

СОДЕРЖАНИЕ

Том 52, номер 2, 2021

Инсулиноподобный фактор роста 2: новые роли известной молекулы <i>О. В. Малышева, Н. Э. Ордян</i>	3
Окислительный стресс, старение и короткие пептиды <i>Б. И. Кузник, Н. С. Линькова, О. М. Ивко</i>	13
Нейромодуляция моторных функций с помощью неинвазивных церебральной и спинальной стимуляций постоянным током <i>Ю. К. Столбов, Ю. П. Герасименко</i>	21
Механизмы церебрального ангиогенеза в норме и при патологии головного мозга <i>Ю. А. Успенская, А. В. Моргун, Е. Д. Осипова, Е. А. Пожиленкова, А. Б. Салмина</i>	39
Ассоциация полиморфизма генов <i>TRH1</i> и <i>TRH2</i> с риском развития психоневрологических расстройств <i>П. В. Москалева, Н. А. Шнайдер, Д. В. Дмитренко, О. С. Шилкина, Н. Г. Незнанов, Р. Ф. Насырова</i>	51
Факторы риска и генетические предпосылки развития воспалительных заболеваний кишечника: современное состояние проблемы <i>К. А. Дворникова, Е. Ю. Быстрова, О. Н. Платонова, А. Д. Ноздрачев</i>	61
Нейроинтерфейсы на основе эндогенных ритмов организма для оптимизации функционального состояния человека и его когнитивной реабилитации <i>А. И. Федотчев, С. Б. Парин, С. А. Полевая</i>	83
Комплексные нарушения обонятельной сенсорной системы при шизофрении <i>Е. В. Бигдай, В. О. Самойлов, А. А. Синегубов</i>	93

Contents

Vol. 52, No. 2, 2021

Insulin-Like Growth Factor 2: New Roles for a Known Molecule <i>O. V. Malysheva, N. E. Ordyan</i>	3
Neuromodulation of Motor Functions Using Non-Invasive Cerebellar and Spinal DC Stimulation <i>Yu. K. Stolbkov, Yu. P. Gerasimenko</i>	13
Oxidative Stress, Aging and Short Peptides <i>B. I. Kuznik, N. S. Linkova, O. M. Ivko</i>	21
Mechanisms of Cerebral Angiogenesis in Normal Conditions and Cerebral Pathology <i>Yu. A. Uspenskaya, A. V. Morgun, E. D. Osipova, E. A. Pozhilenkov, A. B. Salmina</i>	39
Association of Polymorphism of <i>TPH1</i> and <i>TPH2</i> Genes with Risk of Psychoneurological Disorders Development <i>P. V. Moskaleva, N. A. Shnayder, D. V. Dmitrenko, O. S. Shilkina, N. G. Neznanov, R. F. Nasyrova</i>	51
Risk Factors and Genetic Prerequisites for the Development of Inflammatory Bowel Diseases: Current Status of The Problem <i>K. A. Dvornikova, E. Yu. Bystrova, O. N. Platonova, A. D. Nozdrachev</i>	61
Neurointerfaces Based on Endogenous Rhythms of the Body to Optimize the Functional State of a Person and His Cognitive Rehabilitation <i>A. I. Fedotchev, S. B. Parin, S. A. Polevaya</i>	83
Complexity of Olfactory Dysfunction in Schizophrenia <i>E. V. Bigdai, V. O. Samoilov, A. A. Sinigubov</i>	93

УДК 611.81+577.25+577.218

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА 2: НОВЫЕ РОЛИ ИЗВЕСТНОЙ МОЛЕКУЛЫ

© 2021 г. О. В. Малышева^{a, b}, Н. Э. Ордян^{a, *}

^aФедеральное государственное бюджетное учреждение науки “Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,
г. Санкт-Петербург, 199034 Россия

^bФедеральное государственное бюджетное научное учреждение “Институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта”,
г. Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: neo@infran.ru

Поступила в редакцию 19.11.2020 г.

После доработки 24.11.2020 г.

Принята к публикации 01.12.2020 г.

Традиционно инсулиноподобный фактор роста 2 (ИФР2) рассматривается как основной фактор роста, действующий в организме плода во время беременности. Последние исследования указывают на значимую роль ИФР2 и во взрослом организме. Показано, что ген *Igf2* на высоком уровне экспрессируется в центральной нервной системе, где играет важную роль, в частности, опосредуя процесс консолидации гиппокамп-зависимой памяти посредством взаимодействия с М6Ф/ИФР2 рецептором. В обзоре рассмотрено место ИФР2 в суперсемействе инсулина, особенности его экспрессии как импринтированного гена, рецепторный аппарат и участие в эмбриональном развитии, а также функции ИФР2 во взрослом организме. Особое место в обзоре отведено роли ИФР2 в патогенезе психических и неврологических заболеваний, характеризующихся нарушением памяти, таких как шизофрения, депрессия, болезнь Альцгеймера и посттравматическое стрессовое расстройство. Несмотря на то, что проблема участия ИФР2 в патогенезе указанных заболеваний окончательно не решена, дальнейшие исследования в этой области позволят разработать новые подходы к терапии и диагностике этих социально значимых нозологий.

Ключевые слова: инсулиноподобный фактор роста 2, ген *Igf2*, рецептор М6Ф/ИФР2, центральная нервная система, память

DOI: 10.31857/S0301179821020065

ВВЕДЕНИЕ

С момента своего открытия в 1978 году инсулиноподобный фактор роста 2 (ИФР2) стал известен, прежде всего, как основной фактор, определяющий рост плода во время беременности; также у млекопитающих он играет важнейшую роль в контроле роста плаценты и фетоплацентарном транспорте [16, 70]. К настоящему моменту накоплено большое количество новой информации о прочих биологических эффектах ИФР2. Значительное число работ посвящено роли данного белка в развитии злокачественных новообразований. Митогенные свойства этого пептида позволяют ему в опытах *in vitro* индуцировать клеточную пролиферацию ряда клеточных линий; экспрессия гена *Igf2*, возникающая в клетках некоторых злокачественных опухолей, например, при раке молочной железы, ассоциирована с плохим прогнозом заболевания [38]. Однако дей-

ствие ИФР2 не ограничивается только влиянием на рост и пролиферацию клеток, он также вовлечен в регуляцию обменных процессов. Так, снижение экспрессии гена *Igf2* в эмбриональный период приводит не только к задержке роста, но и нарушает липидный и углеводный обмен в печени новорожденных мышей [39].

Особый интерес исследователей в последнее время связан с изучением физиологической роли этого белка во взрослом организме. В данном обзоре подробно рассмотрено место ИФР2 в подсемействе инсулиноподобных белков, его рецепторный аппарат, особенности регуляции экспрессии гена *Igf2*. Особое внимание уделено роли, которую данный белок играет в процессе консолидации памяти и его возможному участию в патогенезе психических и неврологических заболеваний, характеризующихся ухудшением памяти.

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 2 В ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ТКАНЯХ

ИФР2 является одним из трех членов подсемейства инсулиноподобных белков, в которое входят также инсулин и ИФР1 (соматомедин С). Все члены данного семейства демонстрируют структурное сходство и общность эволюционного происхождения. В результате транскрипции и трансляции гена *Igf2* формируется предшественник зрелого гормона, состоящий у большинства млекопитающих из 180 аминокислот, который проходит несколько этапов созревания. Зрелый ИФР2 представляет собой пептид, состоящий из 67 аминокислот, структура которого поддерживается тремя дисульфидными связями [8]. Характерные особенности третичной структуры всех трех белков инсулинового семейства делают возможным перекрестное взаимодействие каждого пептида со многими рецепторами родственных гормонов [3].

Считается, что у предков позвоночных произошло разделение функций между инсулином и системой инсулиноподобных факторов роста: инсулин контролирует в основном энергетический гомеостаз, а родственные ему инсулиноподобные факторы роста — собственно рост и пролиферацию, причем ИФР2 отвечает за эти процессы в эмбриональный период развития, а ИФР1 — после рождения [6, 8]. Разделение функций между ИФР1 и ИФР2 произошло, по-видимому, у рыб [3].

Белок ИФР2 в эмбриональный и фетальный период экспрессируется во многих соматических тканях, оказывая свое воздействие как удаленно, распространяясь с кровью, так и локально, ауто- или паракринно. Мыши с унаследованной по отцовской линии делецией гена *Igf2* при рождении имеют вес, составляющий лишь 60% от нормы [16]. Вскоре после рождения экспрессия гена *Igf2* прекращается в большинстве тканей, и функцию посредника между гормоном роста и тканями-мишенями начинает выполнять белок ИФР1, синтезирующийся в основном в печени. В раннем неонатальном онтогенезе, по крайней мере у крыс и мышей, ген *Igf2* продолжает функционировать еще некоторое время после рождения. Экспрессия гена этого ростового фактора в печени в первые дни после рождения остается на высоком уровне и более чем в 30000 раз превосходит экспрессию у взрослых животных [20]. Кроме того, относительно высокий уровень экспрессии данного гена характерен для некоторых тканей взрослых млекопитающих, прежде всего для некоторых отделов центральной нервной системы, ЦНС (роль ИФР2 в ЦНС будет рассмотрена ниже), и для тканей репродуктивной системы. Так, ряд исследований показал важную роль системы ин-

сулиноподобных факторов роста и ее сложную регуляцию в процессе фолликулогенеза у многих животных, от рыб до млекопитающих [9].

РЕЦЕПТОРЫ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 2

Специфическими рецепторами для ИФР2 являются белки ИФР1-Р (рецептор ИФР1) и ИФР2-Р. Следует отметить, что гены *Igflr* и *Insr* (ген рецептора инсулина), также как и их лиганды — инсулин и инсулиноподобные факторы роста — имеют общее происхождение, и их продукты способны связывать как инсулин, так и инсулиноподобные факторы роста. Вследствие этого ИФР2 может также связываться с ИнсР-А и ИнсР-В (изоформы рецептора инсулина), а также с гибридным рецептором ИнсР-А/ИФР1-Р, хотя и с более низкой афинностью, чем инсулин. Взаимодействие ИФР2 с инсулиновыми рецепторами может приводить к метаболическим эффектам, характерным для данных рецепторов. Связывание ИФР2 с ИФР1-Р имеет выраженное воздействие на пролиферацию и дифференцировку клеток, а также антиапоптотический эффект [11, 14].

Рецепторы ИФР1-Р и ИнсР, члены одного семейства (ИнсР/ИФР1-Р рецепторных тирозинкиназ), являются гетеротетраммерными трансмембранными рецепторами, обладающими тирозинкиназной активностью и функционирующими в рамках традиционной схемы сигнальных каскадов. Молекула рецептора состоит из двух внеклеточных субъединиц (130–135 kDa), связывающихся с одной молекулой лиганда (ИФР1, ИФР2 или инсулина), и двух внутриклеточных субъединиц (90 kDa), обладающих киназной активностью. Связывание лиганда приводит к изменению конформации рецептора; следствием этого является аутофосфорилирование внутриклеточных доменов рецептора, запускающее каскад фосфорилирования остатков тирозина в большом количестве промежуточных звеньев цепи сигнальной трансдукции, таких как белки семейства СИР (субстраты инсулинового рецептора), белки Grb, Shc и множество других [56]. Фосфорилирование белков СИР приводит к активации по крайней мере двух основных сигнальных путей: пути PI3K-АКТ/ПКВ и пути Ras-МАРК. Результатом активации пути МАРК является увеличение клеточной пролиферации, тогда как активация пути PI3K ингибирует апоптоз, а также имеет метаболические эффекты, такие как усиление синтеза белка, увеличение потребления глюкозы, глюконеогенеза и липогенеза [58]. Кроме того, в некоторых клетках ИФР1-Р способен также активировать сигнальный путь Jak/Stat, что связывают с возможной трансформирующей активностью этого рецептора в клетках некоторых злокачественных опухолей [22, 68].

Однако рецептор ИФР2-Р не имеет сходства ни с родственными друг другу инсулиновыми рецепторами и ИФР1-Р, ни с другими рецепторными белками, ассоциированными с тирозинкиназной активностью. Этот многофункциональный, рецепторный белок изначально был идентифицирован как катион-независимый рецептор маннозо-6-фосфата (М6Ф), основной функцией которого является транспорт связавшихся с ним молекул в лизосомы, экзосомы и аппарат Гольджи. 90% молекул этого белка находятся внутри клетки, остальные 10% находятся на поверхности мембраны; также имеется внеклеточная растворимая изоформа. Поверхностный ИФР2-Р является трансмембранным гликопротеином, короткий цитоплазматический домен которого не обладает киназной активностью, но служит для распознавания специфическими белками, регулируемыми интернализацией и сортировкой данного рецептора [12, 17].

