

УДК 616-092

Адаптация к периодической гипоксии защищает мозг при посттравматическом стрессовом расстройстве

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

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Центр медицинских наук Университета Северного Техаса,

3500 Camp Bowie Blvd, Fort Worth 76710, USA

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)».

454080, Челябинск, проспект Ленина, д. 76

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

630090, Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Челябинский государственный университет».

454001, Челябинск, ул. Братьев Кашириных, д. 129

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) развивается при тяжёлом стрессе, обычно вызванном угрожающими жизни или травмирующими ситуациями. ПТСР часто провоцирует развитие серьёзных как психических, так и соматических заболеваний. Несмотря на то, что 50–60% людей хотя бы раз в жизни пережили травмирующие события, у большинства из них ПТСР не развивается благодаря активности эндогенных протекторных систем. Они включают в себя системы антиоксидантов, белков теплового шока, простагландинов, оксида азота и другие. Наиболее известным и хорошо изученным способом повышения активности эндогенных протекторных систем является адаптация к периодической нормо- или гипобарической гипоксии (АГ). В обзоре представлены данные о способности АГ ограничивать повреждающие эффекты ПТСР в центральной нервной системе и висцеральных органах и обсуждаются возможные механизмы этой защиты.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство; биомаркеры; адаптация к гипоксии; тревожные расстройства; кортикостероиды; мозг; надпочечники; сердце; печень.

Для цитирования: Манухина Е.Б., Цейликман В.Э., Цейликман О.Б., Дауни Г.Ф. Адаптация к периодической гипоксии защищает мозг при посттравматическом стрессовом расстройстве. *Патогенез.* 2023; 21(4): 4–12

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.04.4-12

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания ФГБНУ «НИИОПП» № FGFU-2022-0011 «Выявление значимых биоиндикаторов различных нарушений функций организма».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 08.11.2023

Adaptation to intermittent hypoxia protects the brain in post-traumatic stress disorder

Manukhina E.B.^{1,2}, Tseilikman V.E.^{3,4}, Tseilikman O.B.^{3,5}, Downey H.F.²

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² University of North Texas Health Science Center,

3500 Camp Bowie Blvd, Fort Worth 76710, USA

³ South Ural State University (national research university), Prospekt Lenina 76, Chelyabinsk 454080, Russian Federation

⁴ Novosibirsk State University,

Pirogova Str. 1, Novosibirsk 630090, Russian Federation

⁵ Chelyabinsk State University, Brat'yev Kashirinykh Str. 129, Chelyabinsk 454001, Russian Federation

Post-traumatic stress disorder (PTSD) develops after severe stress generally induced by life-threatening or traumatizing situations. PTSD frequently provokes serious psychic and smatic diseases. Although 50–60% of people have been exposed to traumatic events at least once during their lifetime most of them do not develop PTSD due to the activity of endogenous defense systems. These systems include antioxidants, prostaglandins, nitric oxide, heat shock proteins and others. The most known and studied method for enhancing the activity of endogenous defense systems is adaptation to intermittent normo- or hypobaric hypoxia (AH). This review focuses on the ability of AH to restrict detrimental effects of PTSD on the central nervous system and visceral organs and addresses possible mechanisms of the AH protection.

Key words: post-traumatic stress disorder; biomarkers; adaptation to hypoxia; anxiety disorders; brain; adrenal glands; corticosteroids; liver.

For citation: Manukhina E.B., Tseilikman V.E., Tseilikman O.B., Downey H.F. [Adaptation to intermittent hypoxia protects the brain in post-traumatic stress disorder]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(4): 4–12 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.04.4-12

For correspondence: Manukhina Yevgeniya Borisovna, e-mail: manukh@mail.ru

Funding. The work was carried out according to the State Assignment of the Institute of General Pathology and Pathophysiology № FGFU-2022-0011 «Identification of significant bioindicators of various disorders of body functions»

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

Received: 08.11.2023

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) развивается при тяжелом стрессе, обычно вызванном угрожающими жизни или травмирующими ситуациями, которыми могут быть природные или техногенные катастрофы, участие в военных действиях, аварии на транспорте, неизлечимое заболевание, личная трагедия. В общей популяции частота встречаемости ПТСР составляет 6-12%, но в некоторых социальных группах, например, военных ветеранов или лиц, переживших природную катастрофу, этот показатель повышается до 10-30% [1, 2].

ПТСР сопровождается тревожными расстройствами, патологическими повторными переживаниями травмирующей ситуации, возможны панические атаки, агрессивность, амнезия и другие психические нарушения [3]. На фоне ПТСР могут развиваться сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, метаболические, аутоиммунные и другие заболевания [4].

Лекарственная терапия при ПТСР включает в себя антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, бензодиазепины, антиконвульсанты и антипсихотические препараты [5]. Специального лечения требуют и коморбидные состояния. Однако фармакотерапия часто связана с серьезными побочными эффектами, и до 50% пациентов после лечения все же сохраняют остаточные симптомы [6].

Несмотря на то, что 50-60% людей хотя бы раз в жизни пережили травмирующие события, у большинства из них ПТСР не развивается [7, 8]. Предполагается, что индивидуальная резистентность к ПТСР обусловлена генетически детерминированной активностью эндогенных протекторных систем, которые также называются стресс-лимитирующими системами. Они включают в себя системы антиоксидантов, белков теплового шока, простагландинов, оксида азота и другие [9-11].

Наиболее известным и хорошо изученным способом повышения активности эндогенных протекторных систем является адаптация к периодической нормо- или гипобарической гипоксии (АГ), также называемая гипоксическим кондиционированием или гипоксическими тренировками. В последнее время активно изучается модель адаптации к чередованию гипоксии и гипероксии [12]. На моделях различных заболеваний и в клинике показано, что АГ обладает кардио-, вазо- и нейропротекторными свойствами, эффективна, безопасна, имеет очень мало противопоказаний и практически не имеет побочных эффектов [9-12].

Тревожность обычно связана с потенциально повреждающим стрессом, поэтому стресс и тревожность имеют ряд общих поведенческих и неврологических характеристик [13]. Несмотря на то, что, согласно изменениям в 5-м издании *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, ПТСР больше не рассматривается как тревожное расстройство, между ними очень много общего по диагностике, методам лечения и сопутствующим заболеваниям [14], и тревожные расстройства относятся к наиболее частым коморбидным состояниям ПТСР [15].

Наиболее известной, хорошо валидированной и приближенной к клинике экспериментальной моделью ПТСР является предаторный стресс (ПС) у грызунов [16]. Эта модель позволяет разделить животных на высоко- и низкотревожных для изучения возможных механизмов устойчивости к стрессу [17-20]. ПС моделируют путем экспозиции крыс к запаху кошачьей мочи или виду кошки на 10-15 мин в день в течение 10 дней. После этого животные находятся в покое 15 дней, и за это время у них развиваются симптомы ПТСР. ПТСР определяется в тесте приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) по увеличению числа заходов в закрытые рукава лабиринта и длительности пребывания в них, а также уменьшению числа заходов в открытые рукава и длительности пребывания к ним по сравнению с нестрессированными крысами [16]. Эти параметры используются для расчета индекса тревожности, разработанного Cohen с соавт. [16] и широко используемого в моделях ПТСР [17-21].

В исследованиях по защитным эффектам АГ при ПТСР крыс адаптировали к гипобарической гипоксии в барокамере в течение 14 дней, постепенно увеличивая время воздействия и степень гипоксии, до достижения «высоты» 4000 м и времени экспозиции 4 часа в день. Этот протокол использовался в многочисленных экспериментах, которые продемонстрировали антистрессорные, нейропротекторные, вазо- и кардиопротекторные свойства АГ [10]. При экспериментальном ПТСР протекторный эффект АГ проявлялся в достоверном снижении индекса тревожности у адаптированных крыс по сравнению с контрольной группой [22, 23].

