

УДК 612.1/.8

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2024.3.4 EDN: EMICHС

**ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СТРЕССА****© 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>**<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, 6<sup>2</sup>Медицинского центр 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*Резюме*

**Цель.** Изучить механизмы адаптации на основе гипоксия-индуцируемого фактора 1 альфа (HIF1 $\alpha$ ) в контексте хронического болевого стресса.

**Методика.** Использована методика «Формалинового» теста на крысах самцах Vistar, как модель стресс-индуцированных механизмов адаптации к болевому раздражению. 2,5% раствор формалина вводили в дорсальную поверхность стопы задней конечности в дозе 50 мкл. с оценкой динамики исследуемых показателей через 1 ч., 24 ч. и 72 ч. после введения раствора.

**Результаты.** Сравнение уровня HIF1 $\alpha$  в крови, миндалине и коре головного мозга до введения формалина, через 1 ч. после введения, через 24 ч. и через 72 ч. при помощи двухфакторного рангового дисперсионного анализа показало статистически значимое увеличение уровня HIF1 $\alpha$  через 72 ч. после введения формалина в сравнении с уровнем HIF1 $\alpha$  контрольной группы и через 1 ч. после введения. При исследовании уровня HIF1 $\alpha$  в крови статистически значимых различий не выявлено.

**Заключение.** Обнаруженная связь между HIF1 $\alpha$  и хроническим болевым стрессом делает его потенциально важным диагностическим маркером и немаловажной терапевтической мишенью болевых патологий. Дальнейшие исследования позволят открыть новые направления терапевтических стратегий для обнаружения и коррекции хронического болевого стресса.

*Ключевые слова:* болевой стресс, гипоксия-индуцируемый фактора 1 альфа, адаптация

## POTENTIAL MARKER OF CHRONIC PAIN STRESS

Lyubimov A.V.<sup>1,3</sup>, Efimov A.V.<sup>1</sup>, Tarakhcheev A.S.<sup>1</sup>, Bykova D.D.<sup>1</sup>, Trandina A.E.<sup>1</sup>, Pogozhaya E.A.<sup>2</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*Abstract*

**Objective.** Study of adaptation mechanisms based on hypoxia-inducible factor 1 alpha (HIF1 $\alpha$ ) in the context of chronic pain stress.

**Methods.** The “Formalin” test technique was used on male Wistar rats as a model of stress-induced mechanisms of adaptation to painful stimulation. A 2,5% formalin solution was injected into the dorsal surface of the foot of the rat hind limb in a dose of 50  $\mu$ l. with the assessment of the dynamics of indicators 1 hour, 24 hours and 72 hours after administration of the solution.

**Results.** Comparison of HIF1 $\alpha$  levels in the blood, amygdala and cerebral cortex before formalin administration, 1 hour after administration, 24 hours, and 72 hours using two-factor rank analysis of variance showed a statistically significant increase in the level of HIF1 $\alpha$  72 hours after formalin

administration in comparison with the level of HIF1 $\alpha$  in the control group and 1 hour after administration. When examining the level of HIF1 $\alpha$  in the blood, no statistically significant differences were revealed.

**Conclusion.** The discovered association between HIF1 $\alpha$  and chronic pain stress makes it a potentially important diagnostic marker and an important therapeutic target for pain pathologies. Further research will open up new directions for therapeutic strategies to detect and correct chronic pain stress.

*Keywords:* pain stress, hypoxia-inducible factor 1 alpha, adaptation

## Введение

Стресс-индуцированные нарушения представляют собой серьёзную медико-социальную проблему современности. По данным ВОЗ [14], распространённость психосоматических и психических расстройств, ассоциированных с дезадаптацией к стрессу, неуклонно растёт во всем мире.

Хронический стресс запускает комплексные нейроэндокринные и иммунные сдвиги, которые со временем приводят к развитию целого каскада патологических изменений. Гиперактивация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с повышением глюкокортикоидов, катехоламинов, а также изменение баланса между стресс-реализующими и стресс-лимитирующими системами (симпатической и парасимпатической системами соответственно) нарушают гомеостатические процессы [1]. Это сопровождается снижением функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, что в конечном счёте способствует развитию воспаления, нарушению барьерных функций, метаболическим и трофическим сдвигам [12].