Кроме М6Ф-содержащих молекул и ИФР2, данный рецептор может связывать ретиноевую кислоту, TGF-beta и ряд других лигандов, и не способен связывать ИФР1 и инсулин. Способность этого рецептора связываться с ИФР2 эволюционно появилась только в линии плацентарных млекопитающих, когда в белке в результате точковой мутации выделился новый домен, способный связывать данный лиганд [12]. С использованием антител, избирательно блокирующих ИФР1-Р и ИФР2-Р были получены убедительные доказательства того, что связывание ИФР2 с ИФР2-Р не сопровождается повышением митогенной активности в клетках-мишенях [30]. Первоначально считалось, что основная роль ИФР2-Р состоит в секвестрировании как циркулирующего, так и локально синтезируемого ИФР2. Согласно этим представлениям, рецептор ИФР2-Р связывает лиганд на поверхности клеток и направляет его в лизосомы, где происходит его деградация. По-видимому, такую функцию данный рецептор действительно выполняет, поскольку в ходе экспериментов с нокаутными по гену *Igf2r* мышами было показано, что такие животные страдают от гипертрофии (а также имеют множественные аномалии сердца и легких) [33, 40, 73].

Ряд исследований, проведенных с использованием блокирующих рецепторы антител и измененного в результате искусственного мутагенеза ИФР2, указывали на то, что взаимодействие ИФР2 с ИФР2-Р способно индуцировать ряд тканеспецифичных клеточных реакций, таких, как увеличение потребления аминокислот (миоциты) и синтеза гликогена (клетки гепатомы), усиление экзцитоза (клетки поджелудочной железы), повышение экспрессии (сперматоциты), увеличение подвижности (клетки рабдомиосаркомы) и миграции (клетки трофобласта) [11, 12, 14, 23]. Предполагалось, что короткий цитоплазматиче-

ский домен ИФР2-Р, не имеющий собственной киназной активности, может быть ассоциирован с гетеротримерными G-белками, однако убедительных доказательств существования такого межбелкового взаимодействия не было получено [24], и до настоящего времени механизм, с помощью которого реализуются эффекты ИФР2-Р, остается не вполне ясным.

РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *Igf2*

Ген *Igf2* был одним из первых описанных импринтированных генов, то есть его экспрессия зависит от родительского (отцовского или материнского) происхождения аллеля [7, 16]. В результате импринтинга из двух имеющихся в диплоидном геноме аллелей экспрессируется только один, а второй находится в неактивном состоянии.

Импринтированные гены часто формируют кластеры на хромосомах. Характерной особенностью таких кластеров является наличие регуляторной последовательности (центра импринтинга, англ. Imprinting control region, ICR), дифференциальное метилирование которой определяет статус импринтинга данного аллеля. Метилирование ICR происходит в период гаметогенеза, его паттерн различен на хромосомах материнского и отцовского происхождения, что и определяет различия в экспрессии генов, находящихся в импринтированном локусе. Ген *Igf2* находится в кластере *Igf2/H19*, в который, кроме него, входит ген *H19* и ICR этого локуса. Этот кластер расположен у человека на хромосоме 11, у мыши на хромосоме 7, а у крысы на хромосоме 1. Нарушения импринтинга в этом локусе у человека регистрируются у пациентов с синдромами Видемана-Беквита и Рассела-Сильвера, у модельных животных (мышей) аномалии импринтинга, вызванные экспериментально при однопородительском наследовании хромосомы 7, приводят к задержке внутриутробного развития, аномалиям развития плаценты и ранней эмбриональной гибели [16, 62].

Гены *Igf2* и *H19* одинаково ориентированы на хромосоме и находятся на расстоянии 90 т.п.н. друг от друга. Согласно классическим работам, в большинстве исследованных тканей ген *Igf2* экспрессируется с отцовского аллеля, а ген *H19* — с материнского. Согласно наиболее популярной модели, регулируется моноаллельная экспрессия генов данного локуса с использованием системы энхансеров и метил-чувствительного инсулятора [50]. Ниже по течению от гена *H19* находятся последовательности, по крайней мере, двух известных энхансеров, которые потенциально могут активировать экспрессию как гена *Igf2*, так и *H19*. ICR данного локуса расположен на расстоянии от 2 до 4 т.п.н. выше по течению от точки начала транскрипции гена *H19*. Неметилированная по-

следовательность ICR на материнском аллеле способна связывать белок CTCF, формируя инсультатор — структуру, которая блокирует действие энхансера на гены, находящиеся по другую сторону от инсультатора; таким образом, ген *Igf2* на материнском аллеле экспрессируется на низком уровне, а ген *H19* — на высоком. Метилирование ICR на отцовском аллеле с одной стороны, делает невозможным связывание CTCF с ДНК и формирование инсультатора, с другой стороны затрагивает промоторную область гена *H19*, приводя к сайленсингу этого гена. В результате на отцовском аллеле экспрессия *Igf2* оказывается повышенной, а *H19* — сниженной. Ранее считалось, что метилирование центра импринтинга *Igf2/H19* происходит в сперматогенезе и остается неизменным в соматических клетках, однако недавно было показано, что центр импринтинга *Igf2/H19* дополнительно метилируется *de novo* в постимплантационный период за счет активности метилтрансфераз (Dnmt3a и Dnmt3L) ооцита, что может вносить дополнительную вариативность в регуляцию экспрессии генов, принадлежащих данному кластеру [43, 44].

Дифференциальное метилирование ICR *Igf2/H19* обеспечивает моноаллельную экспрессию генов *Igf2* и *H19* во многих изученных тканях. В плаценте, печени, сердце, почках, селезенке, крови ген *Igf2* экспрессируется с аллеля отцовского происхождения, а ген *H19* — с материнского аллеля. Высокий уровень экспрессии генов *Igf2* и *H19* характерен для периода эмбрионального развития, в то время как в постнатальный период в большинстве тканей экспрессия этих генов значительно снижается или прекращается. Однако в тканях ЦНС относительно высокий уровень экспрессии гена *Igf2* (и в меньшей степени также *H19*) сохраняется и у взрослых особей [75].

В элегантных исследованиях коллектива, возглавляемого К. Альберини, было показано, что в гиппокампе и префронтальной коре источником более чем 90% мРНК является материнский аллель. Показано, что во взрослом мозге не происходит потери импринтинга данного локуса, то есть метилирование ICR на отцовском аллеле остается неизменным по сравнению с периферическими тканями, например, с печенью [75]. Таким образом, паттерн экспрессии аллелей материнского и отцовского происхождения локуса *Igf2/H19* в ЦНС отличен от наблюдаемого в большинстве периферических тканей и может значительно меняться в ходе онтогенеза, при этом метки импринтинга на материнском и отцовском аллелях остаются неизменными. Механизмы, обеспечивающие диаметрально противоположные паттерны моноаллельной экспрессии гена *Igf2* в разных тканях, неизвестны.

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА 2 И ЕГО РЕЦЕПТОРЫ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

В тканях ЦНС относительно высокий уровень экспрессии гена *Igf2* сохраняется у взрослых особей, хотя и на значительно меньшем уровне, чем в эмбриональный и ранний неонатальный периоды. Экспрессия *Igf2* во взрослом мозге обнаружена во многих областях, в том числе в гиппокампе и коре [55], сосудистом сплетении и гипоталамусе [57], при этом данный белок представлен и в нейронах, и в клетках глии [10, 67]. Считается, что изменение экспрессии этого гена в мозге может быть связано с патогенезом посттравматического стрессового расстройства, шизофрении, заболеваний, связанных с алкоголизмом, с формированием когнитивного дефицита при болезни Альцгеймера и некоторых других заболеваний. В генетических исследованиях на здоровых добровольцах была выявлена связь между когнитивными функциями и геном *Igf2* [1].

В последнее десятилетие были получены убедительные доказательства того, что в гиппокампе ИФР2 регулирует процессы памяти, нейрональной пластичности и клеточного метаболизма [13, 53, 60, 66, 75]. Chen с соавторами показали, что в гиппокампе крыс после обучения в строго ограниченном интервале времени (примерно через 20 ч с момента обучения) активируется экспрессия *Igf2*, и это является необходимым условием для формирования долгосрочной гиппокамп-зависимой памяти [13]. Билатеральное введение в дорсальный гиппокамп рекомбинантного ИФР2, но не ИФР1, улучшает зависимость от гиппокампальных нейронов память и длительность ее сохранения [34, 66]. Введение ИФР2 в желудочки мозга мышам в экспериментальной модели болезни Альцгеймера снижает поведенческий дефицит, способствует формированию дендритных шипиков в гиппокампе и нормализует функцию этой мозговой структуры [53]. Показано, что у старых крыс экспрессия *Igf2* в гиппокампе снижена, что сопровождается ухудшением памяти при ее тестировании в различных парадигмах, а билатеральное введение в гиппокамп рекомбинантного ИФР2 устраняет дефицит памяти [65]. Мыши, лишенные регуляторов циркадного ритма Sharp 1 и 2, демонстрируют сверхэкспрессию *Igf2* в передней цингулярной коре и усиление консолидации памяти при выработке условнорефлекторной реакции страха [61].

В наших исследованиях было установлено, что стрессирование самцов крыс перед спариванием с интактными самками значительно ухудшает консолидацию памяти у их потомков самцов в тесте оборонительной реакции пассивного избегания и снижает экспрессию гена *Igf2* в гиппокампе [4]. При этом у потомков стрессированных отцов

не наблюдается усиление экспрессии гена *Igf2* в гиппокампе через 20 ч после первой сессии обучения оборонительной реакции пассивного избегания, что, по-видимому, и может обуславливать нарушение процесса консолидации памяти у этих животных.

Также было обнаружено, что экспрессия гена *Igf2* в некоторых тканях, в том числе в нейронах гиппокампа, увеличивается под воздействием эстрадиола [69]. Полагают, что нейропротекторные и гиппокампальные эффекты эстрадиола могут быть опосредованы повышением уровня ИФР2 в нейронах. Показано, что у овариэктомированных крыс улучшение памяти, вызванное введением эстрадиола, сопровождается увеличением количества ИФР2 в гиппокампе [59].

Однако механизмы, с помощью которых осуществляется в ЦНС передача сигнала от молекулы ИФР2, только начинают проясняться. В ЦНС на довольно высоком уровне определяется экспрессия всех известных рецепторов, способных связывать ИФР2. Гены *Igf1r*, *Igf2r* и *Insr* экспрессируются во многих областях головного и спинного мозга, в том числе в коре, таламусе, гиппокампе, мозжечке, амигдале, сосудистом сплетении (<https://www.proteinatlas.org>). Большинство эффектов ИФР2 в периферических тканях опосредовано ИФР1-Р, однако, по крайней мере, в гиппокампе блокирование работы этого рецептора с использованием антисмысловых РНК или антител не предотвращает специфического воздействия ИФР2 на нейроны; в то же время блокирование рецептора М6Ф/ИФР2-Р делает невозможным консолидацию памяти, но не влияет на обучение и реконсолидацию памяти [76]. Интересно, что внутригиппокампальное или системное введение манозо-6-фосфата действовало на консолидацию памяти аналогичным образом, как и ИФР2. Таким образом, получены убедительные доказательства того, что в гиппокампе эффекты ИФР2 реализуются через связывание лиганда с рецептором М6Ф/ИФР2-Р. Эксперименты по определению колокализации ИФР2-Р с белками-маркерами нейронов, астроцитов и глиальных клеток показали, что экспрессия данного рецептора происходит в нейронах всех субрегионов гиппокампа, преимущественно в возбуждающих нейронах. Наибольший уровень белка определяется в телах нейронов и в проксимальных дендритах. Процесс обучения не сопровождается повышением экспрессии мРНК М6Ф/ИФР2-Р в нейронах гиппокампа. Консолидация памяти (но не обучение) у крыс может быть нарушена введением в определенных временных рамках (однократно за 15 мин до обучения или двукратно через 1 и 8 ч после обучения) в гиппокамп антител, блокирующих данный рецептор [76].

Сравнительно недавно было обнаружено, что в процессе обучения в нейронах гиппокампа происходит быстрая активация транскрипции и трансляции так называемых генов раннего реагирования, к которым относятся, прежде всего, гены *Arc*, *Egr1* и *c-Fos* [19, 48]. Индукция экспрессии этих генов необходима для формирования памяти. Исследование экспрессии ранних генов в гиппокампе крыс позволили продемонстрировать, что связывание М6Ф/ИФР2-Р с лигандом (как ИФР2, так и М6Ф) не влияет на уровень мРНК этих генов, но приводит к значительному увеличению их трансляции, а также сопровождается значительным подъемом общего синтеза белка в клетке [76].