Еще один поведенческий маркер ПТСР в эксперименте — это реакция замирания. Она отражает состояние страха и описывается как неподвижная поза животного, сопровождающаяся учащенным дыханием, которая сохраняется не менее 30 сек [24]. Реакция замирания во время теста ПКЛ наблюдалась у 21% контрольных

крыс, 69% крыс с ПТСР, 15% крыс, адаптированных к гипоксии, и 17% адаптированных крыс, подвергнутых ПС [22]. Другими словами, АГ полностью предупреждала появление этого признака после ПС. Аналогичные результаты были получены на мышах: АГ увеличивала число заходов в открытые рукава ПКЛ, а также уменьшала время замирания и количество болюсов в тестах условнорефлекторной реакции страха [25].

Помимо защитного эффекта конкретно при ПТСР, анксиолитическое, антидепрессантное и нейропротекторное действие АГ было продемонстрировано как в различных экспериментах, так и в клинике [9, 26-29]. В частности, Zhu и соавт. [30] показали, что АГ сопровождается антидепрессантным эффектом, подтвержденным панелью специфических поведенческих тестов. АГ предупреждала нарушение памяти и нейродегенерацию мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера [31-33], что сопровождалось улучшением когнитивных функций и снижением тревожности [26, 34]. Кроме того, АГ улучшает способность к обучению животных [33, 35], что, возможно, связано с увеличением концентрации ДНК в мозге, стимулированием нейрогенеза [29, 35] и экспрессии белков, вовлеченных в синаптическую пластичность [36]. У крыс с экспериментальной депрессией АГ предупреждала депрессивное, тревожное поведение и апоптоз нейронов гиппокампа [37].

У крыс с ПТСР на модели «стресс-рестресс» АГ повышала резистентность животных к психоэмоциональному стрессу и тем самым предупреждала развитие тревожности и депрессии. Этот эффект был сопоставим с эффектом тетрациклических антидепрессантов, но без побочных эффектов [38]. На той же модели «стресс-рестресс» эти авторы [38, 39] показали, что пре- и посткондиционирование умеренной гипобарической гипоксией предупреждает развитие экспериментально ПТСР.

Высвобождение большого количества норадреналина (НА) при стрессе вызывает повреждения и нарушение функций коры мозга, в особенности префронтальной коры (ПФК), и гиппокампа [40] через $\alpha 1$ -адренорецепторы. Поэтому $\alpha 1$ -антагонисты обладают защитным эффектом при ПТСР [41]. Повреждения, вызванные НА, сопровождаются нарушениями когнитивных функций, которые коррелируют с морфологическими изменениями, такими как потеря дендритных шипиков и атрофия дендритов и серого вещества в медиальной ПФК [42, 43]. Травмирующий стресс и вызванное им ПТСР признаны факторами риска нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера [44, 45].

В коре мозга крыс с ПТСР концентрация НА была на 68% выше, чем в контроле [23]. Однако у животных, адаптированных к периодической гипоксии, концентрация НА возвращалась практически к нормальным значениям. Накопление НА в коре мозга при ПТСР вызвано угнетением активности и экспрессии моноаминоксидазы А (МАО-А) — ключевого медиатора метабо-

лизма биогенных аминов [46]. Подавление активности МАО-А при ПТСР, в свою очередь, обусловлено характерным для ПТСР снижением уровня глюкокортикоидов, которые в норме активируют экспрессию МАО-А [47]. ПС, который используется в модели ПТСР у крыс, существенно подавляет активность МАО-А в коре мозга [22]. АГ сама по себе увеличивает активность МАО-А и предупреждает ее снижение при ПТСР [22].

Снижение уровня кортикостерона в крови у крыс [48, 49] и кортизола у человека [50] считается важным маркером ПТСР [51]. При снижении глюкокортикоидов ПТСР с большей вероятностью прогрессирует от острой к хронической форме [51]. Это нарушение вызвано, по крайней мере, частично дистрофией надпочечников, что было продемонстрировано в экспериментах [22]. Этот вывод подтверждается наличием отрицательной корреляции между толщиной пучковой зоны коры надпочечников и индексом тревожности [22]. АГ, проведенная после ПС, достоверно ограничивала дегенерацию коры надпочечников [22]. Это согласуется с данными о менее выраженном повреждении надпочечников у устойчивых к ПТСР крыс с низкотривожным фенотипом по сравнению с уязвимыми к ПТСР крыс с высокотривожным фенотипом [17, 52]. Защитный эффект АГ при ПТСР проявляется в значительном ограничении падения уровня кортикостерона [22], что также соответствует данным о том, что у низкотривожных крыс ПС вызывает лишь транзитное снижение уровня кортикостерона, тогда как у высокотривожных крыс это снижение более выраженное и очень стойкое [17].

Глюкокортикоиды играют важную роль в ограничении системного воспаления, сопровождающего стресс и ПТСР, уменьшая секрецию провоспалительных цитокинов [53]. Тесная связь между ПТСР и системным воспалением продемонстрирована как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях [54]. Баланс между реакцией про- и противовоспалительных цитокинов считается биомаркером устойчивости к ПТСР [54]. Таким образом, менее выраженное падение уровня кортикостерона в крови может быть одним из механизмов повышения резистентности к ПТСР при АГ.

Еще один центральный защитный механизм АГ при ПТСР может быть связан с предупреждением стрессорного снижения экспрессии в гиппокампе нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) — основного фактора нейропластичности [55]. Гиппокамп участвует в регуляции тревожности путем взаимодействия с кортикальными и субкортикальными областями, которые контролируют развитие тревожности в ответ на стресс [56]. BDNF защищает нейроны гиппокампа от повреждения и гибели и стимулирует их регенерацию [54]. Экспрессия BDNF выше у устойчивых к ПТСР крыс, чем у чувствительных, и, по-видимому, BDNF является важным фактором этой устойчивости [18]. Показано, что АГ увеличивает экспрессию BDNF и тормозит апоптоз в гиппокампе мышей [26]. В другом исследовании, также выполненном на

мышцах с экспериментальной болезнью Альцгеймера [57], нормобарическая АГ предупреждала нарушение памяти и нормализовала уровень BDNF в спинномозговой жидкости.

Важнейший механизм, ответственный за развитие ПТСП – это оксидативный стресс [54]. В норме эндогенные антиоксидантные системы активируются в ответ на умеренное увеличение продукции свободных радикалов; однако, при ПТСП нередко наступает истощение антиоксидантов [58, 59]. Как ПТСП, так и тревожные расстройства обычно сопровождаются дисфункцией митохондрий, которая ведет к дизрегуляции путей окисления, интенсивной генерации свободных радикалов, активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), угнетению антиоксидантной активности и оксидативному повреждению ДНК, белков и липидов [54, 60]. Маркерами активации ПОЛ и окисления белков в мозге при ПТСП являются повышенные концентрации кетодиенов, конъюгированных диенов и триенов, шиффовых оснований и карбонилированных белков [61].

АГ усиливает эндогенную антиоксидантную защиту путем повышения активности и экспрессии антиоксидантных ферментов, включая супероксиддисмутазу, каталазу и глутатионпероксидазу [59, 62]. У крыс с экспериментальным ПТСП АГ значительно ограничивает ПОЛ и окисление белков в мозге и висцеральных органах [23, 35, 59]. Хотя АГ сама по себе вызывает умеренный оксидативный стресс, он значительно слабее выражен, чем при ПТСП [23]. Генерация свободных радикалов, вызванная периодическими чередованиями гипоксии и реоксигенации при АГ, активирует целый ряд протекторных механизмов, в том числе синтез ядерного фактора эритроид 2-связанного фактора 2 – фактора транскрипции, опосредующего экспрессию антиоксидантных и противовоспалительных ферментов [11, 59].

Интенсивная генерация свободных радикалов и системное воспаление при ПТСП стимулируют экспрессию и активацию всех изоформ синтазы оксида азота (NO), опосредованную гиперэкспрессией фактора транскрипции HIF-1 [39], что может приводить к гиперпродукции NO и нитрозативному стрессу [63–65]. Оксидативный и нитрозативный стресс совместно усугубляют ПТСП за счет прямого повреждения клеток мозга, в частности, в гиппокампе [63] и ПФК [65]. В норме глюкокортикоиды через взаимодействие с эндотелиальными рецепторами подавляют системное воспаление и тем самым ограничивают гиперпродукцию NO [53, 66]. Однако при ПТСП сниженное количество глюкокортикоидов может не обеспечивать такой защиты.

