

УДК 616-092.9

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.3.2 EDN: AXJHZJ

ГИПОКСИЯ ИНДУЦИРОВАННЫЙ ФАКТОР-1 – КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР СИСТЕМНОГО МЕХАНИЗМА АДАПТАЦИИ К ОСТРОМУ ПСИХОТРАВМИРУЮЩЕМУ РАССТРОЙСТВУ**© Любимов А.В.^{1,3}, Ефимов С.В.¹, Тарахтеев А.С.¹, Быкова Д.Д.¹, Трандина А.Е.¹,
Погожая Е.А.², Асямов К.В.⁴, Черкашин Д.В.¹**¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6²Медицинского центр преморбидных и неотложных состояний Центрального военного клинического госпиталя им. П.В. Мандрыка, Россия, 119002, Москва, пер. Серебряный, 4³Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12⁴Санкт-Петербургский медико-социальный институт, 195272, Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, 72 А*Резюме***Цель.** Изучить возможность и эффективность применения гипоксия индуцируемого фактора 1 (HIF1) в качестве биомаркера тяжелых стресс-ассоциированных расстройств.**Методика.** Исследование проводилось на самцах крыс линии Vistar после воздействия смертельной угрозы жизни в модели «Хищник-жертва». Животные были разделены на 4 группы, в которых на разных сроках после стрессогенного воздействия проводились оценка динамики лабораторного показателя. В первой группе животных в 1 сутки исследовалась острейшая стресс-ассоциированная реакция на угрожающий жизни стимул. Во второй группе на 3 сутки исследовалась острая стресс-ассоциированная реакция на угрожающий жизни стимул. В третьей группе на 7 сутки исследовалась отсроченная стресс-ассоциированная реакция на угрожающий жизни стимул. В качестве контроля использовали группу контрольных (интактных) крыс.**Результаты.** Сравнение уровня HIF1α в крови, миндалинах и коре головного мозга в модели «Хищник – жертва», через 1 день после воздействия, через 3 суток и через 7 дней при помощи двухфакторного рангового дисперсионного анализа продемонстрировало статистически значимое снижение уровня HIF1α в крови крыс через 3 суток после моделирования в сравнении с уровнем HIF1α контрольной группы. При исследовании уровня HIF1α в коре и миндалинах во всех группах исследуемых животных статистически значимых различий не выявлено.**Заключение.** Изучены адаптационные системные и нейрогенные процессы к тяжелому психотравмирующему воздействию с определением физиологического значения HIF1α и динамики изменения его концентрации во времени. Результаты, полученные на экспериментальных моделях, открывают перспективы для дальнейших исследований в том числе с участием человека, и позволяют разработать новые терапевтические подходы к диагностике и фармакологической коррекции тяжелых стресс-ассоциированных расстройств.**Ключевые слова:** стресс-ассоциированные расстройства, посттравматическое стрессовое расстройство, гипоксия-индуцируемый фактор 1 альфа, адаптация, нейропротекция**HYPOXIA INDUCIBLE FACTOR-1 AS A POTENTIAL MARKER OF THE SYSTEMIC MECHANISM FOR ADAPTATION OF ACUTE TRAUMATIC DISORDER****Lyubimov A.V.^{1,3}, Efimov A.V.¹, Tarakhchev A.S.¹, Bykova D.D.¹, Trandin A.E.¹,
Pogozhaya E.A.², Asyamov K.V.⁴, Cherkashin D.V.¹**¹Military Medical Academy, 6, Acad. Lebedeva St., 194044, St. Petersburg, Russia²Medical Center for Premorbid and Emergency Conditions of the P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital, 4, lane Serebryany, 119002, Moscow, Russia³Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia⁴St. Petersburg Medical and Social Institute, 72A, Kondratyevsky Prosp., 195272, St. Petersburg, Russia*Abstract***Objective.** Investigation the possibility and effectiveness of using hypoxia-inducible factor 1 as a biomarker of severe stress-associated disorders and post-traumatic stress disorder.

Methods. The study was conducted on male Vistar rats after exposure to lethal threat to life in the “predator-prey” model. The animals were divided into 4 groups, in which the dynamics of the laboratory index was evaluated at different terms after the stressogenic impact. In the first group of animals, the acute stress-associated reaction to a life-threatening stimulus was investigated at 1 day. In the second group on the 3rd day the acute stress-associated reaction to life-threatening stimulus was investigated. In the third group, a delayed stress-associated reaction to a life-threatening stimulus was studied on day 7. The group of control (intact) rats was used as a control.

