/ijms20010187>
99. Von Känel R., Dimsdale J.E., Patterson T.L., Grant I. Association of negative life event stress with coagulation activity in elderly Alzheimer caregivers. *Psychosom. Med.* 2003; 65(1): 145–50. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000039753.23250.20>
100. Robicsek O., Makhoul B., Klein E., Brenner B., Sarig G. Hypercoagulation in chronic post-traumatic stress disorder. *Isr. Med. Assoc. J.* 2011; 13(9): 548–52. PMID: 21991715
101. Austin A.W., Wirtz P.H., Patterson S.M., Stutz M., von Känel R. Stress-induced alterations in coagulation: Assessment of a new hemoconcentration correction technique. *Psychosom. Med.* 2012; 74(3): 288–95. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318245d950>
102. Von Känel R., Hepp U., Buddeberg C., Keel M., Mica L., Aschbacher K., et al. Altered blood coagulation in patients with posttraumatic stress disorder. *Psychosom. Med.* 2006; 68(4): 598–604. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000221229.43272.9d>
103. Austin A.W., Wissmann T., von Känel R. Stress and hemostasis: An update. *Semin. Thromb. Hemost.* 2013; 39(8): 902–12. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1357487>
104. Theofilis P., Sagris M., Oikonomou E., Antonopoulos A.S., Siasos G., Tsioufis C., et al. Inflammatory mechanisms contributing to endothelial dysfunction. *Biomedicines.* 2021; 9(7): 781. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9070781>
105. Roy A., Kumar Y., Verma N. Coagulopathy in acute liver failure. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2024; 73: 101956. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2024.101956>
106. Johnson A.M., Rose K.M., Elder G.H. Jr, Chambless L.E., Kaufman J.S., Heiss G. Military combat and burden of subclinical atherosclerosis in middle aged men: the ARIC study. *Prev. Med.* 2010; 50(5–6): 277–81. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2010.02.009>
107. Bruce K.D., Zsombok A., Eckel R.H. Lipid processing in the brain: A key regulator of systemic metabolism. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017; 8: 60. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00060>
108. Pfrieger F.W., Ungerer N. Cholesterol metabolism in neurons and astrocytes. *Prog. Lipid Res.* 2011; 50(4): 357–71. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.06.002>
109. Li H.P., Cheng H.L., Ding K., Zhang Y., Gao F., Zhu G., et al. New recognition of the heart-brain axis and its implication in the pathogenesis and treatment of PTSD. *Eur. J. Neurosci.* 2024; 60(4): 4661–83. <https://doi.org/10.1111/ejn.16445>
110. Seligowski A.V., Webber T.K., Marvar P.J., Ressler K.J., Philip N.S. Involvement of the brain-heart axis in the link between PTSD and cardiovascular disease. *Depress. Anxiety.* 2022; 39(10–11): 663–74. <https://doi.org/10.1002/da.23271>
111. Krittanawong C., Maitra N.S., Khawaja M., Wang Z., Fogg S., Rozenkrantz L., et al. Association of pessimism with cardiovascular events and all-cause mortality. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2023; 76: 91–8. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.11.018>

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.02.97-107

112. Kondashevskaya M.V., Mikhaleva L.M., Artem'yeva K.A., Aleksankina V.V., Areshidze D.A., Kozlova M.A., et al. Unveiling the link: exploring mitochondrial dysfunction as a probable mechanism of hepatic damage in post-traumatic stress syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24(16): 13012. <https://doi.org/10.3390/ijms241613012>
113. Rebolledo-Solleiro D., Roldán-Roldán G., Díaz D., Velasco M., Larqué C., Rico-Rosillo G., et al. Increased anxiety-like behavior is associated with the metabolic syndrome in non-stressed rats. *PLoS One*. 2017; 12(5): e0176554. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176554>

Сведения об авторах:

Манухина Евгения Борисовна, доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. регуляторных механизмов стресса и адаптации ФГБНУ «НИИОПП»; адъюнкт-профессор отдела анатомии и физиологии Центра медицинских наук Университета Северного Техаса;

Кондашевская Марина Владиславовна, доктор биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. патологии клетки «НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына» РНЦ хирургии им. акад. Б.В. Петровского» marivladiko@mail.ru;

Буданова Ольга Петровна, ст. науч. сотр., лаб. регуляторных механизмов стресса и адаптации ФГБНУ «НИИОПП»;

Цейликман Вадим Эдуардович, доктор биол. наук, проф., вед. науч. сотр. отдела по управлению научной и инновационной деятельностью Южно-Уральского Государственного Университета; проф. каф. клинической биохимии «Института медицины и психологии им. В.А. Зельмана» Новосибирского национального исследовательского государственного университета; проф. каф. общей и клинической патологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет» Минздрава России;

Дауни Гарри Фред, PhD, Регент-профессор Центра медицинских наук Университета Северного Техаса.