АГ способна ограничивать гиперпродукцию NO в мозге за счет, по крайней мере, двух механизмов [10, 32]. Во-первых, умеренная периодическая гипоксия сама по себе увеличивает синтез NO, который в дальнейшем ингибирует гиперпродукцию NO посредством отрицательной обратной связи. Во-вторых, АГ усиливает депонирование избытка NO в виде стабильных комплексов и тем самым ослабляет токсическое действие

его избытка. Эффективность этих механизмов защиты нейронов мозга от гиперпродукции NO путем АГ была продемонстрирована на модели экспериментальной болезни Альцгеймера [10, 32]. Кроме того, АГ предупреждает падение продукции глюкокортикоидов при ПТСП [22], что может ослабить системное воспаление и, следовательно, оксидативный и нитрозативный стресс.

Еще один важный механизм защиты мозга, который запускает АГ, это улучшение мозгового кровотока [32, 67]. Уязвимость к экспериментальному ПТСП связана со снижением базального мозгового кровотока, эндотелиальной дисфункцией мозговых сосудов и угнетением экспрессии мРНК эндотелиальной NOS в коре по сравнению с ПТСП-резистентными животными [20]. Эндотелиальная дисфункция наблюдается у пациентов с тревожными расстройствами [68]; более того, у лиц с более тяжелыми симптомами ПТСП дисфункция эндотелия выражена значительно больше [69]. При экспериментальном ПТСП обнаружена отрицательная корреляция между индексом тревожности и мозговым кровотоком [20]. АГ способна эффективно предупреждать эндотелиальную дисфункцию мозговых сосудов [10, 32], что, по-видимому, является одним из центральных защитных механизмов АГ при ПТСП. Кроме того, АГ стимулирует ангиогенез в мозге. Оксидативный стресс приводит к гибели микрососудов мозга и изреживанию сосудистой сети за счет апоптоза сосудистых гладкомышечных клеток [70, 71]. Результатом становится нарушение доставки кислорода в ткани мозга вплоть до формирования локальных гипоксических очагов, которые вызывают дополнительную симпатическую активацию [72]. АГ эффективно ограничивает изреживание сосудистой сети мозга [10, 72, 73], возможно, иницилируя ангиогенез посредством активации HIF-1 – фактора транскрипции многих генов, содержащих элемент, реагирующий на гипоксию (hypoxic response element, HRE), в частности, ген ключевого медиатора ангиогенеза фактора роста сосудистого эндотелия (endothelial growth factor, VEGF) [74].

Заключение

АГ является многообещающим альтернативным и/или вспомогательным методом лечения при ПТСП, поскольку она способна контролировать одновременно целый ряд неспецифических повреждающих факторов, вовлеченных в развитие этого заболевания. Необходимо клинические исследования, которые будут не только оценивать АГ как способ лечения или профилактики ПТСП и сопутствующих ему заболеваний, но и включать разработку оптимальных терапевтических режимов АГ.

Список литературы

1. Kessler R.C., Berglund P., Demler O., Jin R., Merikangas K.R., Walters E.E. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005; 62(6): 593–602. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.593