Таким образом, при обучении и консолидации памяти в нейронах гиппокампа происходит быстрая активация М6Ф/ИФР2-Р. В настоящее время не вполне понятно, какой из лигандов активирует этот рецептор, поскольку экспрессия *Igf2* активируется в гиппокампе примерно через 20 ч после начала обучения. Возможно, что для активации рецептора используется депонированный ИФР2, и последующее усиление его синтеза необходимо для восполнения его запаса в клетках; однако нельзя также исключить, что в процессе консолидации памяти могут быть задействованы и другие лиганды М6Ф/ИФР2-Р, такие, как М6Ф или TGF-beta. Точные механизмы, с помощью которых рецептор М6Ф/ИФР2-Р способен активировать трансляцию, остаются неизвестными; возможной точкой приложения является его участие в везикулярном транспорте компонентов, необходимых для синтеза белка.

РОЛЬ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 2 В ПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ ПСИХИЧЕСКИХ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

В связи с широкой экспрессией гена *Igf2* в структурах головного мозга и вовлеченность ИФР2 в процессы, связанные с формированием памяти, особый интерес представляют данные, демонстрирующие взаимосвязь ИФР2 и различных психических и неврологических расстройств, в особенности тех, клиническая картина которых характеризуется нарушением когнитивных функций. Рассмотрим некоторые из них.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) относится к тревожным заболеваниям, связанным с воздействием сильных психотравматизирующих событий. ПТСР характеризуется гипервозбудимостью и активацией симпатической нервной системы вследствие устойчиво повышенной стресс реакции. Заболевание ПТСР ассоциировано с ангедонией и нарушением когнитивных процессов, а также длительно сохраняющимися воспоминаниями (страхе) о травмирующем

события. Исследование пациентов с ПТСР, которые имели нарушения в иммунной системе, выявило увеличение экспрессии гена *Igf2* в периферической крови, которое сохранялось в течение нескольких лет после травмирующего события [77]. В другом исследовании не было обнаружено связи между ИФР2 и ПТСР [54], однако эти исследователи выявили существенные изменения метилирования гена *H19*, в котором находится центр импринтинга локуса *Igf2/H19*.

В литературе имеются указания на взаимосвязь тревожности и уровня ИФР2 у людей, в том числе и во время беременности. Показано, что заболевание депрессией у матерей во время беременности может вызывать значительные изменения в метилировании ДНК у новорожденных, включая импринтированные локусы [37, 49, 72], в том числе и локус *Igf2/H19*. Тревожные расстройства и стресс матерей во время беременности также взаимосвязаны с метилированием этого локуса, в частности, в мононуклеарных клетках пуповинной крови при рождении [71, 42], и с изменением уровня мРНК ИФР2 в плаценте [47].

Влияние плацентарной и эмбриональной экспрессии *Igf2* на развитие в эмбриональный период также было изучено у лабораторных животных. Майкелссон с коллегами [46] исследовали мышей, у которых был выключен ген *Igf2* в плаценте, или в плаценте и в эмбрионе. В обоих случаях наблюдали внутриутробную задержку роста. Авторы выявили особенности модели, в которой существует дисбаланс между потребностью плода и плацентарным питанием (снижение экспрессии гена *Igf2* только в плаценте). Повышенная реактивность на вызывающие тревогу раздражители проявлялась позднее в жизни только у тех животных, у которых было несоответствие между плацентарным снабжением и потребностью плода в питательных веществах во время беременности, т.е. при сниженной экспрессии гена *Igf2* в плаценте. Эти результаты наглядно демонстрируют роль ИФР2 плаценты в долгосрочном программировании эмоционального поведения.

Имеются указания, что ИФР2 может быть вовлечен и в депрессивные расстройства, а также в действие антидепрессантов. Эти сведения в основном получены в опытах на лабораторных грызунах. Показано, что у крыс, подвергнутых хроническому иммобилизационному стрессу, уровень ИФР2 в гиппокампе снижен [5, 41]. Введение в течение 21 дня антидепрессанта дезипрамина повышает уровень ИФР2 в гиппокампе мышей [15, 36]. Вовлеченность ИФР2 в действие антидепрессантов также была продемонстрирована при введении мышам кетамину в дозе 10 мг/кг, который увеличивал уровень ИФР2 в гиппокампе и снижал депрессивно-подобные проявления в экспериментальной модели депрессии — парадигма

“выученная беспомощность” [21]. Интересно, что внутрижелудочковое введение ИФР2 мышам повышало в гиппокампе уровень BDNF [45], роль которого в формировании депрессивного состояния, эффектов антидепрессантов, а также в различных нарушениях мозговых функций хорошо известна [35, 51].

Еще одним неврологическим заболеванием, характеризующимся когнитивными дисфункциями и симптомами психоза, является шизофрения. Имеется множество исследований, показывающих взаимосвязь уровня ИФР2 и шизофрении у людей. В масштабном исследовании консорциума CommonMind было обнаружено снижение экспрессии гена *Igf2* в префронтальной коре больных шизофренией [18]. Выявлено также гипометилирование энхансера в гене *Igf2* в изолированных нейронах префронтальной коры больных шизофренией [52]. Недавно была установлена связь между уровнем ИФР2 в сыворотке крови и когнитивными нарушениями у больных шизофренией [74]. Эти исследования выявили, что сывороточный ИФР2 достоверно коррелирует с негативными и когнитивными симптомами у пациентов с шизофренией, причем такая корреляция сохранялась после разделения пациентов по полу, возрасту, уровню образования и возрасту начала болезни. Эти данные позволили авторам предположить, что ИФР2 может быть связан как с самой психопатологией, так и с когнитивным дефицитом при шизофрении.

Болезнь Альцгеймера (БА), вызывающая деменцию, также может быть ассоциирована с изменением уровня ИФР2 в мозге. Посмертное исследование образцов мозга пациентов с БА выявило снижение уровня мРНК и самого белка ИФР2 в гиппокампе и гипоталамусе [63]. При этом уровень ИФР2 в цереброспинальной жидкости был увеличен, а этот показатель положительно коррелировал с уровнем амилоида β_{42} , являющегося биомаркером БА в цереброспинальной жидкости [26, 27]. Сходные результаты были получены в опытах на животных. Уровень мРНК и белка ИФР2 в гиппокампе мышей при моделировании БА значительно снижался, а увеличение уровня ИФР2 положительно влияло на уровень амилоида β [45, 53]. Такой эффект был специфичен для ИФР2 и не воспроизводился для ИФР1 [53]. В более ранних исследованиях *in vitro* было показано, что ИФР2 защищает нейроны гиппокампа от апоптоза, вызванного токсичностью амилоида β [64].

Полагают, что антиамилоидный эффект ИФР2 опосредуется, по крайней мере, частично его стимулирующим действием на активность холинацетилтрансферазы и на выделение ацетилхолина [25, 28]. Примечательно, что галантамин, являющийся ингибитором ацетилхолинэстеразы и ис-

пользуемый для лечения БА, увеличивает уровень ИФР2 в гиппокампе мышей через активацию никотиновых рецепторов ацетилхолина 7α [31]. Не исключают также участие в этом процессе М6Ф/ИФР2-Р [26] посредством которого, вероятно, может происходить элиминация амилоида β . Тем не менее, функции М6Ф/ ИФР2-Р до конца не понятны, а их роль в БА еще предстоит выяснить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее десятилетие окончательно сформировалось представление о том, что роль ИФР2 в организме не ограничивается влиянием на рост и развитие эмбриона, а спектр патологических состояний, при которых отмечается аномальный уровень экспрессии гена *Igf2*, включает в себя не только онкологические заболевания, но также неврологическую, психиатрическую и репродуктивную патологии. Особенный интерес, на наш взгляд, представляет выяснение той роли, которую ИФР2 и его рецепторы играют в ЦНС.

Как было отмечено выше, разделение инсулина и инсулиноподобных факторов роста произошло в эволюционной линии позвоночных животных, дальнейшее разделение функций между ИФР1 и ИФР2, по-видимому, возникло у рыб, и только у млекопитающих имеется сродство рецептора М6Ф/ ИФР2-Р к ИФР2. Крайне интересные исследования были выполнены Кукушкиным с соавторами, которые обнаружили, что введение морскому моллюску *Aplysia californica* рекомбинантного ИФР2 человека вызывало усиление синаптической передачи и рост нейритов сенсорных нейронов [32]. Эти результаты оказались неожиданными, так как у *Aplysia* отсутствует сродство между инсулиноподобными лигандами и ИФР2-Р, характерное для млекопитающих. Тем не менее, этот эффект наблюдался параллельно с подавлением возбудимости нейронов в известной схеме формирования оборонительных рефлексов, предполагающую координацию между возбудимостью нейронов и формированием памяти [2]. Авторы этих экспериментов полагают, что данные эффекты рекомбинантного ИФР2 представляют собой поведенческую адаптацию к питанию, которая опосредована эндогенной инсулиноподобной системой *Aplysia*, так как введение моллюску одного из пяти рекомбинантных инсулиноподобных пептидов, идентифицированных в геноме *Aplysia*, воспроизводило эффекты ИФР2 и способствовало выведению глюкозы из гемолимфы. Другими словами, у моллюсков, по всей видимости, инсулиноподобные пептиды действуют и как нейромодуляторы, и как метаболические эффекторы в координированном ответе организма на потребление калорий, в отличие от млекопитающих, у которых функции нейромоду-

ляции и регуляции метаболизма разнесены между инсулином и инсулиноподобными пептидами. Таким образом, с эволюционной точки зрения, важная роль ИФР2 в ЦНС, и в частности в консолидации памяти, не является неожиданной.

Огромный интерес исследования ИФР2 и его рецепторов представляют потому, что эти молекулы могут либо непосредственно использоваться как лекарственные вещества, либо представлять собой терапевтические мишени для лечения множества заболеваний, в частности, связанных с ухудшением памяти. Кроме того, совершенно очевидно, что роль ИФР2 в ЦНС не ограничивается консолидацией гиппокамп-зависимой памяти, поскольку данный белок в значимых количествах представлен также и в других областях мозга, в которых функции данного лиганда еще неизвестны. Можно надеяться, что дальнейшие исследования в этой области позволят разработать новые подходы к терапии таких социально значимых нозологий, как шизофрения, болезнь Альцгеймера, депрессия, ПТСР и многих других.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа была выполнена при поддержке гранта Российского Фонда Фундаментальных Исследований № 18-015-00186 (Ордян Н.Э.) и темы ФНИ АААА-А19-119021290033-1 (Малышева О.В.)

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Статья не содержит данных исследований с участием людей или животных, проведенных авторами.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алфимова М.В., Лежейко Т.В., Гриценко И.К., Голимбет В.Е. Ассоциация гена инсулиноподобного фактора роста II (*Igf2*) с когнитивными способностями человека // Генетика. 2012. Т. 48. С. 993–998.
2. Базян А.С. Роль подкрепления при обучении и памяти: кодирование эмоциональных и мотивационных состояний, функции медиаторных и модуляторных систем мозга // Успехи физиол. наук. 2018. Т. 49. № 3. С. 24–40.
3. Колычев А.П. Инсулиноподобный фактор роста II (ИФР-2). Место среди регуляторных пептидов суперсемейства инсулина // Журн. эволюционной биохимии и физиологии. 2000. Т. 36. С. 69–82.
4. Ордян Н.Э., Малышева О.В., Акулова В.К., Пивина С.Г., Холова Г.И. Способность к обучению и экспрессия гена инсулиноподобного фактора роста II в мозге самцов крыс — потомков отцов, подвергнутых стрессированию в парадигме “стресс-рестресс” // Нейрохимия. 2020. Т. 37. С. 153–160.