Results. Comparison of the level of HIF1 α in the blood, amygdala and cerebral cortex in the “predator – victim” model, 1 day after exposure, after 3 days and after 7 days, using two-factor rank analysis of variance, demonstrated a statistically significant decrease in the level of HIF1 α in the blood of rats 3 days after modeling in comparison with the level of HIF1 α in the control group. When examining the level of HIF1 α in the cortex and amygdala in all groups of animals studied, no statistically significant differences were revealed.

Conclusion. Adaptive systemic and neurogenic processes to severe psychotraumatic effects were studied, determining the physiological significance of HIF1 α and the dynamics of changes in its concentration over time. Results, the obtained on experimental models open up prospects for further research, including with the participation of a person to develop new therapeutic approaches to the diagnosis and pharmacological correction of severe stress disorders.

Keywords: stress-associated disorders, post-traumatic stress disorder, hypoxia-induced factor 1 alpha, adaptation, neuroprotection

Введение

Распространенность тяжелых стресс-ассоциированных расстройств имеют сильный разброс: от 13 до 50% респондентов с травматическим опытом, их частота напрямую увеличивается в зоне военных конфликтов и на территории, где ведутся боевые действия [2]. Высокая распространенность стресс-ассоциированных психических расстройств у участников боевых действий обусловлена мощным психотравмирующим воздействием угрожающего жизни характера, сопровождающегося экстремальным стрессом. Среди участников боевых действий в Ираке и Афганистане тяжелая психопатология составила 23% [2]. Отечественная практика, на примере контртеррористической операции на территории Чеченской республики, показала высокий уровень распространенности посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР) среди гражданского населения, проживавшего в зоне военного конфликта – 31,2% [4].

Посттравматическое стрессовое расстройство – психическое нарушение, развивающееся вследствие чрезмерного психотравмирующего воздействия угрожающего или катастрофического характера [1]. Основное клиническое проявление – повторение элементов травматического события с чувствами тревоги, паники, вины или безнадежности, стремлением избежать внутренние и внешние стимулы, ассоциирующиеся со стрессором. Расстройство провоцирует развитие персистирующих и сквозных нарушений в аффективной сфере, отношении к самому себе и в социальном функционировании, включая трудности в регуляции эмоций, ощущение себя как униженного, побежденного и ничего не стоящего человека, трудности в поддержании взаимоотношений [9].

Учитывая геополитическую ситуацию в мире, количество военных конфликтов с вовлечением мирного населения не уменьшается и, соответственно, ожидать снижения распространения психопатий военного времени не представляется возможным. Существуют определённые трудности и неоднозначность объективизации диагноза ПТСР: наблюдается разнообразие подходов к клиническому пониманию ПТСР, что обусловлено рядом фундаментальных позиций, лежащих в основе различных авторских концепций [1]. Среди них можно выделить следующие ключевые вопросы: новизна диагностических критериев ПТСР в контексте учения о психогениях, клиническая выраженность ПТСР: моно- или полисимптомный характер, статус ПТСР: самостоятельное нозологическое образование или стадия единого патологического процесса, совместное течение ПТСР с другими психическими расстройствами (коморбидность).

Диагноз ПТСР в основном устанавливается на основе клинического обследования. Врач собирает информацию о жалобах пациента, изучает анамнез заболевания и оценивает его психическое состояние. Типичными жалобами пациентов являются: воспоминания о травмирующей ситуации: повторяющиеся, неконтролируемые и навязчивые переживания психотравмирующего события, сопровождающиеся страхом или ужасом, ночные кошмары: сновидения, содержащие элементы

травматического опыта, повышенная бдительность, опасение и готовность к опасности, стремление избежать любых напоминаний о психотравмирующем событии, мыслей и воспоминаний о нём. Это может включать избегание определённых видов деятельности, ситуаций или людей, которые вызывают ассоциации с травмой.

В настоящее время отсутствуют лабораторные или инструментальные методы диагностики ПТСР. Основная задача таких методов – исключение соматических заболеваний, которые могут проявляться симптомами, схожими с ПТСР.

С XIX в. в клинической медицине известны острые и кратковременные расстройства, ассоциированные со стрессом. Эти психотические расстройства представляют собой гетерогенную и до сих пор дискуссионную группу. Составители МКБ-10 отмечают отсутствие систематических клинических данных, достаточных для формирования их концепции [9]. Диагностический приоритет отдают началу проявления симптомов в течение двух недель, наличию типичных синдромов и острого стресса, характерными признаками являются быстро меняющаяся полиморфная симптоматика и наличие в некоторых случаях психических симптомов, первые из которых обычно появляются в течение приблизительно двух недель после стрессовых событий у большинства людей в подобных ситуациях и в соответствующей культурной среде. Основная проблема заключается в выявлении объективных последствий воздействия психотравмирующей стресс-ассоциированной ситуации, которая послужит триггером развития соматической патологии [12].