2. Ryder A.L., Azcarate P.M., Cohen B.E. PTSD and physical health. *Curr. Psychiatry Rep.* 2018; 20: 116. DOI: 10.1007/s11920-018-0977-9
3. Baltjes F., Cook J.M., van Kordenoordt M., Sobczak S. Psychiatric comorbidities in older adults with posttraumatic stress disorder: A systematic review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2023; 38(6): e5947. DOI: 10.1002/gps.5947
4. Oroian B.A., Ciobica A., Timofte D., Stefanescu C., Serban I.L. New metabolic, digestive, and oxidative stress-related manifestations associated with posttraumatic stress disorder. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021; 20: 5599265. DOI: 10.1155/2021/5599265
5. Dabrowska J. From recent advances in underlying neurocircuitry of fear and anxiety to promising pharmacotherapies for PTSD: The saga of heart, sex and the developing brain. *Neuropharmacology.* 2023; 232: 109529. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2023.109529
6. Katzman M.A., Bleau P., Blier P., Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group on behalf of the Anxiety Disorders Association of Canada/Association Canadienne des troubles anxieux and McGill University; Antony M.M., Bouchard S., Brunet A., Flament M., Grigoriadis S., Mendlowitz S., O'Connor K., Rabheru K., Richter P.M., Robichaud M., Walker J.R. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry.* 2014; 14(1): 1. DOI: 10.1186/1471-244X-14-S1-S1
7. Horn S.R., Charney D.S., Feder A. Understanding resilience: New approaches for preventing and treating PTSD. *Exp. Neurol.* 2016; 284: 119–132. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.07.002
8. Osório C., Probert T., Jones E., Young A.H., Robbins I. Adapting to stress: Understanding the neurobiology of resilience. *Behav. Med.* 2017; 43: 307–322. DOI: 10.1080/08964289.2016.1170661
9. Меерсон Ф.З. *Адаптационная медицина. Механизмы и защитные эффекты адаптации.* Москва: Нурохиа Medical LTD, 1994. 334 с.
10. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Маллет Р.Т., Дауни Х.Ф. *Кардио-, вазо- и нейропротекторные эффекты адаптации к гипоксии: роль оксида азота.* Москва: ООО Сам Полиграфист, 2019. 152 с.
11. Mallet R.T., Manukhina E.B., Ruelas S.S., Caffrey J.L., Downey H.F. Cardioprotection by intermittent hypoxia conditioning: Evidence, mechanisms and therapeutic potential. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018; 315: 216–232. DOI: 10.1152/ajpheart.00060.2018
12. Glazachev O.S., Kryzhanovskaya S.Y., Zapara M.A., Dudnik E.N., Samartseva V.G., Susta D. Safety and efficacy of intermittent hypoxia conditioning as a new rehabilitation/secondary prevention strategy for patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Curr. Cardiol. Rev.* 2021; 17(6): e051121193317. DOI: 10.2174/1573403X17666210514005235
13. 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): 505–509. DOI: 10.17219/acem/165944
14. Williamson J.B., Jaffe M.S., Jorge R.E. Posttraumatic stress disorder and anxiety-related conditions. *Continuum (Minneapolis, Minn.).* 2021; 27(6): 1738–1763. DOI: 10.1212/CON.0000000000001054
15. Javid H., Yadollahie M. Post-traumatic stress disorder. *Int. J. Occup. Environ. Med.* 2012; 3(1): 2–9.
16. Cohen H., Matar M.A., Joseph Z. Animal models of post-traumatic stress disorder. *Curr. Protoc. Neurosci.* 2013; 9(9): 45. DOI: 10.1002/0471142301.n0945s64
17. Tselikman V.E., Komelkova M., Kondashevskaya M.V., Manukhina E., Downey H.F., Chereshnev V., Chereshneva M., Platkovskii P., Goryacheva A., Pashkov A., Fedotova J., Tselikman O., Maltseva N., Cherkasova O., Steenblock C., Bornstein S.R., Ettrich B., Chrousos G.P., Ullmann E. 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: 13235. DOI: 10.3390/ijms222413235
18. Tselikman V.E., Tselikman O.B., Pashkov A.A., Ivleva I.S., Karpenko M.N., Shatilov V.A., Zhukov M.S., Fedotova J.O., Kondashevskaya M.V., Downey H.F., Manukhina E.B. Mechanisms of susceptibility and resilience to PTSD: Role of dopamine metabolism and BDNF expression in the hippocampus. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 14575. DOI: 10.3390/ijms232314575
19. Manukhina E.B., Tselikman V.E., Komelkova M.V., Lapshin M.S., Goryacheva A.V., Kondashevskaya M.V., Mkhitarov V.A., Lazuko S.S., Tselikman O.B., Sarapultsev A.P., Dmitrieva Y.A., Strizhnikov V.K., Kuzhel O.P., Downey H.F. 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: 759–771. DOI: 10.1152/jappphysiol.00694.2019
20. Kondashevskaya M.V., Downey H.F., Tselikman V.E., Alexandrin V.V., Artem'yeva K.A., Aleksankina V.V., Tselikman O.B., Pashkov A.A., Goryacheva A.V., Ivleva I.S., Karpenko M.N., Shatilov V.A., Manukhina E.B. Cerebral blood flow in predator stress-resilient and -susceptible rats and mechanisms of resilience. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 14729. DOI: 10.3390/ijms232314729
21. Belity T., Horowitz M., Hoffman J.R., Epstein Y., Bruchim Y., Todder D., Cohen H. Heat-stress preconditioning attenuates behavioral responses to psychological stress: The role of HSP-70 in modulating stress responses. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 4129. DOI: 10.3390/ijms23084129
22. Manukhina E.B., Tselikman V.E., Tselikman O.B., Komelkova M.V., Kondashevskaya M.V., Goryacheva A.V., Lapshin M.S., Platkovskii P.O., Alliluev A.V., Downey H.F. Intermittent hypoxia improves behavioral and adrenal gland dysfunction induced by post-traumatic stress disorder in rats. *J. Appl. Physiol.* 2018; 125(3): 931–937. DOI: 10.1152/jappphysiol.01123.2017
23. Manukhina E.B., Tselikman V.E., Karpenko M.N., Pestereva N.S., Tselikman O.B., Komelkova M.V., Kondashevskaya M.V., Goryacheva A.V., Lapshin M.S., Platkovskii P.O., Sarapultsev A.P., Alliluev A.V., Downey H.F. 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. DOI: 10.3390/ijms21010345
24. Lee H., Noh J. Pair exposure with conspecific during fear conditioning induces the link between freezing and passive avoidance behaviors in rats. *Neurosci. Res.* 2016; 108: 40–45. DOI: 10.1016/j.neures.2016.01.005
25. Ding F.S., Cheng X., Zhao T., Zhao Y.Q., Zhang G.B., Wu H.T., Zhu L.L., Wu K.W. Intermittent hypoxic preconditioning relieves fear and anxiety behavior in post-traumatic stress model mice. *Sheng Li Xue Bao.* 2019; 71: 537–546. (in Chinese)
26. Meng S.X., Wang B., Li W.T. Intermittent hypoxia improves cognition and reduces anxiety-related behavior in APP/PS1 mice. *Brain Behav.* 2020; 10: e01513. DOI: 10.1002/brb3.1513
27. Behrendt T., Bielitzki R., Behrens M., Herold F., Schega L. Effects of intermittent hypoxia-hyperoxia on performance- and health-related outcomes in humans: A systematic review. *Sports Med Open.* 2022; 8: 70. DOI: 10.1186/s40798-022-00450-x
28. Reganova E., Solovyeva K., Buyanov D., Gerasimenko A.Y., Repin D. Effects of intermittent hypoxia and electrical muscle stimulation on cognitive and physiological metrics. *Bioengineering (Basel).* 2023. 10: 536. DOI: 10.3390/bioengineering10050536
29. Li G., Guan Y., Gu Y., Guo M., Ma W., Shao Q., Liu J., Ji X. Intermittent hypoxic conditioning restores neurological dysfunction of mice induced by long-term hypoxia. *CNS Neurosci. Ther.* 2023; 29(1): 202–215. DOI: 10.1111/cns.13996
30. Zhu X.H., Yan H.C., Zhang J., Qu H.D., Qiu X.S., Chen L., Li S.J., Cao X., Bean J.C., Chen L.H., Qin X.H., Liu J.H., Bai X.C., Mei L., Gao T.M. Intermittent hypoxia promotes hippocampal neurogenesis and produces antidepressant-like effects in adult rats. *J. Neurosci.* 2010; 30: 12653–12663. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6414-09.2010
31. Goryacheva A.V., Kruglov S.V., Pshennikova M.G., Smirin B.V., Malyshev I.Yu., Barskov I.V., Viktorov I.V., Downey H.F., Manukhina E.B. Adaptation to intermittent hypoxia restricts nitric oxide overproduction and prevents beta-amyloid toxicity in rat brain. *Nitric Oxide.* 2010; 23: 289–299. DOI: 10.1016/j.niox.2010.08.005
32. Manukhina E.B., Downey H.F., Shi X., Mallet R.T. Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease. *Exp. Biol. Med.* 2016; 241: 1351–1363. DOI: 10.1177/1535370216649060
33. Yue X., Zhou Y., Qiao M., Zhao X., Huang X., Zhao T., Cheng X., Fan M., Zhao Y., Chen R., Zhu L. Intermittent hypoxia treatment alleviates memory impairment in the 6-month-old APP^{swe}/PS1^{dE9} mice and reduces amyloid beta accumulation and inflammation in the brain. *Alzheimers Res. Ther.* 2021; 13: 194. DOI: 10.1186/s13195-021-00935-z
34. Correia S.C., Machado N.J., Alves M.G., Oliveira P.F., Moreira P.I. Intermittent hypoxic conditioning rescues cognition and mitochondrial bioenergetic profile in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(1): 461. DOI: 10.3390/ijms22010461