Подобная дисрегуляция стрессовых систем лежит в основе коморбидности широкого спектра заболеваний: от хронических болевых синдромов и функциональных расстройств до сердечно-сосудистой патологии [20], сахарного диабета [17] и даже онкологических процессов [18]. Стресс-индуцированные расстройства широко распространённый феномен, представленный в иммунологии (как один из факторов повышенного риска при развитии инфекционных заболеваний) [11], в кардиологии и ангионеврологии (нарушение ритма и проводимости, гиперкоагуляция, как один из эволюционных механизмов адаптации организма к острой кровопотере, ускорение развития атеросклероза, артериальной гипертензии) [2], мануальной медицине (мышечное напряжение, сопровождающееся головной болью, болью в шее, в частности посредством повышения тонуса трапецевидной мышцы, болей в спине) [8], пульмонологии (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких) [3], гастроэнтерологии (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, синдром раздражённого кишечника, колит) [13], дерматологии (атопический дерматит, псориаз, акне) [4].

В ответ на кратковременное действие стрессирующего фактора активируются одновременно симпатическая и парасимпатическая нервная системы в реципрокных отношениях (симпатовагальный баланс), однако хроническое воздействие раздражающего фактора приводит к дисбалансу, нарушается нейроэндокринная регуляция и адаптация, развивается стресс-индуцированная патология [6]. Изучение биомаркеров стрессовой адаптации имеет огромное значение для понимания её патогенетических механизмов, разработки новых диагностических подходов и персонализированных стратегий коррекции стресс-индуцированных состояний.

В качестве таких маркеров выступают показатели нейроэндокринной (грелин, кортизол, адренокортикотропный гормон, катехоламины) и иммунной (лимфоциты, НК-клетки, провоспалительные цитокины) систем [5]. Их динамические изменения под влиянием острого или хронического стресса позволяют объективно оценить адаптационные резервы организма и степень напряжённости стрессовых систем.

В ряде случаев в роли стресс-индуцирующего фактора выступает боль. Функционально (особенно в острых формах) она становится сигналом и элементом защиты, информируя организм о потенциальной угрозе повреждения и запуская серию физиологических и поведенческих актов, необходимых для предотвращения или уменьшения деструкции, предотвращения её повторного появления и активации репарационных процессов. Ноцицепция представляет собой механизм трансформации воздействия вредного стимула посредством болевого раздражения в сознательное переживание. Значительную роль в активации ноцицептивных нейронов играют субстанция Р, нейрокинин А и кокальцигенин. Также важное значение в механизмах стимуляции ноцицептивных нервных клеток придаётся оксиду азота (NO) – внесинаптическому медиатору, способному свободно перемещаться через клеточную мембрану [9]. Защитные эффекты NO

связаны с способностью к дилатации сосудов внутренних органов, усилению процессов микроциркуляции, активации ферментов антиоксидантной системы, а также стимуляции образования гипоксия индуцируемого фактора 1 (HIF-1) [7].

HIF1 представляет собой антигипоксический димерный белок, координирующий процессы пролиферации, дифференцировки и клеточной выживаемости путём регулирования ангиогенеза, эритропоэза, гликолиза, а также тонуса сосудов [10]. Исследование на крысах в условиях нормобарической гипоксии показали, что в головном мозге животных повышается регуляция экспрессии мРНК фактора роста эндотелия сосудов VEGF (регуляция ангиогенеза и тонуса сосудов) и адреномедуллина (стимуляция нейропротективных процессов), которые являются непосредственными генами-мишенями HIF1 [16]. Исходя из этого, можно сделать вывод, что фактор играет важную роль в формировании адаптации мозга не только к гипоксии-ишемии, как считалось ранее, но и к стрессу.

В качестве одной из методик регистрации ноцицептивной стресс-реакции грызунов на умеренную, непрерывную боль, вызванную повреждением тканей можно использовать «Формалиновый» тест [19]. Считается, что тест обеспечивает более эффективную модель клинической боли, чем тесты с фазными механическими или температурными раздражителями [15], что позволяет исследовать стресс-реакцию не только в острейшей и острый периоды, но и при хронизации процесса.