5. *Andrus B.M., Blizinsky K., Vedell P.T., Dennis K., Shukla P.K., Schaffer D.J., Radulovic J.* Gene expression patterns in the hippocampus and amygdala of endogenous depression and chronic stress models // *Mol. Psychiatry*. 2012. V. 17. P. 49–61.
6. *Annunziata M., Granata R., Ghigo E.* The IGF system // *Acta Diabetol.* 2011. V. 48. P. 1–9.
7. *Bartolomei M.S., Webber A.L., Brunkow M.E., Tilghman S.M.* Epigenetic mechanisms underlying the imprinting of the mouse H19 gene // *Genes Dev.* 1993. V. 7. № 9. P. 1663–1673.
8. *Bergman D., Halje M., Nordin M., Engstrom W.* Insulin-like growth factor 2 in development and disease: a mini-review // *Gerontology*. 2013. V. 59. P. 240–249.
9. *Bøtkjær J.A., Pors S.E., Petersen T.S., Kristensen G., Jeppesen J.V., Oxvig C., Andersen C.Y.* Transcription profile of the insulin-like growth factor signaling pathway during human ovarian follicular development // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019. V. 36. P. 889–903.
10. *Bracko O., Singer T., Aigner S., Knobloch M., Winner B., Ray J., Clemenson G.D., Suh H., Couillard-Despres S., Aigner L., Gage F.H., Jessberger S.* Gene expression profiling of neural stem cells and their neuronal progeny reveals IGF2 as a regulator of adult hippocampal neurogenesis // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. P. 3376–3387.
11. *Brahmkhatri V.P., Prasanna C., Atreya H.S.* Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies // *Biomed. Res. Int.* 2015. 538019.
12. *Brown J., Jones E.Y., Forbes B.E.* Interactions of IGF-II with the IGF2R/cation-independent mannose-6-phosphate receptor mechanism and biological outcomes // *Vitam. Horm.* 2009. V. 80. P. 699–719.
13. *Chen D.Y., Stern S.A., Garcia-Osta A., Saunier-Rebori B., Pollonini G., Bambah-Mukku D., Blitzer R.D., Alberini C.M.* A critical role for IGF-II in memory consolidation and enhancement // *Nature*. 2011. V. 469. P. 491–497.
14. *Chu C.H., Tzang B.S., Chen L.M., Kuo C.H., Cheng Y.C., Chen L.Y., Tsai F.J., Tsai C.H., Kuo W.W., Huang C.Y.* IGF-II/mannose-6-phosphate receptor signaling induced cell hypertrophy and atrial natriuretic peptide/BNP expression via Galphaq interaction and protein kinase C- α /CaMKII activation in H9c2 cardiomyoblast cells // *J. Endocrinol.* 2008. V. 197. P. 381–390.
15. *Cline B.H., Steinbusch H.W., Malin D., Revishchin A.V., Pavlova G.V., Cespuglio R., Strekalova T.* The neuronal insulin sensitizer dicholine succinate reduces stress-induced depressive traits and memory deficit: possible role of insulin-like growth factor 2 // *BMC Neurosci.* 2012. V. 13. P. 110.
16. *DeChiara T.M., Efstratiadis A., Robertson E.J.* A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting // *Nature*. 1990. V. 345. № 6270. P. 78–80.
17. *El-Shewy H.M., Luttrell L.M.* Insulin-like growth factor-2/mannose-6 phosphate receptors // *Vitam. Horm.* 2009. V. 80. P. 667–697.
18. *Fromer M., Roussos P., Sieberts S.K. et al.* Gene expression elucidates functional impact of polygenic risk for schizophrenia // *Nat. Neurosci.* 2016. V. 19. P. 1442–1453.
19. *Gallo F.T., Katche C., Morici J.F., Medina J.H., Weisstaub N.V.* Immediate Early Genes, Memory and Psychiatric Disorders: Focus on c-Fos, Egr1 and Arc // *Front. Behav. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 79.
20. *Gray A., Tam A.W., Dull T.J., Hayflick J., Pintar J., Cavenee W.K., Koufos A., Ullrich A.* Tissue-specific and developmentally regulated transcription of the insulin-like growth factor 2 gene // *DNA*. 1987. V. 6. № 4. P. 283–295.
21. *Grieco S.F., Cheng Y., Eldar-Finkelman H., Jope R.S., Beurel E.* Up-regulation of insulin-like growth factor 2 by ketamine requires glycogen synthase kinase-3 inhibition // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2017. V. 72. P. 49–54.
22. *Gual P., Baron V., Lequoy V., Van Obberghen E.* Interaction of Janus kinases JAK-1 and JAK-2 with the insulin receptor and the insulin-like growth factor-1 receptor // *Endocrinology*. 1998. V. 139 № 3. P. 884–893.
23. *Harris L.K., Crocker I.P., Baker P.N., Aplin J.D., Westwood M.* IGF2 actions on trophoblast in human placenta are regulated by the insulin-like growth factor 2 receptor, which can function as both a signaling and clearance receptor // *Biol. Reprod.* 2011. V. 84. P. 440–446.
24. *Hawkes C., Kar S.* The insulin-like growth factor-II/mannose-6-phosphate receptor: structure, distribution and function in the central nervous system // *Brain Research Reviews*. 2004. V. 44. P. 117–140.
25. *Hawkes C., Jhamandas J.H., Harris K.H., MacDonald R.G., Kar S.* Single transmembrane domain insulin-like growth factor-II/mannose-6-phosphate receptor regulates central cholinergic function by activating a G-protein-sensitive, protein kinase C-dependent pathway // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 585–596.
26. *Hertze J., Nägga K., Minthon L., Evans D.A.* Changes in cerebrospinal fluid and blood plasma levels of IGF-II and its binding proteins in Alzheimer's disease: an observational study // *BMC Neurol.* 2014. V. 14. P. 64.
27. *Heywood W.E., Galimbert D., Bliss E., Sirka E., Paterson R.W., Magdalinou N.K., Carecchio M., Reid E., Heslegrave A., Fenogli, C., Scarpini E., Schott J.M., Fox N.C., Hardy J., Bhatia K. et al.* Identification of novel CSF biomarkers for neurodegeneration and their validation by a high-throughput multiplexed targeted proteomic assay // *Mol. Neurodegener.* 2015. V. 10. P. 64.
28. *Kar S., Seto D., Doré S., Hanisch U., Quirion R.* Insulin-like growth factors-I and -II differentially regulate endogenous acetylcholine release from the rat hippocampal formation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1997. V. 94. P. 14054–14059.
29. *Kar S., Poirie, J., Guevara J., De, D., Hawkes C., Robitaille Y., Quirion R.* Cellular distribution of insulin-like growth factor-II/mannose-6-phosphate receptor in normal human brain and its alteration in Alzheimer's disease pathology // *Neurobiol. Aging*. 2006. V. 27. P. 199–210.
30. *Kiess W., Haskell J.F., Lee L., Greenstein L.A., Miller B.E., Aarons A.L., Rechler H.M., Nissley S.P.* An antibody that blocks insulin-like growth factor (IGF) binding to the type II IGF receptor is neither an agonist nor an inhibitor of IGF-stimulated biologic responses in L6 myoblasts // *J. Biol. Chem.* 1987. V. 262. № 26. P. 12745–12751.
31. *Kita Y., Ag Y., Takano E., Fukada A., Takuma K., Matsuda T.* Galantamine increases hippocampal insulin-like growth factor 2 expression via 7 nicotinic acetylcholine receptors in mice // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2013. V. 225. P. 543–551.
32. *Kukushkin N.V., Williams S.P., Carew T.J.* Neurotropic and modulatory effects of insulin-like growth factor II in *Aplysia* // *Scientific Reports*. 2019. V. 9. 14379.

33. Lau M.M., Stewart C.E., Liu Z., Batt H., Rotwein P., Stewart C.K. Loss of the imprinted IGF2/cation-independent mannose 6-phosphate receptor results in fetal overgrowth and perinatal lethality // *Genes & Development*. 1994. V. 8. P. 2953–2963.
34. Lee Y., Lee Y.W., Gao Q., Lee Y., Lee H.E., Ryu J.H. Exogenous insulin-like growth factor 2 administration enhances memory consolidation and persistence in a time-dependent manner // *Brain Res*. 2015. V. 1622. P. 466–473.
35. Lin C.C., Huang T.L. Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders // *Biomed. J*. 2020. V. 43. P. 134–142.
36. Lisowski P., Juszczak G.R., Goscik J., Stankiewicz A.M., Wieczorek M., Zwierzchowski L., Swiergiel A.H. Stress susceptibility-specific phenotype associated with different hippocampal transcriptomic responses to chronic tri-cyclic antidepressant treatment in mice // *BMC Neurosci*. 2013. V. 14. 144.
37. Liu Y., Murphy S.K., Murtha A.P., Fuemmeler B.F., Schildkraut J., Huang Z., Overcash F., Kurtzberg J., Jirtle R., Iversen E.S., Forman M.R., Hoyo C. Depression in pregnancy, infant birth weight and DNA methylation of imprint regulatory elements // *Epigenetics*. 2012. V. 7. P. 735–746.
38. Livingstone C. IGF2 and cancer // *EndocrRelat Cancer*. 2013. V. 20. № 6. R321–R339.
39. Lopez M.F., Zheng L., Miao J., Rreddy G., Gorski G., Hirschhorn J.N. Disruption of the *Igf2* gene alters hepatic lipid homeostasis and gene expression in the newborn mouse // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2018. V. 315. E735–E744.
40. Ludwig T., Eggenschwiler J., Fisher P., D'Ercole A.J., Davenport M.L., Efstratiadis A. Mouse mutants lacking the type 2 IGF receptor (IGF2R) are rescued from perinatal lethality in *Igf2* and *Igf1r* null backgrounds // *Developmental Biology*. 1996. V. 177. P. 517–535.
41. Luo Y.W., Xu Y., Cao W.Y., Zhong X.L., Duan J., Wang X.Q., Hu Z.L., Li F., Zhang J.Y., Zhou M., Dai R.P., Li C.Q. Insulin-like growth factor 2 mitigates depressive behavior in a rat model of chronic stress // *Neuropharmacology*. 2015. V. 89. P. 318–324.
42. Mansell T., Novakovic B., Meyer B. et al. The effects of maternal anxiety during pregnancy on IGF2/H19 methylation in cord blood // *Transl. Psychiatry*. 2016. V. 6. e765.
43. Matsuzaki H., Okamura E., Takahashi T., Ushiki A., Nakamura T., Nakano T., Hata K., Fukamizu A., Tanimoto K. De novo DNA methylation through the 5'-segment of the H19 ICR maintains its imprint during early embryogenesis // *Development*. 2015. V. 142. P. 3833–3874.
44. Matsuzaki H., Kuramochi D., Okamura E., Hirakawa K., Ushiki A., Tanimoto K. Recapitulation of gametic DNA methylation and its post-fertilization maintenance with reassembled DNA elements at the mouse *Igf2/H19* locus // *Epigenetics & Chromatin*. 2020. V. 13. P. 2.
45. Mellott T.J., Pender S.M., Burke R.M., Langley E.A., Blusztajn J.K. IGF2 ameliorates amyloidosis, increases cholinergic marker expression and raises BMP9 and neurotrophin levels in the hippocampus of the APP^{swe}PS1^{dE9} Alzheimer's disease model mice // *PLoS One*. 2014. V. 9, e94287.
46. Mikaelsson M.A., Constância M., Dent C.L., Wilkinson L.S., Humby T. Placental programming of anxiety in adulthood revealed by IGF2-null models // *Nat. Commun*. 2013. V. 4. 2311.
47. Mina T.H., Räikkönen K., Riley S.C., Norman J.E., Reynolds R.M. Maternal distress associates with placental genes regulating fetal glucocorticoid exposure and IGF2: role of obesity and sex // *Psychoneuroendocrinology*. 2015. V. 59. P. 112–122.
48. Minatohara K., Akiyoshi M., Okuno H. Role of Immediate-Early Genes in Synaptic Plasticity and Neuronal Ensembles Underlying the Memory Trace // *Front. Mol. Neurosci*. 2016. V.8. P. 78.
49. Non A.L., Binde A.M., Kubzansky L.D., Michels K.B. Genome-wide DNA methylation in neonates exposed to maternal depression, anxiety, or SSRI medication during pregnancy // *Epigenetics*. 2014. V. 19. P. 964–972.
50. Nordin M., Bergman D., Halje M., Engström W., Ward A. Epigenetic regulation of the *Igf2/H19* gene cluster // *Cell Prolif*. 2014. V. 47. № 3. P. 189–199.
51. Nowacka M., Obuchowicz E. BDNF and VEGF in the pathogenesis of stress-induced affective diseases: An insight from experimental studies // *Pharmacological Reports*. 2013. V. 65. P. 535–546.
52. Pai S., Li P., Killinger B., Marshall L., Marshall L., Jia P., Liao J., Petronis A., Szabó P.E., Labrie V. Differential methylation of enhancer at IGF2 is associated with abnormal dopamine synthesis in major psychosis // *Nat. Commun*. 2019. V. 10. 2046.
53. Pascual-Lucas M., Viana da Silva S., Di Scala M., Garcia -Barroso C., González- Aseguinolaza G., Mulle C., Alberini C.M., Cuadrado-Tejedor M., Garcia-Osta A. Insulin-like growth factor 2 reverses memory and synaptic deficits in APP transgenic mice // *EMBO Mol. Med*. 2014. V. 6. № 10. P. 1246–1262.
54. Rusiecki J.A., Byrne C., Galdzick Z., Krause J.E. PTSD and DNA methylation select immune function gene promoter regions: a repeated measures case-control study of U.S. Military service members // *Front. Psychiatry*. 2013. V. 4. 56.
55. Russo V.C., Goldin A., Feldman E.L., Werther G.A. The insulin-like growth factor system and its pleiotropic function in brain // *Endocr. Rev*. 2005. V. 26. P. 916–943.
56. Samani A.A., Yakar S., LeRoith D., Brod P. The Role of the IGF System in Cancer Growth and Metastasis: Overview and Recent Insights // *Endocrine Reviews*. 2007. V. 28. № 1. P. 20–47.
57. Sara V.R., Sandberg-Nordqvist A.C., Carlsson-Skewirt C., Bergman T., Ayer-Leliver C. Neuroactive products of IGF-1 and IGF-2 gene expression in the CNS // *Adv. Exp. Med. Biol*. 1991. V. 293. P. 439–448.
58. Sarfstein R., Werner H. The INSR/IGF1R receptor family. In: Wheeler D., Yarden Y. (eds) *Receptor Tyrosine Kinases: Family and Subfamilies*. Springer. Cham. 2015.
59. Sárvar M., Kalló I., Hrabovsz, E., Solymosi N., Rodoloss A., Vastag, C., Auer H., Liposits Z. Hippocampal gene expression is highly responsive to estradiol replacement in middle-aged female rats // *Endocrinology*. 2015. V. 156. P. 2632–2645.
60. Schmeisser M.J., Baumann B., Johannsen S., Vindedal G.F., Jensen V., Hvalby O.C., Lattke M. Ikb kinase/nuclear factor kB-dependent insulin-like growth factor 2 (*Igf2*) expression regulates synapse formation and spine maturation via *Igf2* receptor signaling // *J. Neurosci*. 2012. V. 32. P. 5688–5703.
61. Shahmoradi A., Radyushkin K., Rossne M.J. Enhanced memory consolidation in mice lacking the circadian modulators *Sharp1* and *-2* caused by elevated IGF2 sig-