35. Martin N., Pourie G., Bossenmeyer-Pourie C., Jazi R., Gueant J.L., Vert P., Daval J.L. Conditioning-like brief neonatal hypoxia improves cognitive function and brain tissue properties with marked gender dimorphism in adult rats. *Semin. Perinatol.* 2010; 34: 193–200. DOI: 10.1053/j.semperi.2010.02.003
36. Lu X.J., Chen X.Q., Weng J., Zhang H.Y., Pak D.T., Luo J.H., Du J.Z. Hippocampal spine-associated Rap-specific GTPase-activating protein induces enhancement of learning and memory in postnatally hypoxia-exposed mice. *Neuroscience.* 2009; 162: 404–414. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.05.011
37. Kushwah N., Jain V., Deep S., Prasad D., Singh S.B., Khan N. Neuroprotective role of intermittent hypobaric hypoxia in unpredictable chronic mild stress induced depression in rats. *PLoS ONE.* 2016; 11: e0149309. DOI: 10.1371/journal.pone.0149309
38. Рыбникова Е.А., Самойлов М.О., Миронова В.И., Тюлькова Е.И., Пивина С.Г., Ватеева Л.А., Ордиан Н.Е., Абриталин Е.Ю., Колчев А.И. Возможные применения гипоксического прекодиционирования для профилактики постстрессовых депрессивных эпизод. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2007; 107(7): 43–48.
39. Рыбникова Е.А., Баранова К.А., Глушенко Т.С., Ветрова О.В., Сидорова М.В., Портниченко В.И. Участие транскрипционного фактора, индуцированного гипоксией, в нейрональных механизмах адаптации к психоэмоциональному и гипоксическому стрессу. *Физиологический журнал.* 2013; 59(6): 88–97.
40. Datta D., Arnsten A.F.T. Loss of prefrontal cortical higher cognition with uncontrollable stress: Molecular mechanisms, changes with age, and relevance to treatment. *Brain Sci.* 2019; 9: 113. DOI: 10.3390/brainsci9050113
41. Arnsten A.F., Raskind M.A., Taylor F.B., Connor D.F. The effects of stress exposure on prefrontal cortex: Translating basic research into successful treatments for post-traumatic stress disorder. *Neurobiol. Stress.* 2015; 1: 89–99. DOI: 10.1016/j.yynstr.2014.10.002
42. Liston C., Miller M.M., Goldwater D.S., Radley J.J., Rocher A.B., Hof P.R., Morrison J.H., McEwen B.S. Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *J. Neurosci.* 2006; 26: 7870–7874. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1184-06.2006
43. Hains A.B., Vu M.A., Maciejewski P.K., Van Dyck C.H., Gottron M., Arnsten A.F. Inhibition of protein kinase C signaling protects prefrontal cortex dendritic spines and cognition from the effects of chronic stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 17957–17962. DOI: 10.1073/pnas.0908563106
44. Johansson L., Guo X., Duberstein P.R., Hällström T., Waern M., Ostling S., Skoog I. Midlife personality and risk of Alzheimer disease and distress: A 38-year follow-up. *Neurology.* 2014; 83: 1538–1544. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000907
45. Flatt J.D., Gilsanz P., Quesenberry C.P.J., Albers K.B., Whitmer R.A. Post-traumatic stress disorder and risk of dementia among members of a health care delivery system. *Alzheimers Dement.* 2018; 14: 28–34. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.04.014
46. Tseilikman V., Dremencov E., Maslennikova E., Ishmatova A., Manukhina E., Downey H.F., Klebanov I., Tseilikman O., Komelkova M., Lapshin M.S., Vasilyeva M.V., Bornstein S.R., Perry S.W., Wong M.L., Licinio J., Yehuda R., Ullmann E. Post-traumatic stress disorder chronification via monoaminoxidase and cortisol metabolism. *Horm. Metab. Res.* 2019; 51: 618–622. DOI: 10.1055/a-0975-9268
47. Grunewald M., Johnson S., Lu D., Wang Z., Lomber G., Albert P.R., Stockmeier C.A., Meyer J.H., Urrutia R., Miczek K.A., Austin M.C., Wang J., Paul I.A., Woolverton W.L., Seo S., Sittman D.B., Ou X.M. Mechanistic role for a novel glucocorticoid-KLF11 (TIEG2) protein pathway in stress-induced monoamine oxidase A expression. *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 24195–24206. DOI: 10.1074/jbc.M112.373936
48. Cohen H., Zohar J., Gidron Y., Matar M.A., Belkind D., Loewenthal U., Kozlovsky N., Kaplan Z. Blunted HPA axis response to stress influences susceptibility to posttraumatic stress response in rats. *Biol. Psychiatry.* 2006; 12: 1208–1218. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.12.003
49. Zoladz P.R., Del Valle C.R., Smith I.F., Goodman C.S., Dodson J.L., Elmouhawesse K.M., Kasler C.D., Rorabaugh B.R. Glucocorticoid abnormalities in female rats exposed to a predator-based psychosocial stress model of PTSD. *Front. Behav. Neurosci.* 2021; 15: 675206. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.675206
50. Kinney K.L., Rao U., Bailey B., Hellman N., Kelly C., McAfee N.W., Morris M.C. Dynamics of diurnal cortisol and alpha-amylase secretion and their associations with PTSD onset in recent interpersonal trauma survivors. *Psychol. Med.* 2023; 53: 2263–2273. DOI: 10.1017/S0033291721004050
51. Yehuda R. Biology of posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 2000; 61(7): 14–21.
52. Кондашевская М.В., Комелькова М.В., Цейликман В.Э., Цейликман О.Б., Артемьева К.А., Алексанкина В.В., Болтовская М.Н., Сарапульцев А.П., Попков П.Н., Черешнева М.В., Черешнев В.А. Новые морфофункциональные критерии профиля устойчивости при моделировании посттравматического стрессового расстройства — триггера дисфункции надпочечников. *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни.* 2021; 501(1): 522–527. DOI: 10.31857/S2686738921060056
53. 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: 55–89. DOI: 10.1210/edrv.21.1.0389
54. 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: 57–69. DOI: 10.1097/HRP.0000000000000167
55. Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 7777. DOI: 10.3390/ijms21207777
56. Ullmann E., Perry S.W., Licinio J., Wong M.L., Dremencov E., Zavjalov E.L., Shevelov O.B., Khotshkin N.V., Koncevaya G.V., Khotshkina A.S., Moshkin M.P., Lapshin M.S., Komelkova M.V., Feklicheva I.V., Tseilikman O.B., Cherkasova O.P., Bhui K.S., Jones E., Kirschbaum C., Bornstein S.R., Tseilikman V. From allostatic load to allostatic state—an endogenous sympathetic strategy to deal with chronic anxiety and stress? *Front. Behav. Neurosci.* 2019; 13: 47. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00047
57. Ryou M.G., Chen X., Cai M., Wang H., Jung M.E., Metzger D.B., Mallet R.T., Shi, X. Intermittent hypoxia training prevents deficient learning-memory behavior in mice modeling Alzheimer's disease: A pilot study. *Front. Aging Neurosci.* 2021; 13: 674688. DOI: 10.3389/fnagi.2021.674688
58. Atli A., Bulut M., Bez Y., Kaplan I., Özdemir P.G., Uysal C., Selçuk H., Sir A. 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: 329–336. DOI: 10.1007/s00406-015-0638-5
59. 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. DOI: 10.3389/fnins.2022.941740
60. Kaplan G.B., Dadhi N.A., Whitaker C.S. Mitochondrial dysfunction in animal models of PTSD: Relationships between behavioral models, neural regions, and cellular maladaptation. *Front. Physiol.* 2023; 14: 1105839. DOI: 10.3389/fphys.2023.1105839
61. Frijhoff J., Winyard P.G., Zarkovic N., Davies S.S., Stocker R., Cheng D., Knight A.R., Taylor E.L., Oettrich J., Ruskovska T., Gasparovic A.C., Cuadrado A., Weber D., Poulsen H.E., Grune T., Schmidt H.H., Ghezzi P. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal.* 2015; 23(14): 1144–1170. DOI: 10.1089/ars.2015.6317
62. Gonchar O., Mankovska I. Moderate hypoxia/hyperoxia attenuates acute hypoxia-induced oxidative damage and improves antioxidant defense in lung mitochondria. *Acta Physiol. Hung.* 2012; 99: 436–446. DOI: 10.1556/APhysiol.99.2012.4.8
63. Oosthuizen F., Wegener G., Harvey B.H. Nitric oxide as inflammatory mediator in post-traumatic stress disorder (PTSD): evidence from an animal model. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2005; 1: 109–123. DOI: 10.2147/ndt.1.2.109.61049
64. Harvey B.H., Oosthuizen F., Brand L., Wegener G., Stein D.J. Stress—restraint evokes sustained iNOS activity and altered GABA levels and NMDA receptors in rat hippocampus. *Psychopharmacology.* 2004; 175: 494–502. DOI: 10.1007/s00213-004-1836-4
65. Campos A.C., Piorino E.M., Brand F.R., Guimarães F.S. Increased nitric oxide-mediated neurotransmission in the medial prefrontal cortex is associated with the long lasting anxiogenic-like effect of predator exposure. *Behav. Brain Res.* 2013; 256: 391–397. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.08.006
66. Szabo C., Thiermann C., Chin-Chen W., Perreti M., Vane J. Attenuation of the induction of nitric oxide synthase by endogenous

- glucocorticoids accounts for endotoxin tolerance in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994; 91: 271–275. DOI: 10.1073/pnas.91.1.271
67. Steinback C.D., Poulin M.J. Influence of hypoxia on cerebral blood flow regulation in humans. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 903: 131–144. DOI: 10.1007/978-1-4899-7678-9_9
 68. 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. DOI: 10.1007/s11920-016-0739-5
 69. Tahsin C.T., Michopoulos V., Powers A., Park J., Ahmed Z., Cullen K., Jenkins N.D.M., Keller-Ross M., Fonkoue I.T. 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): 739–750. DOI: 10.1152/ajpheart.00169.2023
 70. Fan L.M., Geng L., Cahill-Smith S., Liu F., Douglas G., Mckenzie C.A., Smith C., Brooks G., Channon K.M., Li J.M. Nox2 contributes to age-related oxidative damage to neurons and the cerebral vasculature. *J. Clin. Invest.* 2019; 129(8): 3374–3386. DOI: 10.1172/JCI1125173
 71. Kobayashi N., DeLano F.A., Schmid-Schönbein G.W. Oxidative stress promotes endothelial cell apoptosis and loss of microvessels in the spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 2114–2121. DOI: 10.1161/01.ATV.0000178993.13222.f2
 72. Sokolova I.A., Manukhina E.B., Blinkov S.M., Koshelev V.B., Pineelis V.G., Rodionov I.M. Rarefaction of the arterioles and capillary network in the brain of rats with different forms of hypertension. *Microvasc. Res.* 1985; 30(1): 1–9. DOI: 10.1016/0026-2862(85)90032-9
 73. Goryacheva A.V., Barskov I.V., Viktorov I.V., Downey H.F., Manukhina E.B. Adaptation to intermittent hypoxia prevents rarefaction of the brain vascular net in rats with experimental Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2011; 25: 669.3.
 74. Ran R., Xu H., Lu A., Bernaudin M., Sharp F.R. Hypoxia preconditioning in the brain. *Dev. Neurosci.* 2005; 27: 87–92. DOI: 10.1159/000085979