Цель исследования – изучить показатели динамики экспрессии HIF1 $\alpha$  у крыс Вистар в течение определенного времени (1 час, 24 часа, 72 часа) после воздействия болевого стимула в модели «формалинового» теста. Выбор исследуемой ткани (кровь, кора головного мозга – PFC), миндалина (AMG) был обусловлен различными причинами: кровь – как наиболее удобный биоматериал, используемый в стандартной клинической лабораторной практике, PFC – ткань, наиболее остро реагирующая на гипоксию, а AMG – наиболее остро реагирующая на стресс область головного мозга, играющая ключевую роль в формировании отрицательных эмоций: страх и тревога.

## Методика

Исследование проводилось на крысах Вистар в возрасте 8–9 мес. массой 250–300 г. Животные содержались в пластиковых клетках при температуре воздуха 22 $\pm$ 2 $^{\circ}$ 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 к болевому раздражению воспроизводили с использованием «Формалинового» теста. Подопытные животные были разделены на 4 группы (по 6 крыс в каждой): первые три группы были подвержены острой воспалительной реакции, вызываемой введением 2,5% раствором формалина в дорсальную поверхность стопы задней конечности в дозе 50 мкл, а четвертая группа – контрольная, которая не подвергалась болевому воздействию.

Определение уровня HIF1 $\alpha$  проводили методом ИФА на образцах прозрачной фракции крови, миндалине и коре головного мозга крыс (центрифугирование 8.000/об/мин), полученных при декапитации крыс у первой группы через 1 час после воздействия (моделирование фульминантного периода стресса), второй – через 1 день (моделирование острого периода стресса), а у третьей – через 3 дня (моделирование хронического периода стресса).

ИФА выполнялся сэндвич-методом с использованием тест-систем ELISA Kit for HIF-1 $\alpha$  (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 $^{\circ}$ 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 ( $p = 0,200$ ) и Колмогорова–Смирнова ( $p = 0,730$ ) проверяемое распределение показателя HIF1 в коре головного мозга соответствует нормальному, а в миндалине 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 – до стрессирования (контрольная группа), во второй группе – через 1 час после стрессирования, в третьей – через 1 сутки после стрессирования, в четвертой – через 3 суток после стрессирования. Статистический анализ проводился при помощи однофакторного дисперсионного анализа Краскала-Уоллиса для несвязанных выборок.

### Результаты исследования

Сравнение уровня HIF1 в миндалине головного мозга ( $Me = 0,09497$ ,  $n = 23$ ,  $\sigma = 0,02253$ ) выявило статистически значимое различие между группами ( $p=0,019$ ), в частности, значимое увеличение уровня HIF1α через 3 суток после введения формалина в сравнении с уровнем HIF1α в первой группы (через 1 час после введения).

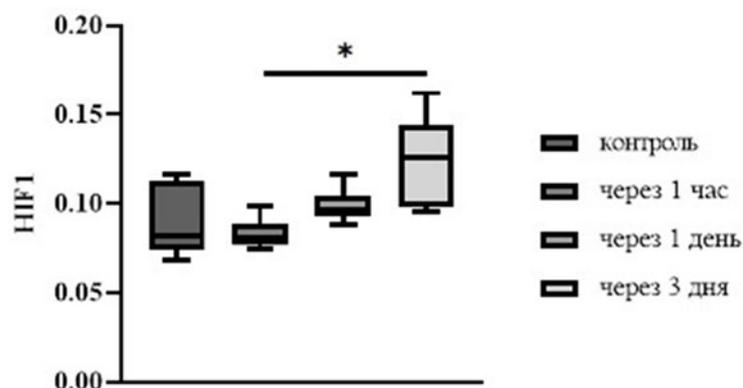


Рис. 1. Сравнение уровня HIF1α в миндалине головного мозга (AMG)

Анализируя уровень HIF1α в коре головного мозга до введения формалина ( $Me = 0,08671$ ,  $n = 24$ ,  $\sigma = 0,01357$ ) также выявлено статистически значимое различие между группами ( $p=0,039$ ). В частности, значимое снижение уровня HIF1 через 1 час после введения формалина в сравнении с уровнем HIF1 через 3 суток после введения.