Диагностика стресс-ассоциированных расстройств у участников боевых действий должна быть многофакторной, учитывая клинические, биологические, социальные и генетические аспекты, а также гормональный фон и результаты психологической диагностики. Несмотря на это, как в России, так и за рубежом, чаще всего [8] применяются клинический психопатологический подход и методы психологической диагностики. Однако из-за стигматизации обращения к психиатрам среди участников боевых действий эти методы не всегда эффективны.

На сегодняшний день сложность диагностики тяжелых стресс-ассоциированных расстройств и ПТСР обусловлена отсутствием не только характеристики событий и факторов, приводящих к развитию заболевания, но и терминологическими проблемами психогенного фактора. В связи с этим возникает полемика об обоснованности постановки диагноза по этиологическому признаку. В клинической практике для диагностики разработан и используется комплекс специально сконструированных клиничко-психологических и психометрических методик, отражающих субъективную сторону процесса [11]. Прогнозирование развития стресс-ассоциированных заболеваний (артериальная гипертензия, стрессорные нарушения коронарного и мозгового кровообращения, стрессорные язвы желудка, психопатии и т.д.), основанное на удобном объективном лабораторном или инструментальном критерии открывает известные перспективы в ранней диагностике и не сложной профилактике развития социально значимых неинфекционных заболеваний. Объективную сторону может показать использование в качестве диагностического маркера гипоксия-индуцируемого фактора 1 (HIF1), который активируют экспрессию генов и синтез белковых продуктов, тем самым адаптируя организм к острому стрессу.

При проведении в 1990 г. исследований по изучению молекулярного механизма реакции клеток на кислородное голодание и динамику выработки эритропоэтина почками [13] было открыто соединение, которое первоначально получило название гипоксия-респонсивный элемент (hypoxia responsive element, HRE) – в последствии гипоксия-индуцируемый фактор 1 (hypoxia-inducible factor – HIF1). В дальнейших исследованиях HIF1 был охарактеризован как белок, чувствительный к уровню кислорода, который в условиях гипоксии взаимодействует с цепью ДНК, что приводит к увеличению экспрессии генов, регулируемых им. [15]. Более углубленные исследования выявили, что белок HIF1 функционирует как транскрипционный фактор. Его структура представляет собой гетеродимер, включающий одну постоянно экспрессируемую β -субъединицу и одну α -субъединицу, активность которой зависит от уровня кислорода в окружающей среде. Молекулярная масса α -субъединицы составляет 120-130 кДа; β субъединицы – 91-94 кДа.

Концентрация и стабильность HIF1, его клеточная локализация и активность транскрипции находятся в прямой зависимости от уровня кислорода в клетке [10]. Следует отметить, что в ряде исследований, рассматривающих эффекты и молекулярные механизмы фактора HIF1, состоящего из α - и β -субъединиц, авторы часто акцентируют внимание именно на α -субъединице, которая обеспечивает большую часть эффектов HIF1. Фактор HIF1 играет ключевую роль в адаптации клеток млекопитающих к изменениям кислородного баланса. Его основная функция заключается в активации транскрипции генов, регулирующих снабжение клеток кислородом и повышающих их устойчивость к гипоксии и ишемии. Количество выявленных генов, активируемых HIF1,

постоянно растет и включает гены, участвующие в ангиогенезе, энергетическом метаболизме, эритропоэзе, клеточной пролиферации, ремоделировании сосудов и вазомоторных реакциях [3].

Помимо классического пути активации HIF1, вызванного гипоксией и накоплением HIF1 α , существуют альтернативные (неканонические) механизмы его регулирования. Эти механизмы охватывают практически все этапы активности HIF1 и его α -субъединицы: экспрессия, синтез, трансактивация, накопление и деградация. Например, синтез HIF1 α может осуществляться независимо от уровня кислорода посредством каскадов сигнальных реакций, регулируемых системами МАРК (митоген-активируемая протеинкиназа) и PI3K (фосфатидилинозитол киназа), играющими важную роль в процессах роста, пролиферации и дифференцировки. Кроме того, установлено, что повышение транскрипционной активности HIF1 наблюдается под воздействием окиси азота, фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 и ангиотензина [7].

