

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.<sup>1,3</sup>, Ефимов С.В.<sup>1</sup>, Тарахтеев А.С.<sup>1</sup>, Быкова Д.Д.<sup>1</sup>, Трандина А.Е.<sup>1</sup>,  
Погожая Е.А.<sup>2</sup>, Асямов К.В.<sup>4</sup>, Черкашин Д.В.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6<sup>2</sup>Медицинского центра преморбидных и неотложных состояний Центрального военного клинического госпиталя им. П.В. Мандрыка, Россия, 119002, Москва, пер. Серебряный, 4<sup>3</sup>Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12<sup>4</sup>Санкт-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 острая 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, миндалине 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 миндалине 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.<sup>1,3</sup>, Efimov A.V.<sup>1</sup>, Tarakhteev A.S.<sup>1</sup>, Bykova D.D.<sup>1</sup>, Trandin A.E.<sup>1</sup>,  
Pogozhaya E.A.<sup>2</sup> Asyamov K.V.<sup>4</sup>, Cherkashin D.V.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Military Medical Academy, 6, Acad. Lebedeva St., 194044, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>Medical Center for Premorbid and Emergency Conditions of the P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital, 4, lane Serebryany, 119002, Moscow, Russia<sup>3</sup>Institute of Experimental Medicine, 12, Acad. Pavlov St., 197376, St. Petersburg, Russia<sup>4</sup>St. Petersburg Medical and Social Institute, 72A, Kondratyevsky Prospekt, 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 $\alpha$  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 $\alpha$  in the blood of rats 3 days after modeling in comparison with the level of HIF1 $\alpha$  in the control group. When examining the level of HIF1 $\alpha$  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 $\alpha$  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 избегать 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 geopolитическую 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 психогенезиях, 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 клинико-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-индуцированный 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  $\beta$ -субединицу и одну  $\alpha$ -субединицу, активность которой зависит от уровня кислорода в окружающей среде. Молекулярная масса  $\alpha$ -субединицы составляет 120-130 кДа;  $\beta$  субединицы – 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  $\alpha$ - и  $\beta$ -субединиц, авторы часто акцентируют внимание именно на  $\alpha$ -субединице, 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 $\alpha$ , существуют альтернативные (неканонические) механизмы его регулирования. Эти механизмы охватывают практически все этапы активности HIF1 и его  $\alpha$ -субъединицы: экспрессия, синтез, трансактивация, накопление и деградация. Например, синтез HIF1 $\alpha$  может осуществляться независимо от уровня кислорода посредством каскадов сигнальных реакций, регулируемых системами MAPK (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  $\alpha$ , 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  $22\pm2^{\circ}\text{C}$ , 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 острая стресс-ассоциированная реакция на угрожающий жизни стимул. Вторая группа – исследовалась острые стресс-ассоциированные реакции 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 $\alpha$  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 $\alpha$  (Cloud-Clone Corp., Хьюстон, США) в соответствии с протоколом фирмы изготовителя. Детекция антигена осуществлялась на спектрофотометре на длине волн 450 нм. До момента определения образцы сохраняли при  $-20^{\circ}\text{C}$ .

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 Краскалла-Уоллиса для несвязанных выборок.

## Результаты исследования

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

Таблица 1. Показатели HIF1 $\alpha$  в генеральной совокупности в крови, миндалине и коре головного мозга крыс, Me [Q1÷Q3]

Ткань	Уровень HIF1 $\alpha$	$\sigma$
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: Me – медиана,  $\sigma$  – стандартное отклонение, Q1 – 25й процентиль, Q3 – 75й процентиль, AMG – миндалина головного мозга, PFC – кора головного мозга

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

Таблица 2. Показатели HIF1 $\alpha$  в миндалины головного мозга крыс относительно времени, Me [Q1÷Q3]

Группа	Me [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: Me – медиана, sd – стандартное отклонение, Q1 – 25-й процентиль, Q3 – 75-й процентиль