- naling in the cortex // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2015. V. 112. E3582–3589.
62. Smits G., Mungall A.J., Griffiths-Jones S., Smith P., Beury D., Matthews L., Rogers J., Pask A.J., Shaw G., VandeBerg J.L., McCarrey J.R., the Savor Consortium, Ranfree M.B., Rei K.W., Dunham G. Conservation of the H19 noncoding RNA and H19-IGF2 imprinting mechanism in therians // *Nat. Genet.* 2008. V. 40. № 8. P. 971–976.
<https://doi.org/10.1038/ng.168>
 63. Steen E., Terry B.M., Rivera E.J., Cannon J.L., Neely T.R., Tavares R., Xu X.J., Wands J.R., de la Mont S.M. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—is this type3 diabetes? // *J. Alzheimer Dis.* 2005. V. 7. P. 63–80.
 64. Stein T.D., Anders N.J., Decarli C., Chan S.L., Mattson M.P., Johnson J.A. Neutralization of transthyretin reverses the neuroprotective effects of secreted amyloid precursor protein (APP) in APPSW mice resulting in tau phosphorylation and loss of hippocampal neurons: support for the amyloid hypothesis // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. P. 7707–7717.
 65. Steinmetz A.B., Johnson S.A., Iannitelli D.E., Pollonini G., Alberini C.M. Insulin-like growth factor 2 rescues aging-related memory // *Neurobiol. Aging.* 2016. V. 44. P. 9–21.
 66. Stern S.A., Chen D.Y., Alberini C.M. The effects of insulin and insulin-like growth factors on hippocampus- and amygdala-dependent long-term memory formation // *Learn. Memory.* 2014. V. 21. P. 556–563
 67. Suh H.S., Zhao M.L., Deric L., Choi N., Lee S.C. Insulin-like growth factor 1 and 2 (IGF1, IGF2) expression in human microglia: differential regulation by inflammatory mediators // *J. Neuroinflammation.* 2013 V. 10. An. 805.
 68. Su C., Wang W., Wang C. IGF-1-induced MMP-11 expression promotes the proliferation and invasion of gastric cancer cells through the JAK1/STAT3 signaling pathway // *Oncol. Lett.* 2018. V. 15. № 5. P. 7000–7006.
 69. Takeo C., Ikeda K., Horie-Inoue K., Inoue S. Identification of IGF2, Igfbp2 and Enpp2 as estrogen-responsive genes in rat hippocampus // *Endocr. J.* 2009. V. 56. P. 113–120.
 70. Tunster S.J., Jensen A.B., John R.M. Imprinted genes in mouse placental development and the regulation of fetal energy stores // *Reproduction.* 2013. V. 145. № 5. R117–R137.
 71. Vangeel E.B., Izz B., Hompe T. et al. DNA methylation in imprinted genes IGF2 and GNASXL is associated with prenatal maternal stress // *Genes Brain Behav.* 2015. V. 14. P. 573–582.
 72. Vidal A.C., Benjamin Neelon S.E., Liu Y., Tuli A.M., Fuemmeler B.F., Hoyo C., Murtha A.P., Huang Z., Schildkraut J., Overcash F., Kutzberg J., Jirtle R.L., Iversen E.S., Murphy S.K. Maternal stress, preterm birth, and DNA methylation at imprint regulatory sequences in humans // *Genet. Epigenet.* 2014. V. 6. P. 37–44.
 73. Wylie A.A., Pulford D.J., McVie-Wylie A.J., Waterland R.A., Evans H.K., Chen Y.T., Nolan C.M., Orton T.C., Jirtle R.L. Tissue-specific inactivation of murine M6P/IGF2R // *The American J. Pathology.* 2003. V. 162. P. 321–328.
 74. Yang Y.J., Luo T., Zhao Y., Jiang S.Z., Xiong J.W., Zhan J.Q., Yu B., Yan K., Wie B. Altered insulin-like growth factor-2 signaling is associated with psychopathology and cognitive deficits in patients with schizophrenia // *PLoS One.* 2020. V. 15. e0226688.
 75. Ye X., Kohtz A., Pollonini G., Riccio A., Alberini C. M. Insulin like growth factor 2 expression in the rat brain both in basal condition and following learning predominantly derives from the maternal allele // *PLoS One.* 2015. V. 10. e0141078.
 76. Yu X.-W., Pandey K., Katzman A.C., Alberini C.M. A role for CIM6P/IGF2 receptor in memory consolidation and enhancement // *eLife.* 2020. V. 9. e54781.
 77. Zieker J., Zieke D., Jatzko A., Dietzsch J., Nieselt K., Schmitt A., Bertsch T., Fass-bender K., Spanagel R., Northoff H., Gebicke-Haerter P.J. Differential gene expression in peripheral blood of patients suffering from post-traumatic stress disorder // *Mol. Psychiatry.* 2007. V. 12. P. 116–118.

Insulin-Like Growth Factor 2: New Roles for a Known Molecule

O. V. Malysheva^{1,2}, N. E. Ordyan^{1,*}

¹FSBSI “Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Science”,
St.-Petersburg, 188680 Russia

²FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”,
St.-Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: neo@infran.ru

Abstract—Traditionally, insulin-like growth factor 2 (IGF2) is considered as the main growth factor acting in the fetus during pregnancy. Recent studies indicate a significant role for IGF2 in the adult organism. It has been shown that the *Igf2* gene is expressed at a high level in the central nervous system, where it plays an important role, in particular, mediating the process of consolidation of the hippocampus-dependent memory through interaction with the M6F/IGF2 receptor. The review considers the place of IGF2 in the insulin superfamily, the features of its expression as an imprinted gene, the receptor apparatus and the role of IGF2 in the process of embryonic development and its function in the adult organism. The role of IGF2 in mental and neurological diseases characterized by memory impairment is considered.

Keywords: insulin-like growth factor 2, *Igf2* gene, M6F/IGF2 receptor, central nervous system, memory

УДК 616.98,615.277

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС, СТАРЕНИЕ И КОРОТКИЕ ПЕПТИДЫ

© 2021 г. Б. И. Кузник^{a, b}, Н. С. Линькова^{c, d, e, *}, О. М. Ивко^c

^aКафедра нормальной физиологии, ФГБОУ ВО “Читинская государственная медицинская академия” МЗ РФ, Чита, 672000 Россия

^bИнновационная клиника “Академия здоровья”, Чита, 672038 Россия

^cОтдел биогеронтологии АНО НИЦ “Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии”, Санкт-Петербург, 197110 Россия

^dКафедра терапии, гериатрии и антивозрастной медицины академии постдипломного образования ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА”, Москва, 199034 Россия

^eЛаборатория “Проблем старения” ФГАОУ ВО “Белгородский государственный национальный исследовательский университет”, Белгород, 308009 Россия

*e-mail: miayu@yandex.ru

Поступила в редакцию 25.12.2020 г.

После доработки 30.12.2020 г.

Принята к публикации 10.01.2021 г.

В обзоре оксидативный стресс рассматривается как один из механизмов нарушения функций клеток, органов и тканей. При старении снижается активность ферментов антиоксидантной системы. Активные формы кислорода, образующиеся при оксидативном стрессе, повреждают ДНК, РНК, белки и липиды, приводя к апоптозу клеток. Нейродегенеративные заболевания могут развиваться в условиях оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции. В терапии нейродегенеративной патологии перспективным направлением является использование антиоксидантов, например, мелатонина или коротких пептидов AEDG, KE. Пептид AEDG стимулирует синтез эндогенного мелатонина при старении организма, пептиды AEDG и KE обладают антиоксидантными и геропротекторными свойствами, нормализуя длину теломера и предотвращая апоптоз клеток. Изучение оксидативного стресса на клеточном, органном и тканевом уровне имеет важное значение для геронтологии и поиска новых подходов к терапии нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: оксидативный стресс, старение, нейродегенеративные заболевания, короткие пептиды

DOI: 10.31857/S0301179821020041

Свободнорадикальная теория старения постулирует неспособность защитных механизмов организма реагировать на повреждения, вызванные активными формами кислорода (АФК) [44]. Оксидативный стресс (ОС) — дисбаланс между прооксидантами и антиоксидантами, приводящий к нарушению окислительно-восстановительной сигнализации и повреждению функционально активных молекул в клетке [12, 45]. ОС нарастает с возрастом и влияет на нормальное функционирование тканей и органов. ОС участвует в патогенезе ассоциированных с возрастом заболеваний: нейропатологии, сахарного диабета, атеросклероза, сердечно-сосудистой патологии, нарушениях функции почек и дыхательной системы, дисфункции скелетных мышц, артритов, деменции,

ожирения, остеопороза и метаболического синдрома, злокачественных новообразований [32].

Клетки генерируют АФК как побочные продукты химических реакций процесса клеточного дыхания или в ответ на стрессорное воздействие [23]. АФК включают в себя супероксидный анион-радикал, оксида азота, перекись водорода, гидроксильный радикал, пероксинитрит и другие соединения [30]. АФК продуцируются в митохондриях и пероксисомах с участием семейства NADH-оксидаз, моноаминоксидазы и других ферментов.

Антиоксидантная система включает в себя низкомолекулярные вещества, конкурирующие с АФК за клеточные структуры: витамины, глутатион, липофильные антиоксиданты, мочевую кислоту. Антиоксиданты в большинстве случаев

Сокращения: АТФ — аденозинтрифосфат, АФА — активные формы азота, АФК — активные формы кислорода, БА — болезнь Альцгеймера, БП — болезнь Паркинсона, БХ — болезнь Хантингтона, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ОС — оксидативный стресс, пептид AEDG — Ala-Glu-Asp-Gly, эпителин, пептид KE — Lys-Glu, вилон, РНК — рибонуклеиновая кислота, ФГА — фитогемагглютинин, НТТ — белок хантингтин, KEAP — Kelch-подобный ECH-белок, NAD — никотинамидадениндинуклеотид, NDMAR — рецептор N-метил-D-аспартата, PK — протеинкиназа, PTEN — phosphatase and nestin homolog, SOD — супероксиддисмутаза, TRF — фактор повторов в теломерах (telomere repeat factor).

нейтрализуют АФК в результате прямой химической реакции, приводящей к образованию большого количества менее реактивных или инертных продуктов. В ответ на появление АФК экспрессируется супероксиддисмутаза (SOD), превращающая супероксид кислорода в перекись водорода. Перекись водорода под действием каталазы или глутатионпероксидазы преобразуется в воду и кислород. Дисульфид глутатиона, продуцируемый глутатионпероксидазой во время восстановления пероксидов, затем снова восстанавливается глутатионредуктазой [43]. Другие антиоксидантные белки способны связывать редокс-активные переходные металлы, чтобы поддерживать их в неактивной форме. Железо и медь могут взаимодействовать с перекисью водорода с образованием высокоактивного гидроксильного радикала [51].

Другой механизм защиты от ОС включает активацию ядерного фактора Nrf2. Nrf2 связывается с Kelch-подобным ECH-белком 1 (KEAP1), который действует в качестве субстратного адаптера, обеспечивающего убиквитинирование и деградацию Nrf2 под действием убиквитинлигазы E3 Cullin-3 [25]. В присутствии окислителей, KEAP1 высвобождает Nrf2 с последующей его транслокацией в ядро, где он активирует транскрипцию цитопротекторных генов через промоторные последовательности, содержащие консервативные элементы антиоксидантного ответа [17]. Это увеличивает уровень антиоксидантных ферментов и белков, таких как глутатион-S-трансфераза, NAD, хиноноксидоредуктаза-1, SOD, глутатионпероксидаза, гемоксигеназа-1, глутамат-цистеинлигаза, тиоредоксин и каталаза, а также способствует митохондриальному биогенезу, обеспечивая замену поврежденных органелл [37]. Некоторые ферменты способны восстанавливать поврежденные АФК белки, однако часто это невозможно. В большинстве случаев поврежденные окислителем белки удаляются посредством протеолиза, опосредованного либо убиквитин-протеасомальной, либо лизосомальной системой.