Цель исследования – изучить возможность и эффективность применения гипоксия индуцируемого фактора 1 (HIF1) в качестве биомаркера тяжелых стресс-ассоциированных расстройств.

Методика

Исследование проводилось на крысах Vistar в возрасте 8-9 мес. массой 250-300 г. Животные содержались в пластиковых клетках при температуре воздуха $22 \pm 2^\circ\text{C}$, световом режиме 12/12 ч, со свободным доступом к гранулированному корму и воде. В клетке было по 6 однополых особей. Все эксперименты выполнялись в соответствии с Национальным стандартом РФ ГОСТ Р-53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики», Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и Европейской конвенции Directive 2010/63/EU.

Моделирование стресс-индуцированных нейрофизиологических механизмов адаптации в условиях смертельной угрозы воспроизводили с использованием модели «Хищник – жертва». Животные были разделены на 4 группы. На разных сроках после стрессирующего воздействия проводились оценка динамики лабораторных показателей. Первая группа – исследовалась острейшая стресс-ассоциированная реакция на угрожающий жизни стимул. Вторая группа – исследовалась острая стресс-ассоциированная реакция на угрожающий жизни стимул. Третья группа – исследовалась отсроченная стресс-ассоциированная реакция на угрожающий жизни стимул. В качестве контроля использовали группу контрольных (интактных) крыс.

Определение уровня HIF1 α проводили методом ИФА на образцах прозрачной фракции крови, миндалине и префронтальной коре головного мозга крыс (центрифугирование 8 000/об/мин), полученных при декапитации крыс у первой группы через 1 день после воздействия (моделирование острого периода), второй – через 3 дня (моделирование подострого периода), а у третьей – через 7 дней (моделирование хронического периода).

ИФА выполнялся сэндвич-методом с использованием тест-систем ELISA Kit for HIF1 α (Cloud-Clone Corp., Хьюстон, США) в соответствии с протоколом фирмы изготовителя. Детекция антигена осуществлялась на спектрофотометре на длине волны 450 нм. До момента определения образцы сохраняли при -20°C .

Статистическую обработку производили с использованием GraphPadPrism8 и IBM SPSS Statistics 27 с оценкой статистической значимости показателей при $p < 0,05$. По результатам критерия Шапиро-Уилка ($p = 0,086$) и Колмогорова-Смирнова ($p = 0,200$) проверяемое распределение показателя HIF1 в миндалине головного мозга соответствует нормальному, а в коре головного мозга и крови не соответствует нормальному (критерий Шапиро-Уилка ($p < 0,05$) и Колмогорова-Смирнова ($p < 0,05$), однако учитывая малую выборку, все данные обработаны при помощи непараметрического критерия.

В связи с невозможностью получения значения параметров у одного объекта исследования более одного раза (т.е. в динамике), принято решение взять четыре группы объектов с абсолютно одинаковыми характеристиками и снять показания: в первой группе – через 1 сутки после стрессирования, во второй – через 3 суток после стрессирования, в третьей – через 7 суток после стрессирования, в четвертой группе – до стрессирования (контрольная группа). Статистический анализ проводился при помощи однофакторного дисперсионного анализа Краскала-Уоллиса для несвязанных выборок.

Результаты исследования

Показатели HIF1 α в генеральной совокупности в крови, миндалине и коре головного мозга крыс приведены в табл. 1.

Таблица 1. Показатели HIF1 α в генеральной совокупности в крови, миндалине и коре головного мозга крыс, Ме [Q1÷Q3]

Ткань	Уровень HIF1 α	σ
кровь	0,05867 [0,05255÷0,06996]	0,01577
AMG	0,08675 [0,07892÷0,09571]	0,01616
PFC	0,08686 [0,07483÷0,09865]	0,01351

Примечание: Ме – медиана, σ – стандартное отклонение, Q1 – 25й процентиль, Q3 – 75й процентиль, AMG – миндалина головного мозга, PFC – кора головного мозга

При сравнении уровня HIF1 α всех исследуемых животных в миндалине головного мозга (Ме – 0,08816, n – 23, σ – 0,01682) статистически значимых различий не выявлено (p=0,816). Показатели HIF1 α в миндалине головного мозга крыс относительно времени приведены в табл. 2.