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

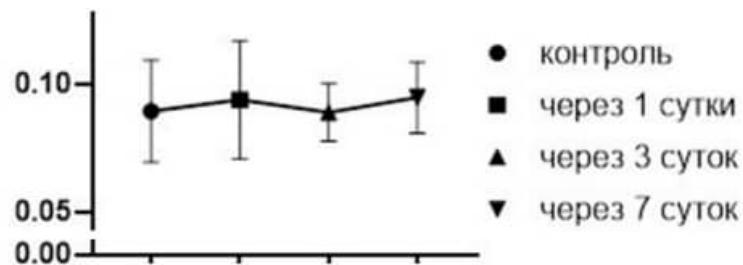


Рис. 1. Динамика HIF1 $\alpha$  в миндалине головного мозга крыс различных групп

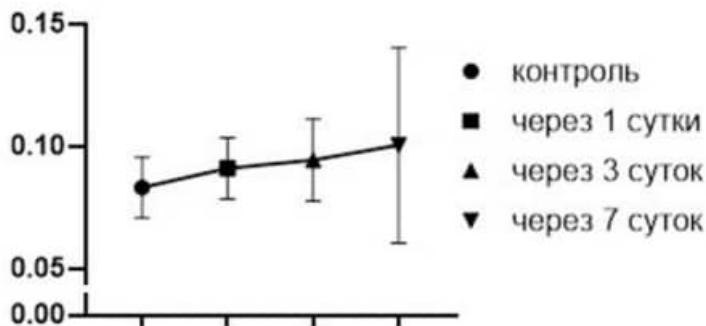
Анализируя уровень HIF1 $\alpha$  в коре головного мозга (Me – 0,08708, n – 23,  $\sigma$  – 0,02154), статистически значимых различий не выявлено ( $p=0,689$ ). Показатели HIF1 $\alpha$  в коре головного мозга крыс относительно времени приведены в табл. 3.

Таблица 3. Показатели HIF1 $\alpha$  в коре головного мозга крыс относительно времени, Me [Q1÷Q3]

Группа	Me [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: Me – медиана, sd – стандартное отклонение, Q1 – 25-й процентиль, Q3 – 75-й процентиль

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

Рис. 2. Динамика HIF1 $\alpha$  в префронтальной коре головного мозга крыс различных групп

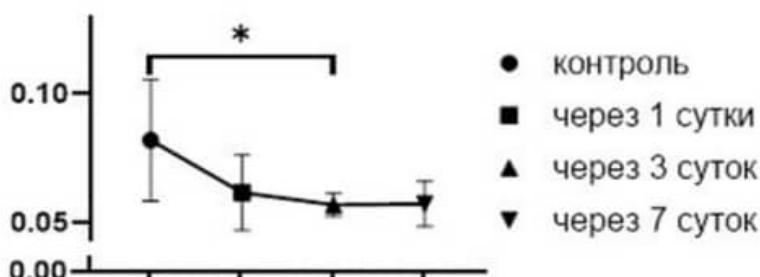
При исследовании уровня HIF1  $\alpha$  в крови (Ме – 0,05867,  $n$  – 36,  $\sigma$  – 0,01577) выявлены статистически значимые различия ( $p=0,043$ ), в частности значимое снижение уровня HIF1 во второй группе (через 3 суток) по сравнению с показателями контрольной группы. Показатели HIF1 $\alpha$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

Таблица 4. Показатели HIF1 $\alpha$  в крови крыс относительно времени, Ме [Q1÷ Q3]

Группа	Ме [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: Ме – медиана, sd – стандартное отклонение, Q1 – 25-й процентиль, Q3 – 75-й процентиль.

На рис. 3 представлена диаграмма динамики HIF1 $\alpha$  в крови крыс различных групп.

Рис. 3. Динамика HIF1 $\alpha$  в крови крыс различных групп

Анализ полученных статистических данных свидетельствует о том, что после воздействия ситуации «смертельной угрозы жизни» уровень HIF1 $\alpha$  в крови крыс в динамике постепенно снижается, со статистически значимым снижением через 3 суток. Исходя из достоверных сведений о стимулировании синтеза HIF1 $\alpha$  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 HIF1 $\alpha$  в крови является новыми неожиданными данными. Полученный результат свидетельствует о том, что изучаемый биологический маркер в экспериментальных условиях демонстрирует определённую роль в нейрогенной и

## Обсуждение результатов исследования

Анализ полученных статистических данных свидетельствует о том, что после воздействия ситуации «смертельной угрозы жизни» уровень HIF1 $\alpha$  в крови крыс в динамике постепенно снижается, со статистически значимым снижением через 3 суток. Исходя из достоверных сведений о стимулировании синтеза HIF1 $\alpha$  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 HIF1 $\alpha$  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, развитии 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 адренокортикопротного 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 $\alpha$  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 воспроизведимость выявленных изменений, а также провести аналогичные исследования на других экспериментальных моделях и в различных условиях, чтобы обеспечить универсальность и значимость использования HIF1 $\alpha$  в клинической практике. Комплексный подход к этим вопросам позволит утвердить HIF1 $\alpha$  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 $\alpha$  является возможным биологическим маркером гипоксического воздействия и обладает потенциалом отражать степень стрессорного воздействия. Циркуляция HIF1 $\alpha$  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. Meditsinskii council. – 2023. – N17. – P. 94-108. (in Russian)]
2. Доровских И.В., Закоряшин 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., Zakovskyashin 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. – Р. 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 psichiatrii. 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. Феньш 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. Ehlert 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 $\alpha$  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

*Тарахтеев 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