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС, СТАРЕНИЕ И АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВОЗРАСТОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Синтез АФК и активных форм азота (АФА) является частью нормального аэробного клеточного метаболизма. Активация синтеза АФК и АФА происходит при стрессе и развитии ассоциированных с возрастом заболеваний. В то же время АФК, являясь побочными продуктами химических реакций в организме, в низких концентрациях могут выполнять регуляторные функции [8, 20]. При ОС интенсивность синтеза АФК и АФА превосходит антиоксидантную активность защитных систем клетки. Поврежденные молекулы, не восстановленные с помощью репаративной системы клетки и не подвергнутые утилизации, приводят к апоптозу или репликативному старе-

нию клеток. Эти же процессы лежат и в основе старения [53].

Головной мозг чувствителен к окислительно-му дисбалансу из-за его высокой потребности в энергии, усиленного потребления кислорода и большого количества легко окисляемых полиненасыщенных жирных кислот [52]. В головном мозге по сравнению с другими органами содержится значительно меньше антиоксидантов. Это затрудняет нейтрализацию АФК, которые накапливаются в гиппокампе, стриатуме и гипоталамусе при старении, что способствует апоптозу нейронов и снижению когнитивных функций [35].

Эндотелий сосудов головного мозга также является мишенью ОС. Накопление АФК в стенке сосуда вызывает эндотелиальную дисфункцию и участвует в патогенезе цереброваскулярных заболеваний. Сосудистая сеть головного мозга становится более восприимчивой к воспалительным процессам, что способствует усилению образования свободных радикалов [40].

Установлено, что продукция АФК в фибробластах кожи генерируется за счет модуляции метаболизма фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата. При репликативном старении фибробластов повышенная продукция АФК может быть заблокирована путем ингибирования 3 сигнальных путей: PI3K, протеинкиназы C и NADPH-оксидазы. Снижение уровня PTEN (phosphatase and tensin homolog) способствует уменьшению количества АФК в фибробластах кожи человека [36].

Одной из основных мишеней ОС являются нуклеотиды. Под влиянием АФК могут возникать разрывы и модификации оснований ДНК, что приводит к изменению активности генов и нарушению метаболизма клетки. ОС способствует укорочению длины теломер, репликативному старению клеток и уменьшению продолжительности жизни. При этом снижается активность теломеразы, которая не только регулирует длину теломер, но и защищает митохондрии от ОС [16].

На длину теломер влияют следующие факторы: генетическая предрасположенность, пол (женщины имеют более длинные теломеры по сравнению с мужчинами, возможно, причина в антиоксидантной активности эстрогенов), этническая принадлежность (у европейцев теломеры длиннее, чем у представителей негроидной расы), стресс (стресс и депрессия повышают уровень окислительного стресса, что, в свою очередь, уменьшает длину теломер и активность теломеразы), физическая активность (умеренная физическая активность увеличивает длину теломер), ожирение (связано с хроническим воспалением и увеличением АФК, что ведет к уменьшению длины теломер), курение и алкоголь (уменьшают длину теломер) [49]. 8-оксогуанин, индуцированный окислительным стрессом, изменяет способность TRF1 (Telomere Repeat Factor 1 – гомодимер, связывающийся с двухцепочечной TTAGGG-областью теломер и обладающий

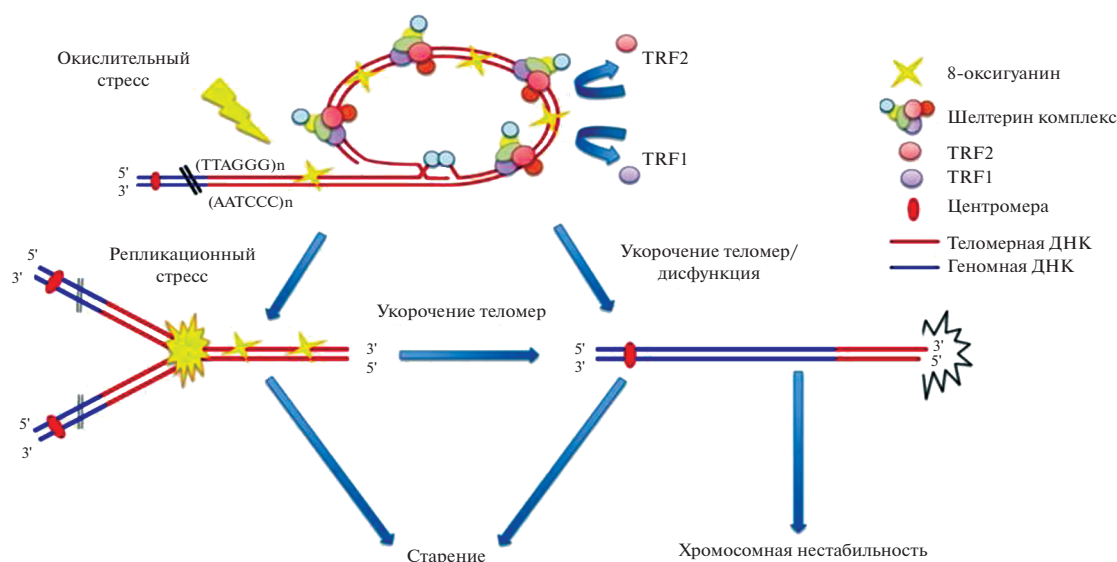


Рис. 1. Окислительный стресс, дисфункция теломер и старение [по 16 в модификации].

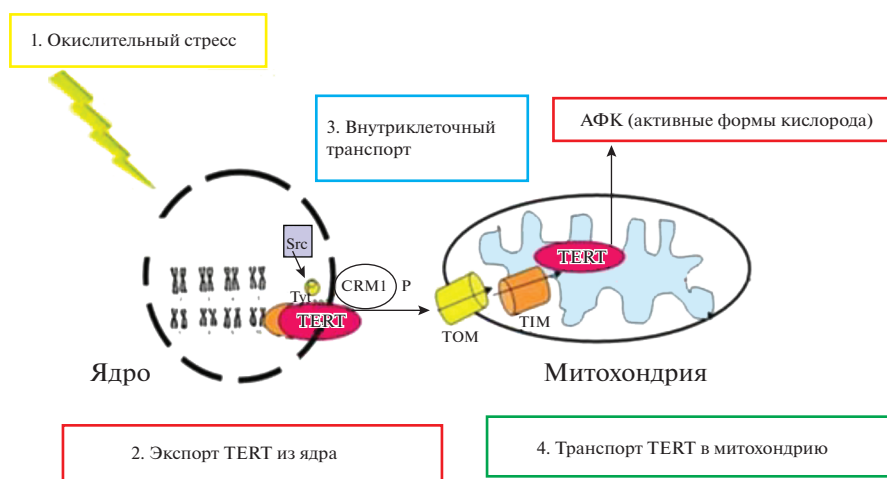


Рис. 2. Окислительный стресс, теломераза и клеточное старение [по 42 в модификации].

способностью ингибировать удлинение теломер теломеразой) и TRF2 (Telomere Repeat Factor 2 — гомодимер, которые связывается с той же областью, что и TRF1, но препятствует распознаванию двуспирального разрыва участка ДНК как повреждения, нуждающегося в репарации) связывать теломерные последовательности. Снижение связывания TRF1 и TRF2 отвечает за арест вилки репликации и укорочение или дисфункцию теломер, которые, в свою очередь, вызывают старение и нестабильность хромосом (рис. 1) [16].

Во время окислительного стресса SRC-киназа фосфорилирует каталитическую субъединицу TERT теломеразы. Далее происходит экспорт TERT из ядра с помощью белка CRM1. TERT транспортируется в митохондрии с помощью

белков TIM и TOM. В митохондриях TERT связывается с комплексом генов митохондриальной ДНК, который индуцирует потребление кислорода митохондриями (рис. 2) [42].

Однако многие продукты окисления белков или липидов могут быть полезны для выживания клеток. Такие соединения обычно образуются при умеренной интенсивности ОС. Этот тип стресса является частью адаптивного ответа (рис. 3) [13].

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Функции гиппокампа могут нарушаться при снижении антиоксидантной активности фермен-

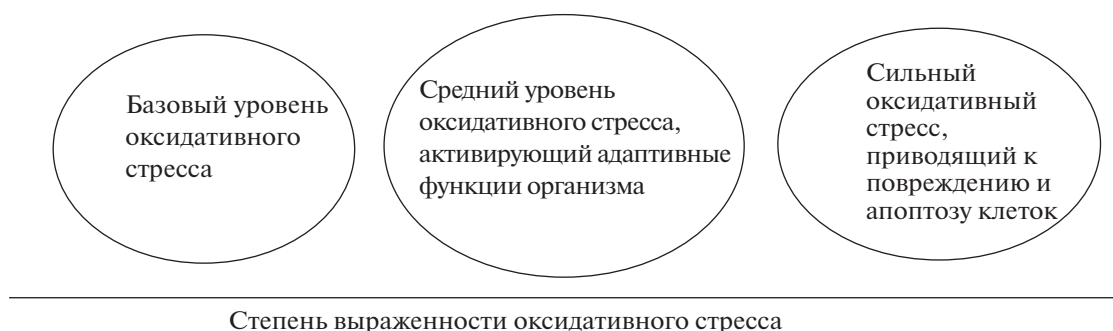


Рис. 3. Уровень окислительного стресса и его влияние на клеточный гомеостаз [по 53 в модификации].

тов и облучении низкими дозами радиации, сопровождаемыми дефицитом внеклеточной SOD [24]. При этом снижаются функции обучения и памяти, уменьшается нейрогенез, происходит снижение численности шипиков дендритов нейронов гиппокампа [54]. Старение также связано с увеличением производства прооксидантов и накоплением конечных продуктов окисления. Нарушения функций гиппокампа при дефиците SOD, воздействии ионизирующего излучения и естественном старении имеют общие механизмы. Уровни тканевого окисления белков, липидов, ДНК и РНК повышаются с возрастом, что объясняется увеличением производства АФК и снижением активности антиоксидантной системы [40, 41].

ОС играет существенную роль в патогенезе болезней Альцгеймера (БА), Паркинсона (БП), Хантингтона (БХ), бокового амиотрофического склероза, атаксии Фридрейха. При всех указанных состояниях развивается митохондриальная дисфункция, сопровождаемая нарушением энергетического обмена и последующей гибелью нервных клеток [23, 47].

Повышенная продукция АФК, связанная с митохондриальной дисфункцией и сниженной антиоксидантной активностью защитной системы организма, снижает синаптическую активность, что приводит к когнитивной дисфункции. ОС и митохондриальная дисфункция образуют патофизиологический круг, который играет важную роль в патогенезе БА. Кроме того, АФК повреждают ядерную и митохондриальную ДНК, липиды, белки, регулирующие гомеостаз кальция и другие функции нейронов. Аномальный клеточный метаболизм, в свою очередь, может влиять на выработку и накопление токсичного β -амилоида и гиперфосфорилированного τ -протеина [47].

ОС и образование свободных радикалов наряду с эксайтотоксичностью приводят к апоптозу нейронов гиппокампа [38]. В то же время эксайтотоксичность и образование свободных радикалов, а также активация рецептора N-метил-D-аспартата (NMDAR) и нарушение синаптических функций, вызванные ОС, непосредственно связаны с патогенезом БА. Более того, механизм действия окислительно-восстановительного стресса на

синапсы ассоциируется с измененной экспрессией рецептора NMDAR. Предполагается, что ОС, опосредованный через рецепторы NMDAR и их взаимодействие с другими молекулами, может быть движущей силой, приводящей к гиперфосфорилированию τ -протеина и дисфункции синапсов [27]. Увеличение концентрации кальция в цитоплазме, наблюдаемое при БА, запускает внутриклеточные каскады, приводящие к повышению уровня АФК, усилению ОС и ухудшению когнитивных функций [19]. Накопление токсичного β -амилоидного пептида в нейронах гиппокампа активирует связанные со стрессом киназы PKC, PKA, CaMKII, способствующие развитию ОС и апоптоза. Понимание роли ОС в нарушении метаболизма нейронов гиппокампа может иметь решающее значение для разработки терапевтических стратегий, направленных на предупреждение развития БА [26]. В патогенезе дегенеративных заболеваний важную роль играют астроциты. Нарушения функций астроцитов приводят к развитию ОС, воспалительным реакциям, глутаматной токсичности [35].