Таблица 2. Показатели HIF1 α в миндалины головного мозга крыс относительно времени, Ме [Q1÷Q3]

Группа	Ме [Q1÷Q3]	sd
контроль	0,08213 [0,07406÷0,11268]	0,01994
Через 1 сутки	0,08229 [0,07981÷0,113345]	0,02311
Через 3 суток	0,09262 [0,07679÷0,09731]	0,01126
Через 7 суток	0,08905 [0,08353÷0,09418]	0,00560

Примечание: Ме – медиана, sd – стандартное отклонение, Q1 – 25-ый процентиль, Q3 – 75-й процентиль

На рис. 1 представлена динамика изменения концентрации HIF1 α в миндалине головного мозга крыс различных групп:

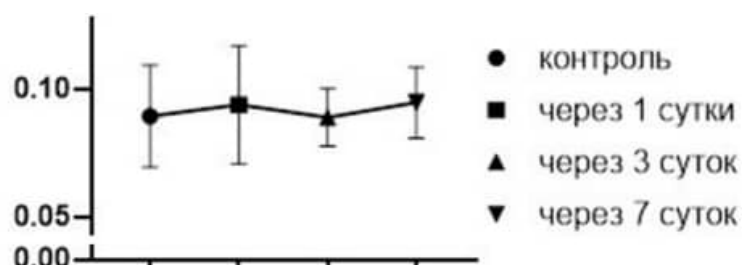


Рис. 1. Динамика HIF1 α в миндалине головного мозга крыс различных групп

Анализируя уровень HIF1 α в коре головного мозга (Ме – 0,08708, n – 23, σ – 0,02154), статистически значимых различий не выявлено (p=0,689). Показатели HIF1 α в коре головного мозга крыс относительно времени приведены в табл. 3.

Таблица 3. Показатели HIF1 α в коре головного мозга крыс относительно времени, Ме [Q1÷Q3]

Группа	Ме [Q1÷Q3]	sd
контроль	0,08208 [0,07149÷0,09466]	0,01234
Через 1 сутки	0,09190 [0,08092÷0,10112]	0,01239
Через 3 суток	0,09218 [0,08280÷0,10844]	0,01674
Через 7 суток	0,08095 [0,07578÷0,09064]	0,01116

Примечание: Ме – медиана, sd – стандартное отклонение, Q1 – 25-й процентиль, Q3 – 75-й процентиль

На рис. 2 представлена диаграмма динамики HIF1 α в префронтальной коре головного мозга крыс различных групп:

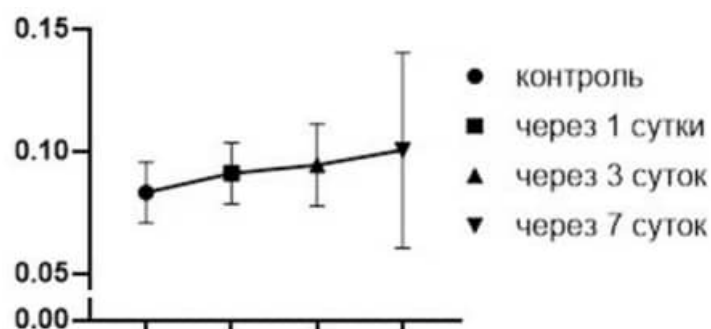


Рис. 2. Динамика HIF1α в префронтальной коре головного мозга крыс различных групп

При исследовании уровня HIF1 α в крови (Me – 0,05867, n – 36, σ – 0,01577) выявлены статистически значимые различия ($p=0,043$), в частности значимое снижение уровня HIF1 во второй группе (через 3 суток) по сравнению с показателями контрольной группы. Показатели HIF1α в крови крыс относительно времени приведены в табл. 4.

Таблица 4. Показатели HIF1α в крови крыс относительно времени, Me [Q1÷Q3]

Группа	Me [Q1÷Q3]	sd
контроль	0,07547 [0,06505÷0,09956]	0,02364
Через 1 сутки	0,05937 [0,05095÷0,07414]	0,01455
Через 3 суток	0,05740 [0,05385÷0,05867]	0,00450
Через 7 суток	0,05902 [0,04912÷0,06413]	0,00874

Примечание: Me – медиана, sd – стандартное отклонение, Q1 – 25-й процентиль, Q3 – 75-й процентиль.

На рис. 3 представлена диаграмма динамики HIF1α в крови крыс различных групп.