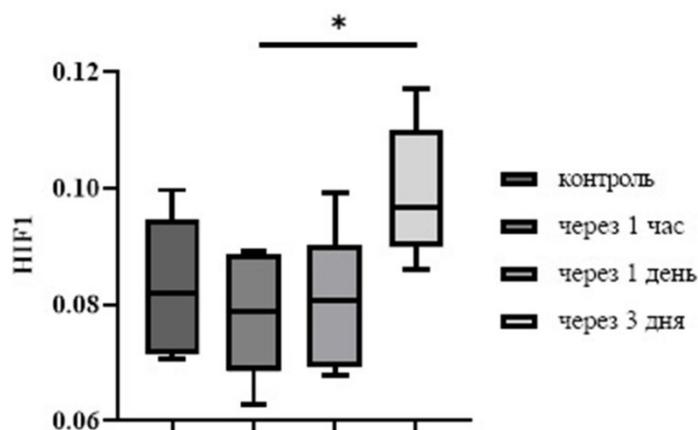


Рис. 2. Сравнение уровня HIF1α в коре головного мозга (PFC)

При исследовании уровня HIF1α в крови ( $Me = 0,07078$ ,  $n = 24$ ,  $\sigma = 0,02360$ ) статистически значимых различий не выявлено ( $p=0,423$ ).

Анализ полученных статистических данных свидетельствует о том, что после воздействия формалином уровень HIF1α в коре и миндалине головного мозга крыс после стрессирования падает, а затем постепенно возрастает, при этом статистически значимые изменения отмечаются на 3 день после болевого стрессирования.

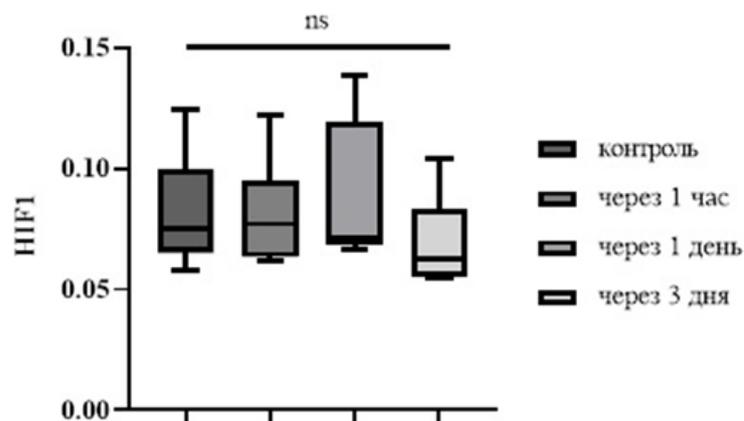


Рис. 3. Сравнение уровня HIF1α в крови

### Обсуждение результатов исследования

На основании полученных нами результатов, было выявлено, что различные отделы головного мозга реагируют на стресс одинаково. Через трое суток после болевого стрессирования и в коре, и в миндалине головного мозга крыс появляются статистически значимые изменения уровня HIF1α, но в краткосрочном периоде таких изменений не наблюдается. Наиболее яркие результаты были получены при анализе уровня HIF1α в коре головного мозга: статистически значимые изменения уровня HIF1α выявлены во всех трёх экспериментальных группах.

При графическом анализе изменений HIF1α в коре и миндалине головного мозга выявлена прямая корреляция в течение всего исследования. Это может указывать на синхронность реакций и скоординированность активации ответа на стрессовое воздействие в обеих областях головного мозга, а также на схожесть механизмов адаптации и компенсации гипоксии и боли.

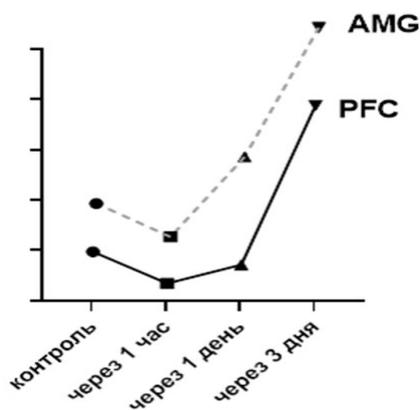


Рис. 4. Сравнение динамика HIF1α в отделах головного мозга (графический анализ)

Статистически значимые изменения в крови в течение всего периода исследования полностью отсутствовали. Учитывая известные данные о стимуляции синтеза HIF1α в ответ на снижение концентрации кислорода в дыхательной среде отсутствие изменений концентрации HIF1α в крови было теоретически ожидаемо. Однако, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что изучаемый биологический маркер в экспериментальных условиях демонстрирует определённую роль в нейрогенной адаптации к хроническому болевому стрессу.