Укорочение теломер, ОС, повреждение ДНК, связанный со старением секреторный фенотип клеток и митохондриальная дисфункция способствуют более быстрому старению нейронов [18]. В других исследованиях выявлена взаимосвязь между снижением длины теломер в лейкоцитах крови и повышенным риском развития БА [21, 34].

Предполагается, что ОС является этиопатогенетическим фактором не только при БА, но и при других дегенеративных заболеваниях, что обусловлено нарушением регуляции антиоксидантного ответа, приводящего к дисфункции митохондрий [23].

Основной патологической особенностью БП является потеря дофаминергических нейронов и накопление телец Леви, содержащих α -синуклеин. При БП ингибируется активность митохондриальных комплексов I и IV в дофаминергических нейронах черной субстанции [50]. При этом α -синуклеин может быть импортирован в митохондрии и связываться со внутренней мембраной митохондрий дофаминергических нейронов. Гиперэкспрессия α -синуклеина обостряет мито-

хондриальную дисфункцию, ОС и нейропатологию, вызванную ингибированием комплекса I, тогда как дефицит α -синуклеина ослабляет эти эффекты [39]. В то же время мономерный α -синуклеин способен взаимодействовать с АТФ-синтазой, что приводит к увеличению продукции АТФ. Кроме того, агрегированный α -синуклеин индуцирует изменение проницаемости мембран митохондрий, что приводит к их набуханию и апоптозу клеток [33].

При БХ отмечается многократное увеличение количества триплетов CAG в гене белка хантинтина (НТТ), что приводит к повторениям полиглутамина в белке и снижению активности дыхательных комплексов II и III митохондрий [10]. В то же время ОС и воспаление являются другими распространенными патогенетическими факторами БХ [11]. В модели БХ у животных с ингибированием митохондриального комплекса II сверхэкспрессия гена NFE2L2 оказывает нейропротекторный эффект. Котрансфекция NFE2L2 с мутантным НТТ в первичных нейронах стриатума снижает время метаболизма мутантного НТТ и улучшает жизнеспособность клеток [48]. Окислительный стресс при БА и других нейродегенеративных заболеваниях является неотъемлемой частью патологического процесса и, следовательно, антиоксиданты могут быть полезны для терапии и профилактики указанных заболеваний [15, 23, 46]. Однако положительный результат действия антиоксидантов при нейродегенеративных заболеваниях может быть достигнут лишь в случае, если терапевтический агент способен преодолевать гематоэнцефалический барьер и усиливать механизмы эндогенной антиоксидантной защиты [14]. Кроме того, для лечения и профилактики БА могут быть использованы соединения, способные модулировать выработку АФК, например, мелатонин [22], или стимулирующие его эндогенный синтез пептиды эпифиза [3, 5].

ПЕПТИДЫ AEDG, KE, ГЕРОПРОТЕКЦИЯ И ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

Короткие пептиды AEDG и KE, обладающие антиоксидантными свойствами, способствуют увеличению длины теломер благодаря активации теломеразы. Пептид AEDG (Ala-Glu-Asp-Gly, Эпиталон) — регулятор функций эпифиза, сетчатки глаза и нейроиммуноэндокринной системы, обнаружен в составе полипептидного комплекса эпифиза [5]. Пептид AEDG нормализует ночной пик секреции гормонов мелатонина и кортизола у животных и лиц пожилого возраста, обладает иммунопротекторным, онкостатическим действием, повышает среднюю и максимальную продолжительность жизни животных в эксперименте [1, 9]. Добавление пептида AEDG в культуру эмбриональных фибробластов человека индуцирует экспрессию гена теломеразы и активацию

собственно фермента теломеразы, что приводит к увеличению длины теломер в 2.4 раза [28, 29].

Пептид KE (Lys-Glu, Вилон) — представитель пептидных тимомиметиков, который был обнаружен в составе полипептидного комплекса, лекарственного препарата Тималина. Пептид KE стимулирует врожденный и адаптивный иммунитет, оказывает активирующее действие на макрофаги, лимфоциты, тимоциты и нейтрофилы [2, 4, 9]. Пептид KE при введении в организм трансгенных мышей подавляет экспрессию онкогена HER-2/neu в 2 раза, что сопровождается уменьшением диаметра опухоли [4, 9]. Кроме того, пептид KE способствует увеличению доли транскрибируемого эухроматина и снижению количества гетерохроматина в лимфоцитах крови лиц старческого возраста [4].

Установлено, что пептид иммунной системы KE и пептид эпифиза AEDG регулируют длину теломер в ФГА-стимулированных лимфоцитах крови. Этот результат коррелирует с продлением жизни у животных, получавших инъекции указанных пептидов. В большинстве случаев изменения длины теломер наблюдалось у людей среднего возраста: 8 случаев у мужчин среднего возраста против 4 случаев у молодых мужчин. Кроме того, изменение длины теломер чаще наблюдалось после применения пептида AEDG (7 случаев статистически значимых изменений) по сравнению с пептидом KE (5 случаев). Увеличение длины теломер после применения изучаемых пептидов наблюдалось в 2 раза чаще, чем ее уменьшение: 8 случаев против 4. Максимальное увеличение длины теломер (на 156%) было зарегистрировано в ФГА-стимулированных лимфоцитах человека среднего возраста после применения пептида AEDG. Таким образом, выявлена тенденция к “нормализации” длины теломер в ФГА-стимулированных лимфоцитах после применения пептидов. Пептиды AEDG и KE увеличивают длину теломер лимфоцитов по сравнению со средним значением, если оно было ниже среднего значения, и уменьшают этот параметр, если он изначально превышал среднее значение [5, 6].

Пептид AEDG нормализует значения антиоксидантной активности при возрастной патологии. После лечения пептидом AEDG происходит увеличение антирадикальной активности против АФК по сравнению с уровнем его до лечения [4]. Также наблюдается увеличение данной активности по сравнению с нормальной исследуемой группой без патологии. Кроме того, пептиды KE и AEDG снижают апоптоз и количество АФК в культуре нейронов крысы. При добавлении пероксида водорода в культуру нейронов крысы происходит увеличение количества АФК в 8 раз. При добавлении пептида KE в культуру нейронов с пероксидом водорода происходит статистически значимое уменьшение АФК в 0.8 раз, а при добавлении пептида AEDG — в 0.7 раз по сравне-

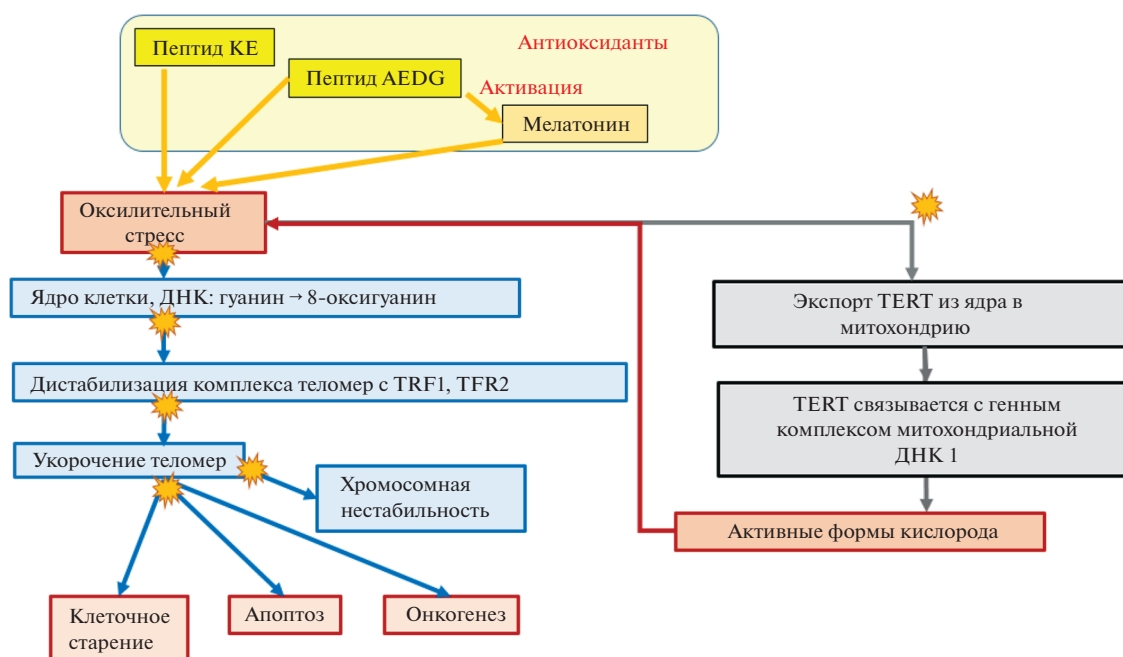


Рис. 4. Предполагаемый механизм антиоксидантного и геропротекторного действия пептидов AEDG и KE.

нию с АФК в культуре нейронов с пероксидом водорода [31].

Таким образом, пептиды KE и AEDG, обладая антиоксидантным действием, снижают уровень ОС в клетке. Это способствует предотвращению следующего каскада реакций: трансформации гуанина в 8-оксигуанин, дестабилизации комплекса теломер с белками TRF1, TRF2, укорочению теломер, хромосомной нестабильности, клеточному старению, апоптозу и онкогенезу. Кроме того, снижение уровня окислительного стресса под действием пептидов разрывает круг положительной обратной связи: окислительный стресс—экспорт TERT из ядра в митохондрию—связывание TERT с комплексом митохондриальной ДНК—окислительный стресс (рис. 4). Эта гипотеза подтверждается тем, что пептиды способствуют нормализации длины теломер и активации TERT, преодолению лимита клеточных делений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОС является одним из механизмов нарушения функций клеток, органов и тканей при старении. При действии сильного ОС, последствия которого не могут быть устранены белками антиоксидантной системы, наблюдается повреждение структуры ДНК, РНК, белков и липидов, приводящее к апоптозу клеток. Наиболее подверженным ОС являются нейроны головного мозга. Таким образом, ассоциированные с возрастом заболевания (БА, БХ, БП и др.) могут развиваться в условиях ОС. В терапии нейродегенеративной патологии перспективным направлением является использование антиоксидантов, например, мелатонина

или коротких пептидов AEDG, KE. Пептид AEDG стимулирует синтез эндогенного мелатонина при старении организма, пептиды AEDG и KE обладают антиоксидантными и геропротекторными свойствами, нормализуя длину теломер и предотвращая апоптоз клеток. Понимание молекулярных механизмов ОС имеет важное значение для поддержания физиологических функций организма при старении и нейродегенеративной патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коркушко О.В., Хавинсон В.Х., Шатило В.Б. Пинеальная железа: пути коррекции при старении. СПб.: Наука. 2006.
2. Севостьянова Н.Н., Линькова Н.С., Полякова В.О. и др. Иммуномодулирующее действие вилона и его аналога в культурах клеток тимуса человека и животных // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2012. № 4. С. 220–223.
3. Трофимова С.В., Линькова Н.С., Клименко А.А. и др. Пинеамин повышает синтез мелатонина в эпифизе у лиц пожилого возраста // Успехи геронтологии. 2017. Т. 30. № 3. С. 422–426.
4. Хавинсон В.Х., Кузник Б.И., Рыжак Г.А. Пептидные геропротекторы — эпигенетические регуляторы физиологических функций организма. СПб.: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена, 2014.
5. Хавинсон В.Х., Копылов А.Т., Васильевский Б.В. и др. Идентификация пептида AEDG в полипептидном комплексе эпифиза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 164. № 7. С. 52–55.
6. Хавинсон В.Х., Пендина А.А., Ефимова О.А. и др. Влияние пептида AEDG на длину теломер и митотический индекс ФГА-стимулированных лимфо-