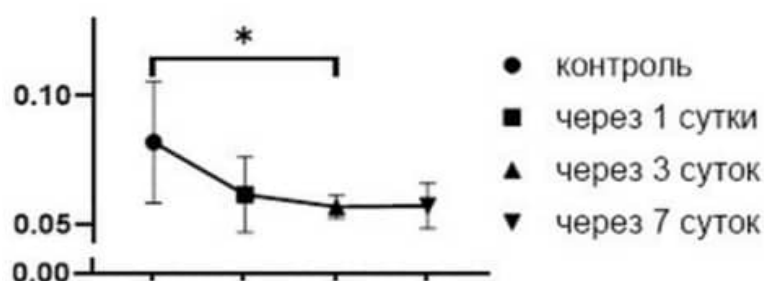


Рис. 3. Динамика HIF1α в крови крыс различных групп

Анализ полученных статистических данных свидетельствует о том, что после воздействия ситуации «смертельной угрозы жизни» уровень HIF1α в крови крыс в динамике постепенно снижается, со статистически значимым снижением через 3 суток.

Обсуждение результатов исследования

Анализ полученных статистических данных свидетельствует о том, что после воздействия ситуации «смертельной угрозы жизни» уровень HIF1α в крови крыс в динамике постепенно снижается, со статистически значимым снижением через 3 суток. Исходя из достоверных сведений о стимулировании синтеза HIF1α при гипоксии, изменение уровня HIF1 в крови является предсказуемым явлением в ответ на снижение концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе. Однако в нашем исследовании экспериментальные животные находились в нормоксических условиях и статистически значимое снижение HIF1α в крови является новыми неожиданными данными. Полученный результат свидетельствует о том, что изучаемый биологический маркер в экспериментальных условиях демонстрирует определённую роль в нейрогенной и

физиологической адаптации к тяжёлой психотравмирующей ситуации, развитию стресс-ассоциированных реакций.

Было показано, что HIF1 играет роль в регуляции нейрогенеза нейронов гиппокампа у постнатального организма. Поэтому HIF1 представляет собой потенциальный диагностический маркер выраженности нарушения когнитивных функций и возможную терапевтическую мишень для коррекции поведенческих нарушений при различных психопатологиях, включая модуляцию нейрогенеза [6]. Стресс – важнейший фактор, меняющий активность головного мозга и нервной системы, связанный с повышением уровня симпатической иннервации, выбросом катехоламинов – это всё способствует развитию тканевой гипоксии.

Исследования системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН) выявили, что мозг регулирует выработку кортизола посредством высвобождения адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом. Как недостаточная, так и чрезмерная активация системы ГГН связана с агрессивным поведением. Кортизол, в свою очередь, подавляет активность системы посредством механизма отрицательной обратной связи. Кроме того, кортизол оказывает влияние на различные аспекты поведения, включая проявления тревоги и дистресса, и снижает синтез тестостерона [17]. Такая картина наблюдается при ряде психопатологических состояний, таких как ПТСР и стресс-ассоциированные расстройства.

Связь между АКТГ и HIF1 проявляется в обнаружении HIF1 в клетках аденомы гипофиза. HIF1 выступает в роли ключевого транскрипционного регулятора, координирующего адаптацию клеток к гипоксическим условиям при прогрессировании аденомы гипофиза [14]. Он способствует подавлению апоптоза и участвует в ингибировании глюкокортикоидного рецептора под действием дексаметазона в гипоксических клетках линии AtT-20. HIF1 играет значительную роль в патогенезе патологии системы ГГН, ассоциированных с АКТГ, и вовлечен в регуляцию нейрометаболических и гипоксических адаптационных реакций.

Данные свидетельствуют о том, что воздействие жизнеугрожающего фактора запускает ответную системную реакцию, приводящую к дисбалансу и нарушению нейроэндокринной регуляции и адаптации к действию раздражителя, что приводит в конечном итоге либо к компенсации стресс-ассоциированного состояния, либо – к развитию патологии. Полученные нами результаты позволяют предположить, что нейропротективные механизмы, связанные с воздействием критических факторов, индуцируют экспрессию HIF1 в крови и головном мозге по мере прогрессирования психопатологии. Данное исследование поставило вопросы, почему в периферической крови наблюдается реакция исследуемого маркера на витальный стресс, а в миндалине и коре головного мозга – локация, где разыгрывается вся эмоциональная картина стрессогенной ситуации – изменения не отразились. Возникает предположение, что либо ЦНС является более защищённой системой от витального стресса, либо нейрогенные механизмы компенсации и адаптации головного мозга не задействуются в данном типе стрессирования. При этом другие виды негипоксического стресса вовлекают эти отделы головного мозга в реактивный процесс [5].