References

1. Kessler R.C., Berglund P., Demler O., Jin R., Merikangas K.R., Walters E.E. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005; 62(6): 593–602. DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.593
2. Ryder A.L., Azcarate P.M., Cohen B.E. PTSD and physical health. *Curr. Psychiatry Rep.* 2018; 20: 116. DOI: 10.1007/s11920-018-0977-9
3. Baltjes F., Cook J.M., van Kordenoordt M., Sobczak S. Psychiatric comorbidities in older adults with posttraumatic stress disorder: A systematic review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2023; 38(6): e5947. DOI: 10.1002/gps.5947
4. Oroian B.A., Ciobica A., Timofte D., Stefanescu C., Serban I.L. New metabolic, digestive, and oxidative stress-related manifestations associated with posttraumatic stress disorder. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021; 20: 5599265. DOI: 10.1155/2021/5599265
5. Dabrowska J. From recent advances in underlying neurocircuitry of fear and anxiety to promising pharmacotherapies for PTSD: The saga of heart, sex and the developing brain. *Neuropharmacology.* 2023; 232: 109529. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2023.109529
6. Katzman M.A., Bleau P., Blier P., Canadian Anxiety Guidelines Initiative Group on behalf of the Anxiety Disorders Association of Canada/Association Canadienne des troubles anxieux and McGill University; Antony M.M., Bouchard S., Brunet A., Flament M., Grigoriadis S., Mendlowitz S., O'Connor K., Rabheru K., Richter P.M., Robichaud M., Walker J.R. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry.* 2014; 14(1): 1. DOI: 10.1186/1471-244X-14-S1-S1
7. Horn S.R., Charney D.S., Feder A. Understanding resilience: New approaches for preventing and treating PTSD. *Exp. Neurol.* 2016; 284: 119–132. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.07.002
8. Osório C., Probert T., Jones E., Young A.H., Robbins I. Adapting to stress: Understanding the neurobiology of resilience. *Behav. Med.* 2017; 43: 307–322. DOI: 10.1080/08964289.2016.1170661
9. Meerson F.Z. [Essential of Adaptive Medicine: Protective Effects of Adaptation]. Moscow: Hypoxia Medical LTD, 1994. 334 p. (in Russian)
10. Manukhina E.B., Malyshev I.Yu., Mallet R.T., Downey H.F. [Cardio-, Vaso- and Neuroprotective Effects of Adaptation to Hypoxia: Role of Nitric Oxide]. Moscow: Sam Poligrafist, 2019. 152 p. (in Russian)
11. Mallet R.T., Manukhina E.B., Ruelas S.S., Caffrey J.L., Downey H.F. Cardioprotection by intermittent hypoxia conditioning: Evidence, mechanisms and therapeutic potential. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018; 315: 216–232. DOI: 10.1152/ajpheart.00060.2018
12. Glazachev O.S., Kryzhanovskaya S.Y., Zapara M.A., Dudnik E.N., Samartseva V.G., Susta D. Safety and efficacy of intermittent hypoxia conditioning as a new rehabilitation/secondary prevention strategy for patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Curr. Cardiol. Rev.* 2021; 17(6): e051121193317. DOI: 10.2174/1573403X17666210514005235
13. 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): 505–509. DOI: 10.17219/acem/165944
14. Williamson J.B., Jaffee M.S., Jorge R.E. Posttraumatic stress disorder and anxiety-related conditions. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 2021; 27(6): 1738–1763. DOI: 10.1212/CON.0000000000001054
15. Javidi H., Yadollahie M. Post-traumatic stress disorder. *Int. J. Occup. Environ. Med.* 2012; 3(1): 2–9.
16. Cohen H., Matar M.A., Joseph Z. Animal models of post-traumatic stress disorder. *Curr. Protoc. Neurosci.* 2013; 9(9): 45. DOI: 10.1002/0471142301.ns0945s64
17. Tselikman V., Komelkova M., Kondashevskaya M.V., Manukhina E., Downey H.F., Chereshev V., Cheresheva M., Platkovskii P., Goryacheva A., Pashkov A., Fedotova J., Tselikman O., Maltseva N., Cherkasova O., Steenblock C., Bornstein S.R., Ettrich B., Chrousos G.P., Ullmann E. 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: 13235. DOI: 10.3390/ijms222413235
18. Tselikman V.E., Tselikman O.B., Pashkov A.A., Ivleva I.S., Karpenko M.N., Shatilov V.A., Zhukov M.S., Fedotova J.O., Kondashevskaya M.V., Downey H.F., Manukhina E.B. Mechanisms of susceptibility and resilience to PTSD: Role of dopamine metabolism and BDNF expression in the hippocampus. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 14575. DOI: 10.3390/ijms232314575
19. Manukhina E.B., Tselikman V.E., Komelkova M.V., Lapshin M.S., Goryacheva A.V., Kondashevskaya M.V., Mkhitarov V.A., Lazuko S.S., Tselikman O.B., Sarapultsev A.P., Dmitrieva Y.A., Strizhikov V.K., Kuzhel O.P., Downey H.F. 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: 759–771. DOI: 10.1152/jappphysiol.00694.2019
20. Kondashevskaya M.V., Downey H.F., Tselikman V.E., Alexandrin V.V., Artem'yeva K.A., Aleksankina V.V., Tselikman O.B., Pashkov A.A., Goryacheva A.V., Ivleva I.S., Karpenko M.N., Shatilov V.A., Manukhina E.B. Cerebral blood flow in predator stress-resilient and -susceptible rats and mechanisms of resilience. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 14729. DOI: 10.3390/ijms232314729
21. Belity T., Horowitz M., Hoffman J.R., Epstein Y., Bruchim Y., Todder D., Cohen H. Heat-stress preconditioning attenuates behavioral responses to psychological stress: The role of HSP-70 in modulating stress responses. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23: 4129. DOI: 10.3390/ijms23084129
22. Manukhina E.B., Tselikman V.E., Tselikman O.B., Komelkova M.V., Kondashevskaya M.V., Goryacheva A.V., Lapshin M.S., Platkovskii P.O., Alliluev A.V., Downey H.F. Intermittent hypoxia improves behavioral and adrenal gland dysfunction induced by post-traumatic stress disorder in rats. *J. Appl. Physiol.* 2018; 125(3): 931–937. DOI: 10.1152/jappphysiol.01123.2017
23. Manukhina E.B., Tselikman V.E., Karpenko M.N., Pestereva N.S., Tselikman O.B., Komelkova M.V., Kondashevskaya M.V., Goryacheva A.V., Lapshin M.S., Platkovskii P.O., Sarapultsev A.P., Alliluev A.V., Downey H.F. 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. DOI: 10.3390/ijms21010345
24. Lee H., Noh J. Pair exposure with conspecific during fear conditioning induces the link between freezing and passive avoidance behaviors in rats. *Neurosci. Res.* 2016; 108: 40–45. DOI: 10.1016/j.neures.2016.01.005
25. Ding F.S., Cheng X., Zhao T., Zhao Y.Q., Zhang G.B., Wu H.T., Zhu L.L., Wu K.W. Intermittent hypoxic preconditioning relieves fear and anxiety behavior in post-traumatic stress model mice. *Sheng Li Xue Bao.* 2019; 71: 537–546. (in Chinese)