По результатам многочисленных исследований стало ясно, что HIF1 непосредственно регулирует экспрессию более 1 тыс. генов человека, участвующих в компенсации негативного воздействия гипоксии. При хроническом болевом стрессе HIF1 также участвует в регуляции клеточных ответов на воздействие, включая активацию противовоспалительных и анальгезирующих путей. В обоих случаях HIF1 помогает клеткам адаптироваться к неблагоприятным условиям, что делает его потенциальным маркером диагностики как для гипоксических состояний, так и маркером хронического болевого стресса.

Для окончательного подтверждения возможности использования HIF1 $\alpha$  в качестве надёжного индикатора хронического болевого стресса 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 $\alpha$  в клинической практике. Комплексный подход к этим вопросам позволит утвердить HIF1 $\alpha$  как важный диагностический инструмент в оценке хронического болевого стресса и повысить точность и надёжность диагностики подобных состояний.

При дальнейшем подтверждении диагностической эффективности HIF1 $\alpha$ , он может быть использован в клинической практике для мониторинга хронического болевого стресса у людей или животных, а также в качестве мишени для фармакологической профилактики и коррекции адаптации и компенсации хронической гипоксии и хронического болевого стресса.

### Литература (references)

1. Арсаханова Г.А. Формирование противодействия от организма человека на стресс // Международный журнал прикладных наук и технологий «Integral». – 2020. – №5. – С. 307-315. [Arsakhanova G.A. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh nauk i tehnologij «Integral»*. International Journal of Applied Sciences and Technologies "Integral". – 2020. – N5. – P. 307-315. (in Russian)]
2. Акимов А.М., Новоселов А.В., Лебедев Е.В., Каюмова М.М. Некоторые факторы хронического социального стресса, сопутствующие развитию сердечно-сосудистых заболеваний // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2023. – № 11. – С. 45-53. [Akimov A.M., Novoselov A.V., Lebedev E.V., Kayumova M.M. *Mezhdunarodnyj zhurnal serdca i sosudistyh zabolevanij*. International Journal of Heart and Vascular Diseases. – 2023. – N11. – P. 45-53 (in Russian)]
3. Афанасьева Е.Ю., Наумов Д.Е. Механический стресс как фактор ремоделирования дыхательных путей при хронических респираторных заболеваниях, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2020. — № 75. — С. 104-114. [Afanasyeva E.Yu., Naumov D.E. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhanija*. Bulletin of Physiology and pathology of respiration. – 2020. – N75. – P. 104-114. (in Russian)]
4. Божко С.А., Шерина Т.Ф., Гуртовенко И.Ю. Нелекарственная коррекция кожных заболеваний стрессорного генеза // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 01.12.2014. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4988.pdf> [Bozhko S.A., Sherina T.F., Gurtovenko I.Y. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. Bulletin of new medical technologies. 01.12.2014. URL:<http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4988.pdf> (in Russian)]
5. Гуцол Л.О., Гузовская Е.В., Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Стресс (общий адаптационный синдром) // Байкальский медицинский журнал. – 2022. – №1(1). – С. 70-80. [Gutsol L.O., Guzovskaya E.V., Serebrennikova S.N., Seminsky I.J. *Bajkal'skij medicinskij zhurnal*. Baikal Medical Journal. – 2022. – N1(1). – P. 70-80. (in Russian)]
6. Есин Р.Г., Есин О.Р., Хакимова А.Р. Стресс-индуцированные расстройства // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2020. – №120(5). – С. 131-137. [Yesin R.G., Yesin O.R., Khakimova A.R. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov. – 2020. – N120(5). – P. 131-137. (in Russian)]
7. Зенков Н.К. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза // Вестник РАМН. – 2004. – № 4. – С. 30-34. [Zenkov N.K. *Vestnik RAMN*. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. – 2004. – N4. – P. 30-34. (in Russian)]
8. Корман Д.В., Юшманов И.Г. Влияние остеопатической коррекции на уровень стресса у пациенток с цервикокраниалгией // Российский остеопатический журнал. – 2020. – №4. – С. 55-63. [Korman D.V., Yushmanov I.G. *Rossijskij osteopaticheskij zhurnal*. Russian Osteopathic Journal. – 2020. – N4. — P. 55-63. (in Russian)]
9. Кукушкин М.Л. Нейрофизиология боли и обезболивания // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2011. – №2. – С. 60-65. [Kukushkin M.L. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnik*. Bol'. Sustavy`. Pozvonochnik. – 2011. – N2. – P. 60-65. (in Russian)]
10. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор (hif-1 $\alpha$ ) как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т.11, №2. – С. 8-16. [Novikov V.E., Levchenkova O.S. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i*