Динамика концентрации HIF1 в периферической крови, особенно в начальный период адаптации (3 сутки), может быть интерпретирована как значимый молекулярный маркер адаптации к воздействию жизнеугрожающего фактора. Однако, интерпретация полученных данных требует более углубленного и комплексного исследования. Это связано с тем, что HIF1 регулирует не только положительные с точки зрения клинической практики процессы, но также может запускать отдаленные негативные последствия, такие как неопластические процессы и апоптоз.

Стресс является основным проводником и стимулятором развития гипоксического состояния, возникающего в ответ на дисметаболические изменения головного мозга, которые на ранних этапах не заметны и не диагностируются в рутинной клинической практике. Типичные проявления скрытого стрессоподобного состояния проявляются в виде плохого сна, нарушения аппетита и пищевого поведения, снижения физической активности, меняется митогенез, энергетическое обеспечение.

В связи с этим, важно изучить долгосрочные последствия изменения концентрации HIF1 для дифференциальной диагностики адаптивных и патологических процессов. Важным моментом является то, что HIF1 представляет собой системный механизм, который тонко реагирует как на острые, так и на хронические состояния, что подчеркивает вовлеченность именно системных механизмов в эти процессы.

Для окончательного подтверждения возможности использования HIF1 α в качестве лабораторного маркера тяжелых стресс-ассоциированных расстройств и ПТСР требуется проведение дополнительных исследований. Важно определить продолжительность сохранения стабильных

изменений уровня этого маркера и его сопоставимость с другими лабораторными маркерами, имеющими потенциал применения в качестве диагностики хронического стресса. Необходимо изучить долгосрочную стабильность и воспроизводимость выявленных изменений, а также провести аналогичные исследования на других экспериментальных моделях и в различных условиях, чтобы обеспечить универсальность и значимость использования HIF1 α в клинической практике. Комплексный подход к этим вопросам позволит утвердить HIF1 α как важный диагностический инструмент в оценке стресс-ассоциированных расстройств и ПТСР и повысить точность и надёжность диагностики подобных состояний.

Дальнейшие исследования позволят разработать новые терапевтические подходы к диагностике и фармакологической коррекции тяжелых стресс-ассоциированных расстройств и посттравматического стрессового расстройства.

Заключение

Стресс является важнейшим элементом внешнего воздействия на человека и животных, приводящим к развитию эндогенной гипоксии. HIF1 α является возможным биологическим маркером гипоксического воздействия и обладает потенциалом отражать степень стрессорного воздействия. Циркуляция HIF1 α на фоне стрессового состояния в кровеносной системе не позволяет однозначно судить о степени воздействия этого биомаркера как повреждающего агента на ЦНС животных.

Литература (references)

1. Васильева А.В. Посттравматическое стрессовое расстройство – от травматического невроза к МКБ-11: особенности диагностики и подбора терапии. Медицинский совет. – 2023. – N17. – С. 94-108 [Vasil'eva A.V. *Meditsinskii sovet*. Meditsinskiy council. – 2023. – N17. – P. 94-108. (in Russian)]
2. Доровских И.В., Заковряшин А.С., Павлова Т.А. Посттравматическое стрессовое расстройство при боевых травмах: патогенез, клиника и прогноз // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 3. – С. 25–31. [Dorovskikh I.V., Zakovryashin A.S., Pavlova T.A. *Post-traumatic stress disorder in combat injuries: pathogenesis, clinic and prognosis*. Current Therapy of Mental Disorders. – 2022. – N3. – P. 25-31. (in Russian)]
3. Жукова А.Г., Казицкая А.С., Сазонтова Т.Г., Михайлова Н.Н. Гипоксией индуцируемый фактор (HIF): структура, функции и генетический полиморфизм // Гигиена и санитария. – 2019. – N98. – P. 723-728. [Zhukova A.G., Kazitskaya A.S., Sazontova T.G., Mikhailova N.N. *Gigiena i Sanitaria*. Hygiene and Sanitation. – 2019. – N98. – P. 723-728. (in Russian)]
4. Идрисов К.А. Эпидемиологическое исследование распространенности посттравматических стрессовых расстройств среди взрослого населения Чеченской Республики на разных этапах военной ситуации // Российский психиатрический журнал. – 2009. – №1. – С. 57-64. [Idrisov K.A. *Russkiy zhurnal psikiatrii*. Russian Journal of Psychiatry. – 2009. – N1. – P. 57-64. (in Russian)]
5. Любимов, А. В. Участие HIF-1 в механизмах нейроадаптации к острому стрессогенному воздействию / А.В. Любимов, П.П. Хохлов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 183-188. [Lyubimov A.V., Khokhlov P.P. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2019. – N2. – P. 31-42. (in Russian)]
6. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Иванцова Е.Н., Воробьева В.В. Митохондриальные дисфункции и антигипоксанты // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17. – №4. – С. 31-42. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Ivantsova E.N., Vorobieva V.V. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. – 2019. – N4. – P. 31-42. (in Russian)]
7. Трегуб П. П., Куликов В. П., Малиновская Н. А., Кузовков Д. А., Ковзелев П. Д. HIF-1 – альтернативные сигнальные механизмы активации и формирования толерантности к гипоксии/ишемии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т.63., №4. – С. 115-122. [Tregub P.P., Kulikov V.P., Malinovskaya N.A., Kuzovkov D.A., Kovzelev P.D. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. Pathological Physiology and Experimental Therapy. – 2019. – V.63,N4. – P. 115-122. (in Russian)]
8. Феньвеш Т.А., Забелина Е.Ю., Костяева Е.А. Исследование стигматизации людей с психическими заболеваниями среди молодежи // Социодинамика. – 2023. – N3. [Fenvesh T.A., Zabelina E.Yu., Kostyaeva E.A. *Sotsiodinamika*. Sociodynamics. – 2023. – N3. – P. 9-21. (in Russian)]
9. Чинарев В.А., Малинина Е.В. Первый психотический эпизод: клинико-диагностические аспекты и терапевтические подходы // Доктор.Ру. – 2024. – N23. – С. 102-112 [Chinarev V.A., Malinina E.V. *Doctor.Ru*. Doctor.Ru. – 2024. – N23. – P. 102-112. (in Russian)]