26. Meng S.X., Wang B., Li W.T. Intermittent hypoxia improves cognition and reduces anxiety-related behavior in APP/PS1 mice. *Brain Behav.* 2020; 10: e01513. DOI: 10.1002/brb3.1513
27. Behrendt T., Bielitzki R., Behrens M., Herold F., Schega L. Effects of intermittent hypoxia-hyperoxia on performance- and health-related outcomes in humans: A systematic review. *Sports Med Open.* 2022; 8: 70. DOI: 10.1186/s40798-022-00450-x
28. Reganova E., Solovyeva K., Buyanov D., Gerasimenko A.Y., Repin D. Effects of intermittent hypoxia and electrical muscle stimulation on cognitive and physiological metrics. *Bioengineering (Basel).* 2023. 10: 536. DOI: 10.3390/bioengineering10050536
29. Li G., Guan Y., Gu Y., Guo M., Ma W., Shao Q., Liu J., Ji X. Intermittent hypoxic conditioning restores neurological dysfunction of mice induced by long-term hypoxia. *CNS Neurosci. Ther.* 2023; 29(1): 202–215. DOI: 10.1111/cns.13996
30. Zhu X.H., Yan H.C., Zhang J., Qu H.D., Qiu X.S., Chen L., Li S.J., Cao X., Bean J.C., Chen L.H., Qin X.H., Liu J.H., Bai X.C., Mei L., Gao T.M. Intermittent hypoxia promotes hippocampal neurogenesis and produces antidepressant-like effects in adult rats. *J. Neurosci.* 2010; 30: 12653–12663. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6414-09.2010
31. Goryacheva A.V., Kruglov S.V., Pshennikova M.G., Smirin B.V., Malyshev I.Yu., Barskov I.V., Viktorov I.V., Downey H.F., Manukhina E.B. Adaptation to intermittent hypoxia restricts nitric oxide overproduction and prevents beta-amyloid toxicity in rat brain. *Nitric Oxide.* 2010; 23: 289–299. DOI: 10.1016/j.niox.2010.08.005
32. Manukhina E.B., Downey H.F., Shi X., Mallet R.T. Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease. *Exp. Biol. Med.* 2016; 241: 1351–1363. DOI: 10.1177/1535370216649060
33. Yue X., Zhou Y., Qiao M., Zhao X., Huang X., Zhao T., Cheng X., Fan M., Zhao Y., Chen R., Zhu L. Intermittent hypoxia treatment alleviates memory impairment in the 6-month-old APP^{swe}/PS1^{dE9} mice and reduces amyloid beta accumulation and inflammation in the brain. *Alzheimers Res. Ther.* 2021; 13: 194. DOI: 10.1186/s13195-021-00935-z
34. Correia S.C., Machado N.J., Alves M.G., Oliveira P.F., Moreira P.I. Intermittent hypoxic conditioning rescues cognition and mitochondrial bioenergetic profile in the triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(1): 461. DOI: 10.3390/ijms22010461
35. Martin N., Pourie G., Bossenmeyer-Pourie C., Jazi R., Gueant J.L., Vert P., Daval J.L. Conditioning-like brief neonatal hypoxia improves cognitive function and brain tissue properties with marked gender dimorphism in adult rats. *Semin. Perinatol.* 2010; 34: 193–200. DOI: 10.1053/j.semperi.2010.02.003
36. Lu X.J., Chen X.Q., Weng J., Zhang H.Y., Pak D.T., Luo J.H., Du J.Z. Hippocampal spine-associated Rap-specific GTPase-activating protein induces enhancement of learning and memory in postnatally hypoxia-exposed mice. *Neuroscience.* 2009; 162: 404–414. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.05.011
37. Kushwah N., Jain V., Deep S., Prasad D., Singh S.B., Khan N. Neuroprotective role of intermittent hypobaric hypoxia in unpredictable chronic mild stress induced depression in rats. *PLoS ONE.* 2016; 11: e0149309. DOI: 10.1371/journal.pone.0149309
38. Rybnikova E.A., Samoylov M.O., Mironova V.I., Tyulkova E.I., Pivina S.G., Vataeva L.A., Ordyan N.E., Abritalin E.Yu., Kolchev A.I. [Possibilities of using hypoxic preconditioning for prevention of poststress depressive episodes]. *Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S.Korsakova [S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2007; 107(7): 43–48. (in Russian)
39. Rybnikova E.A., Baranova K.A., Glushchenko T.S., Vetrov O.V., Sidorova M.V., Portnichenko V.I. [Participation of hypoxia-inducible transcription factor in neuronal mechanisms of adaptation to psycho-emotional and hypoxic stress.] *Fiziologichny Zhurnal [Physiological Journal]*. 2013; 59(6): 88–97. (in Russian)
40. Datta D., Arnsten A.F.T. Loss of prefrontal cortical higher cognition with uncontrollable stress: Molecular mechanisms, changes with age, and relevance to treatment. *Brain Sci.* 2019; 9: 113. DOI: 10.3390/brainsci9050113
41. Arnsten A.F., Raskind M.A., Taylor F.B., Connor D.F. The effects of stress exposure on prefrontal cortex: Translating basic research into successful treatments for post-traumatic stress disorder. *Neurobiol. Stress.* 2015; 1: 89–99. DOI: 10.1016/j.ynstr.2014.10.002
42. Liston C., Miller M.M., Goldwater D.S., Radley J.J., Rocher A.B., Hof P.R., Morrison J.H., McEwen B.S. Stress-induced alterations in prefrontal cortical dendritic morphology predict selective impairments in perceptual attentional set-shifting. *J. Neurosci.* 2006; 26: 7870–7874. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1184-06.2006
43. Hains A.B., Vu M.A., Maciejewski P.K., Van Dyck C.H., Gottron M., Arnsten A.F. Inhibition of protein kinase C signaling protects prefrontal cortex dendritic spines and cognition from the effects of chronic stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009; 106: 17957–17962. DOI: 10.1073/pnas.0908563106
44. Johansson L., Guo X., Duberstein P.R., Hällström T., Waern M., Ostling S., Skoog I. Midlife personality and risk of Alzheimer disease and distress: A 38-year follow-up. *Neurology.* 2014; 83: 1538–1544. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000907
45. Flatt J.D., Gilsanz P., Quesenberry C.P.J., Albers K.B., Whitmer R.A. Post-traumatic stress disorder and risk of dementia among members of a health care delivery system. *Alzheimers Dement.* 2018; 14: 28–34. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.04.014
46. Tselikman V., Dremencov E., Maslennikova E., Ishmatova A., Manukhina E., Downey H.F., Klebanov I., Tselikman O., Komelkova M., Lapshin M.S., Vasilyeva M.V., Bornstein S.R., Perry S.W., Wong M.L., Licinio J., Yehuda R., Ullmann E. Post-traumatic stress disorder chronification via monoaminoxidase and cortisol metabolism. *Horm. Metab. Res.* 2019; 51: 618–622. DOI: 10.1055/a-0975-9268
47. Grunewald M., Johnson S., Lu D., Wang Z., Lomber G., Albert P.R., Stockmeier C.A., Meyer J.H., Urrutia R., Miczek K.A., Austin M.C., Wang J., Paul I.A., Woolverton W.L., Seo S., Sittman D.B., Ou X.M. Mechanistic role for a novel glucocorticoid-KLF11 (TIEG2) protein pathway in stress-induced monoamine oxidase A expression. *J. Biol. Chem.* 2012; 287: 24195–24206. DOI: 10.1074/jbc.M112.373936
48. Cohen H., Zohar J., Gidron Y., Matar M.A., Belkind D., Loewenthal U., Kozlovsky N., Kaplan Z. Blunted HPA axis response to stress influences susceptibility to posttraumatic stress response in rats. *Biol. Psychiatry.* 2006; 12: 1208–1218. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.12.003
49. Zoladz P.R., Del Valle C.R., Smith I.F., Goodman C.S., Dodson J.L., Elmouhawesse K.M., Kasler C.D., Rorabaugh B.R. Glucocorticoid abnormalities in female rats exposed to a predator-based psychosocial stress model of PTSD. *Front. Behav. Neurosci.* 2021; 15: 675206. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.675206
50. Kinney K.L., Rao U., Bailey B., Hellman N., Kelly C., McAfee N.W., Morris M.C. Dynamics of diurnal cortisol and alpha-amylase secretion and their associations with PTSD onset in recent interpersonal trauma survivors. *Psychol. Med.* 2023; 53: 2263–2273. DOI: 10.1017/S0033291721004050
51. Yehuda R. Biology of posttraumatic stress disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 2000; 61(7): 14–21.
52. Kondashevskaya M.V., Komelkova M.V., Tselikman V.E., Tselikman O.B., Artemjeva K.A., Aleksankina V.V., Boltovskaya M.N., Sarapultsev A.P., Popkov P.N., Cheresheva M.V., Cheresheva V.A. [New morpho-functional criteria of the resistance profile in modeling post-traumatic stress disorder, a trigger of adrenal gland dysfunction.] *Doklady Rossiyskoy akademii nauk. Nauki o zhizni [Reports of the Russian Academy of Sciences. Life Sciences]*. 2021; 501(1): 522–527. DOI: 10.31857/S2686738921060056 (in Russian)
53. 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: 55–89. DOI: 10.1210/edrv.21.1.0389
54. 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: 57–69. DOI: 10.1097/HRP.0000000000000167
55. Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpicelli F. Neurotrophic factor BDNF, physiological functions and therapeutic potential in depression, neurodegeneration and brain cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 7777. DOI: 10.3390/ijms21207777
56. Ullmann E., Perry S.W., Licinio J., Wong M.L., Dremencov E., Zavjalov E.L., Shevelev O.B., Khotshkin N.V., Koncevaya G.V., Khotshkina A.S., Moshkin M.P., Lapshin M.S., Komelkova M.V., Feklicheva I.V., Tselikman O.B., Cherkasova O.P., Bhui K.S., Jones E., Kirschbaum C., Bornstein S.R., Tselikman V. From allostatic load to allostatic state—an endogenous sympathetic strategy to deal with chronic anxiety and stress? *Front. Behav. Neurosci.* 2019; 13: 47. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00047
57. Ryou M.G., Chen X., Cai M., Wang H., Jung M.E., Metzger D.B., Mallet R.T., Shi, X. Intermittent hypoxia training prevents deficient learning-memory behavior in mice modeling Alzheimer's disease: A