- lekarstvennoj terapii. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* – 2013. – V.2. – P. 8-16. (in Russian)]
11. Прохоренко И.О., Германова В.Н., Сергеев О.С. Стресс и состояние иммунной системы в норме и патологии. Краткий обзор литературы // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – №1(25). – С. 82-90. [Prokhorenko I.O., Germanova V.N., Sergeev O.S. *Vestnik medicinskogo instituta «Reaviz»: rehabilitacija, vrach i zdorov'e.* Bulletin of the medical Institute "Reaviz": rehabilitation, doctor and health. – 2017. – №1(25). – P. 82-90. (in Russian)]
  12. Токарев А.Р. Нейро-цитокиновые механизмы острого стресса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 18.06.2019. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/neyro-tsitokinovye-mehanizmy-ostrogo-stressa-obzor-literatury> [Tokarev A.R. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie.* Bulletin of new medical technologies. 18.06.2019. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/neyro-tsitokinovye-mehanizmy-ostrogo-stressa-obzor-literatury> (in Russian)]
  13. Шкляев, А. Е., Галиханова, Ю. И., Толмачев, Д. А. Влияние уровня депрессии и стресса на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта // Известия высших учебных заведений. – 2023. – №3. – С. 104-112. [Shklyayev, A. E., Galikhanov, Yu. I., Tolmachev, D. A. *Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij.* Proceedings of higher educational institutions. – 2023. – N3. – P. 104-112. (in Russian)]
  14. Creed F., Dickens Ch. Depression and physical illness: Depression in the medically ill. Cambridge University Press, 2007. – P. 3-18.
  15. Ellis A., Benson N., Machin I., Corradini L. The rat formalin test: Can it predict neuropathic pain treatments? International Conference on Methods and Techniques in Behavioral Research. – 2008. – N6. – P. 324.
  16. Leonard M.O., Godson C., Brady H.R., Taylor C.T. Potentiation of glucocorticoid activity in hypoxia through induction of the glucocorticoid receptor. *Journal of Immunology.* – 2005. – N174(4). – P. 2250-2257.
  17. Nouwen A., Lloyd C., Pouwer F. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care.* – 2009. – N32. – P. 56-57.
  18. Sun Y., Vedsted P., Fenger-Grøn M., Wu C.S., Bech B.H., Olsen J., Benros M.E., Vestergaard M. Cancer Mortality in People Treated with Antidepressants before Cancer Diagnosis: A Population Based Cohort Study. *Public Library of Science.* – 2015. – N10. – P. 34-38.
  19. Tjølsen A., Berge O.G., Hunskaar S., Rosland J.H., Hole K. The Formalin Test: An Evaluation of the Method. *Pain.* – 1992. – V.51, N1. – P. 5-17.
  20. Van der Kooy K., van Hout H., Marwijk H., Marten H., Stehouwer C., Beekman A. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* – 2007. – N22. – P. 613-626.

### 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](mailto: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](mailto:sve03helper@rambler.ru)

*Тарактеев Антон Сергеевич* – соискатель кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: [Anton.Tarakhteev@mail.ru](mailto:Anton.Tarakhteev@mail.ru)

*Быкова Диана Дмитриевна* – соискатель кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. E-mail: [didish2020@mail.ru](mailto: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](mailto: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: [epogozhayal6@yandex.ru](mailto:epogozhayal6@yandex.ru)

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.09.2024

Принята к печати 20.09.2024