10. Cimmino F., Avitabile M., Lasorsa V. HIF1 transcription activity: HIF1A driven response in normoxia and in hypoxia. *BMC Med Genet.* – 2019. – N20. – P. 37.
11. Ehler U., Straub R. Physiological and emotional response to psychological stressors in psychiatric and psychosomatic disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences.* – 1998. – N851. – P. 477-486.
12. Renneberg B., Rosenbach C. “There is not much help for mothers like me”: Parenting Skills for Mothers with Borderline Personality Disorder – a newly developed group training program. *Borderline Personality Disorder and Emotion Dysregulation.* – 2016. – N1. – P. 16.
13. Semenza G.L., Nejfelt M.K., Chi S.M., Antonarakis S.E. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 1991. – N88. – P. 5680-5684.
14. Vidal S., Horvath E., Kovacs K. et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF1alpha) in pituitary tumours. *Histology Histopathology.* – 2003. – N18. – P. 679-86.
15. Wang G.L., Semenza G.L. General involvement of hypoxia inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 1993. – N90. – P. 4304-4308.
16. Williams L., Coman J., Stetz P. et al. Identifying response and predictive biomarkers for Transcranial magnetic stimulation outcomes: protocol and rationale for a mechanistic study of functional neuroimaging and behavioral biomarkers in veterans with Pharmacoresistant depression. *BMC Psychiatry.* – 2021. – N21. – P. 35.
17. Zhang C., Qiang Q., Jiang Y. Effects of hypoxia inducible factor-1 α on apoptotic inhibition and glucocorticoid receptor downregulation by dexamethasone in AtT-20 cells. *BMC Endocrine Disorders.* – 2015. – N15. – P. 24.

Информация об авторах

Любимов Андрей Владимирович – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: lyubimov_av@mail.ru

Ефимов Семён Валерьевич – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: sve03helper@rambler.ru

Тарактеев Антон Сергеевич – ассистент кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: Anton.Tarakhteev@mail.ru

Быкова Диана Дмитриевна – ассистент кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: didish2020@mail.ru

Трандина Александра Евгеньевна – врач клинической лабораторной диагностики научно-исследовательской лаборатории тканевой инженерии научно-исследовательского отдела медико-биологических исследований Научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: sasha-trandina@rambler.ru

Погожая Елена Андреевна – старший врач-специалист медицинского отдела (диагностики и диспансеризации) медицинского центра преморбидных и неотложных состояний ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» МО РФ. E-mail: epogozhaya16@yandex.ru

Асямов Константин Валерьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры Санкт-Петербургского медико-социального института E-mail: asyamovkonstantin@mail.com

Черкашин Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова E-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru

Источник финансирования: научное исследование проведено при поддержке программы «ПРИОРИТЕТ 2030».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.04.2025

Принята к печати 25.09.2025