- pilot study. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13: 674688. DOI: 10.3389/fnagi.2021.674688
58. Atli A., Bulut M., Bez Y., Kaplan I., Özdemir P.G., Uysal C., Selçuk H., Sir A. 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: 329–336. DOI:10.1007/s00406-015-0638-5
 59. 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. DOI: 10.3389/fnins.2022.941740
 60. Kaplan G.B., Dadhi N.A., Whitaker C.S. Mitochondrial dysfunction in animal models of PTSD: Relationships between behavioral models, neural regions, and cellular maladaptation. *Front. Physiol.* 2023; 14: 1105839. DOI: 10.3389/fphys.2023.1105839
 61. Frijhoff J., Winyard P.G., Zarkovic N., Davies S.S., Stocker R., Cheng D., Knight A.R., Taylor E.L., Oettrich J., Ruskovska T., Gasparovic A.C., Cuadrado A., Weber D., Poulsen H.E., Grune T., Schmidt H.H., Ghezzi P. Clinical relevance of biomarkers of oxidative stress. *Antioxid. Redox Signal.* 2015; 23(14): 1144–1170. DOI: 10.1089/ars.2015.6317
 62. Gonchar O., Mankovska I. Moderate hypoxia/hyperoxia attenuates acute hypoxia-induced oxidative damage and improves antioxidant defense in lung mitochondria. *Acta Physiol. Hung.* 2012; 99: 436–446. DOI: 10.1556/APhysiol.99.2012.4.8
 63. Oosthuizen F., Wegener G., Harvey B.H. Nitric oxide as inflammatory mediator in post-traumatic stress disorder (PTSD): evidence from an animal model. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2005; 1: 109–123. DOI: 10.2147/ndt.1.2.109.61049
 64. Harvey B.H., Oosthuizen F., Brand L., Wegener G., Stein D.J. Stress—restress evokes sustained iNOS activity and altered GABA levels and NMDA receptors in rat hippocampus. *Psychopharmacology.* 2004; 175: 494–502. DOI: 10.1007/s00213-004-1836-4
 65. Campos A.C., Piorino E.M., Ferreira F.R., Guimarães F.S. Increased nitric oxide-mediated neurotransmission in the medial prefrontal cortex is associated with the long lasting anxiogenic-like effect of predator exposure. *Behav. Brain Res.* 2013; 256: 391–397. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.08.006
 66. Szabo C., Thiermann C., Chin-Chen W., Perreti M., Vane J. Attenuation of the induction of nitric oxide synthase by endogenous glucocorticoids accounts for endotoxin tolerance in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994; 91: 271–275. DOI: 10.1073/pnas.91.1.271
 67. Steinback C.D., Poulin M.J. Influence of hypoxia on cerebral blood flow regulation in humans. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016; 903: 131–144. DOI: 10.1007/978-1-4899-7678-9_9
 68. Celano C.M., Dauris D.J., Lokko H.N., Campbell K.A., Huffman J.C. Anxiety disorders and cardiovascular disease. *Curr. Psychiatry Rep.* 2016, 18(11): 101. DOI: 10.1007/s11920-016-0739-5
 69. Tahsin C.T., Michopoulos V., Powers A., Park J., Ahmed Z., Cullen K., Jenkins N.D.M., Keller-Ross M., Fonkoue I.T. 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): 739–750. DOI: 10.1152/ajpheart.00169.2023
 70. Fan L.M., Geng L., Cahill-Smith S., Liu F., Douglas G., Mckenzie C.A., Smith C., Brooks G., Channon K.M., Li J.M. Nox2 contributes to age-related oxidative damage to neurons and the cerebral vasculature. *J. Clin. Invest.* 2019; 129(8): 3374–3386. DOI: 10.1172/JCI125173
 71. Kobayashi N., DeLano F.A., Schmid-Schönbein G.W. Oxidative stress promotes endothelial cell apoptosis and loss of microvessels in the spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25: 2114–2121. DOI: 10.1161/01.ATV.0000178993.13222.f2
 72. Sokolova I.A., Manukhina E.B., Blinkov S.M., Koshelev V.B., Pinelis V.G., Rodionov I.M. Rarefaction of the arterioles and capillary network in the brain of rats with different forms of hypertension. *Microvasc. Res.* 1985; 30 (1): 1–9. DOI: 10.1016/0026-2862(85)90032-9
 73. Goryacheva A.V., Barskov I.V., Viktorov I.V., Downey H.F., Manukhina E.B. Adaptation to intermittent hypoxia prevents rarefaction of the brain vascular net in rats with experimental Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2011; 25: 669.3.
 74. Ran R., Xu H., Lu A., Bernaudin M., Sharp F.R. Hypoxia preconditioning in the brain. *Dev. Neurosci.* 2005; 27: 87–92. DOI: 10.1159/000085979

Сведения об авторах:

Манухина Евгения Борисовна — доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов стресса и адаптации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; адъюнкт-профессор отдела физиологии и анатомии Центра медицинских наук Университета Северного Техаса; <https://orcid.org/0000-0002-8102-173X>

Цейликман Вадим Эдуардович — доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией перспективных исследований молекулярных механизмов стресса Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»; профессор кафедры клинической биохимии Института медицины и психологии В. Зельмана Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; <https://orcid.org/0000-0003-2935-7487>

Цейликман Ольга Борисовна — доктор медицинских наук, доцент, директор научно-образовательного центра «Биомедицинские технологии» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»; декан факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Челябинский государственный университет»

Дауни Гарри Фред — регент-профессор отдела физиологии и анатомии Центра медицинских наук Университета Северного Техаса; <https://orcid.org/0000-0002-7280-1021>