- цитов крови человека // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2019. № 3. С. 175–178.
7. *Хавинсон В.Х., Линькова Н.С., Пендина А.А. и др.* Изучение влияния пептида КЕ на длину теломер хромосом ФГА-стимулированных лимфоцитов человека // Медицинский академический журнал. 2019. Специальный выпуск. С. 166–168.
 8. *Ames B.N., Shigenaga M.K.* Oxidants are a major contributor to aging // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1992. V. 663. P. 85–96.
 9. *Anisimov V.N., Khavinson V.Kh.* Peptide bioregulation of aging: results and prospects // *Biogerontology*. 2010. № 11. P. 139–149.
<https://doi.org/10.1007/s10522-009-9249-8>
 10. *Bates G.P., Dorsey R., Gusella J.F. et al.* Huntington disease // *Nature Reviews Disease Primers*. 2015. V. 1.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2015>
 11. *Browne S.E., Beal M.F.* Oxidative damage in Huntington's disease pathogenesis // *Antioxidants & Redox Signaling*. 2006. V.8. № 11–12. P. 2061–2073.
 12. *Cabello-Verrugio C., Simon F., Trollet C., Santibañez J.F.* Oxidative Stress in Disease and Aging: Mechanisms and Therapies // *Oxid. Med. Cell Longev*. 2017. 4310469.
<https://doi.org/10.1155/2017/4310469>
 13. *Cai Z., Yan L.J.* Protein oxidative modifications: beneficial roles in disease and health // *J. Biochem. Pharmacol. Res.* 2013. V. 1. P. 15–26.
 14. *Carvalho A.N., Firuzi O., Gama M.J. et al.* Oxidative Stress and Antioxidants in Neurological Diseases: Is There Still Hope? // *Curr. Drug Targets*. 2017. V. 18. № 6. P. 705–718.
<https://doi.org/10.2174/1389450117666160401120514>
 15. *Chen Z., Zhong C.* Oxidative stress in Alzheimer's disease // *Neurosci. Bull.* 2014. V. 30. № 2. P. 271–281.
<https://doi.org/10.1007/s12264-013-1423-y>
 16. *Coluzzi E., Leone S., Sgura A.* Oxidative Stress Induces Telomere Dysfunction and Senescence by Replication Fork Arrest // *Cells*. 2019. V. 8. № 1. pii: E19.
<https://doi.org/10.3390/cells8010019>
 17. *Denzer I., Munch G., Friedland K.* Modulation of mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases via activation of nuclear factor erythroid-2-related factor 2 by food-derived compounds // *Pharmacol. Res.* 2016. V. 1. № 3. P. 80–94.
 18. *Ding X., Liu X., Wang F. et al.* Role of Senescence and Neuroprotective Effects of Telomerase in Neurodegenerative Diseases // *Rejuvenation Res.* 2019.
<https://doi.org/10.1089/rej.2018.2115>
 19. *Farooqui A.A., Yi Ong W., Lu X.R. et al.* Neurochemical consequences of kainate-induced toxicity in brain: involvement of arachidonic acid release and prevention of toxicity by phospholipase A(2) inhibitors // *Brain Res. Rev.* 2001. V. 38. P. 61–78.
 20. *Ferrer M.D., Sureda A., Mestre A. et al.* The double edge of reactive oxygen species as damaging and signaling molecules in HL60 cell culture // *Cell Physiol. Biochem*. 2010. V. 25. P. 241–252.
<https://doi.org/10.1159/000276558>
 21. *Guo Y., Yu H.* Leukocyte Telomere Length Shortening and Alzheimer's Disease Etiology // *J. Alzheimers Dis.* 2019. V. 69. № 3. P. 881–885.
<https://doi.org/10.3233/JAD-190134>
 22. *Hossain M.F., Uddin M.S., Uddin G.M.S. et al.* Melatonin in Alzheimer's Disease: A Latent Endogenous Regulator of Neurogenesis to Mitigate Alzheimer's Neuropathology // *Mol. Neurobiol.* 2019. V. 56. № 12. P. 8255–8276.
<https://doi.org/10.1007/s12035-019-01660-3>
 23. *Huang M.L., Chiang S., Kalinowski D.S. et al.* The Role of the Antioxidant Response in Mitochondrial Dysfunction in Degenerative Diseases: Cross-Talk between Antioxidant Defense, Autophagy, and Apoptosis // *Oxid. Med. Cell Longev*. 2019. 6392763.
<https://doi.org/10.1155/2019/6392763>
 24. *Huang T.T., Leu D., Zou Y.* Oxidative stress and redox regulation on hippocampal-dependent cognitive functions // *Arch. Biochem. Biophys.* 2015. V. 576. P. 2–7.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.03.014>
 25. *Joshi G., Johnson J.A.* The Nrf2-ARE pathway: A valuable therapeutic target for the treatment of neurodegenerative diseases // *Recent. Pat. CNS Drug Discov.* 2012. V. 7. P. 218–229.
 26. *Kamat P.K., Kalani A., Rai S. et al.* Mechanism of Oxidative Stress and Synapse Dysfunction in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Understanding the Therapeutics Strategies // *Mol. Neurobiol.* 2016. V. 53. № 1. P. 648–661.
 27. *Kamat P.K., Rai S., Swarnkar S. et al.* Okadaic acid-induced tau phosphorylation in rat brain: role of NMDA receptor // *Neuroscience*. 2013. V. 238. P. 97–113.
 28. *Khavinson V.Kh., Bondarev I.E., Butyugov A.A., Smirnova T.D.* Peptide Promotes Overcoming of the Division Limit in Human Somatic Cell // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2004. V. 137. № 5. P. 613–616.
 29. *Khavinson V.Kh., Bondarev I.E., Butyugov A.A.* Epithalon Peptide Induces Telomerase Activity and Telomere Elongation in Human Somatic Cells // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2003. V. 135. № 6. P. 590–592.
 30. *Korovila I., Hugo M., Castro J.P. et al.* Proteostasis, oxidative stress and aging // *Redox. Biol.* 2017. V. 13. P. 550–567.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.07.008>
 31. *Kozina L.S., Arutjunyan A.V., Khavinson V.Kh.* Antioxidant properties of geroprotective peptides of the pineal gland // *Adv. Gerontol. Geriatr. Suppl.* 2007. P. 213–216.
 32. *Liu Z., Zhou T., Ziegler A.C. et al.* Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to clinical applications // *Oxid. Med. Cell Longev*. 2017. 2525967
<https://doi.org/10.1155/2017/2525967>
 33. *Ludtmann M.H.R., Angelova P.R., Horrocks M.H. et al.* α -Synuclein oligomers interact with ATP synthase and open the permeability transition pore in Parkinson's disease // *Nature Communications*. 2018. V. 9. № 1. P. 2293.
<https://doi.org/10.1038/s41467-018-04422-2>
 34. *Ma F., Lv X., Du Y. et al.* Association of Leukocyte Telomere Length with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Role of Folate and Homocysteine // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2019. P. 1–12.
<https://doi.org/10.1159/000501958>
 35. *Mythri R.B., Venkateshappa C., Harish G. et al.* Evaluation of markers of oxidative stress, antioxidant function and astrocytic proliferation in the striatum and frontal cortex of Parkinson's disease brains // *Neurochemical research*. 2011. V. 36. P. 1452–1463.
<https://doi.org/10.1007/s11064-011-0471-9>
 36. *Noh E.M., Kim J.M., Hong O.Y. et al.* PTEN inhibits replicative senescence-induced MMP-1 expression by regulating NOX4-mediated ROS in human dermal fi-

- broblasts // *J. Cell Mol. Med.* 2017. V. 21. № 11. P. 3113–3116.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.13220>
37. Patel M. Targeting oxidative stress in central nervous system disorders // *Trends Pharmacol. Sci.* 2016. V. 37. P. 768–778.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.06.007>
 38. Rai S., Kamat P.K., Nath C., Shukla R. Glial activation and post-synaptic neurotoxicity: the key events in streptozotocin (ICV) induced memory impairment in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014. V. 117. P. 104–117.
 39. Reeve A.K., Ludtmann M.H.R., Angelova P.R. et al. Aggregated α -synuclein and complex I deficiency: exploration of their relationship in differentiated neurons // *Cell Death & Disease.* 2015. V. 6. e1820.
<https://doi.org/10.1038/cddis.2015.166>
 40. Salminen L.E., Paul R.H. Oxidative stress and genetic markers of suboptimal antioxidant defense in the aging brain: a theoretical review // *Rev. Neurosci.* 2014. V. 25. № 6. P. 805–819.
<https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0046>
 41. Santos R.X., Correia S.C., Zhu X. et al. Mitochondrial DNA oxidative damage and repair in aging and Alzheimer's disease // *Antioxid. Redox. Signal.* 2013. V. 18. № 18. P. 2444–2457.
<https://doi.org/10.1089/ars.2012.5039>
 42. Saretzki G. Cellular senescence in the development and treatment of cancer // *Current Pharmaceutical Design.* 2010. V. 16. № 1. P. 79–100.
 43. Sautin Y.Y., Johnson R.J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox // *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008. V. 27. P. 608–619.
<https://doi.org/10.1080/15257770802138558>
 44. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine // *Redox Biol.* 2015. V. 4. P. 180–183.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>
 45. Sies H., Jones D. Oxidative stress. In: Fink G., editor. 2nd ed. Vol. 3. Elsevier; Amsterdam: 2007. P. 45–48.
 46. Thapa A., Carroll N.J. Dietary Modulation of Oxidative Stress in Alzheimer's Disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 7. pii: E1583.
<https://doi.org/10.3390/ijms18071583>
 47. Tönnies E., Trushina E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease // *J. Alzheimers Dis.* 2017. V. 57. № 4. P. 1105–1121.
<https://doi.org/10.3233/JAD-161088>
 48. Tsvetkov A.S., Arrasate M., Barmada S. et al. Proteostasis of polyglutamine varies among neurons and predicts neurodegeneration // *Nature Chemical Biology.* 2013. V. 9. № 9. P. 586–592.
<https://doi.org/10.1038/nchembio.1308>
 49. Turner K.J., Vasu V., Griffin D.K. Telomere Biology and Human Phenotype // *Cells.* 2019. V. 8. № 1. pii: E73.
<https://doi.org/10.3390/cells8010073>
 50. Tysnes O.-B., Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease // *J. Neural Transmission.* 2017. V. 124. № 8. P. 901–905.
<https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
 51. Valko M., Jomova K., Rhodes C.J. et al. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease // *Arch. Toxicol.* 2016. V. 90. P. 1–37.
<https://doi.org/10.1007/s00204-015-1579-5>
 52. Wang X., Wang W., Li L. et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. V. 1842. № 8. P. 1240–127.
<https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2013.10.015>
 53. Yan L.J. Positive oxidative stress in aging and aging-related disease tolerance // *Redox Biol.* 2014. V. 2. P. 165–169.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.01.002>
 54. Zou Y., Zou Y., Corniola R. et al. Extracellular superoxide dismutase is important for hippocampal neurogenesis and preservation of cognitive functions after irradiation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. V. 109. № 52. P. 21522–21527.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1216913110>

Oxidative Stress, Aging and Short Peptidees

B. I. Kuznik^{1, 2}, N. S. Linkova^{3, 4, 5, *}, O. M. Ivko³

¹Department of the Normal Physiology, Chita State Medical Academy, Chita, Russia

²Innovation Clinic "Academy of Health", Chita, Russia

³Department of Biogerontology St. Petersburg Bioregulation and Gerontology Institute, St. Petersburg, Russia

⁴Department of Therapy, Geriatrics, and Anti-Aging Medicine, Academy of Postgraduate Education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia

⁵Belgorod National Research University, Belgorod, 308009 Russia

*e-mail: miayy@yandex.ru

Abstract—The review discussed the oxidative stress as one of the mechanism of cells, organs and tissues function disorders. The activity of antioxidant ferments decreases during aging. Oxygen active form, which synthesized in oxidative stress, damaged DNA, RNA, proteins and lipids and initiated cell apoptosis. Neurodegenerative diseases can development during oxidative stress and mitochondrial dysfunction. The perspective way in neurodegeneration therapy is applying antioxidants, for example, melatonin and short peptides (AEDG, KE). AEDG peptide stimulates endogen melatonin synthesis. AEDG and KE peptides have antioxidant and geroprotective effects. These peptides normalize telomere length and prevent cell apoptosis. The investigation of oxidative stress in cells, organs and tissue levels has important significance for gerontology and creating the new ways in therapy of neurodegenerative diseases.

Keywords: oxidative stress, aging, cognitive functions, neurodegenerative diseases, short peptides

УДК 612.821

НЕЙРОМОДУЛЯЦИЯ МОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ НЕИНВАЗИВНЫХ ЦЕРЕБЕЛЛЯРНОЙ И СПИНАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИЙ ПОСТОЯННЫМ ТОКОМ

© 2021 г. Ю. К. Столбков^а, *, Ю. П. Герасименко^а, **

^аФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: stolbkovyk@infran.ru

**e-mail: gerasimenko@infran.ru

Поступила в редакцию 29.10.2020 г.

После доработки 05.11.2020 г.

Принята к публикации 18.11.2020 г.

В обзоре представлены нейрофизиологические и поведенческие данные, полученные в экспериментальных и клинических работах последних лет, авторы которых неинвазивно воздействовали на мозжечок и спинной мозг слабым постоянным током с целью улучшения и восстановления моторных функций. Поведенческие данные свидетельствуют о положительном потенциале таких воздействий, а нейрофизиологические — расширяют наши представления о механизмах их влияний. Рассматриваются специфичность анодной и катодной стимуляций в регуляции двигательных функций. Отмечены возможные причины противоречивости результатов разных авторов, использовавших нейромодуляцию мозжечка и спинного мозга слабым постоянным током.

Ключевые слова: моторные функции, мозжечок, спинной мозг, неинвазивная стимуляция, постоянный ток, здоровые люди, пациенты

DOI: 10.31857/S0301179821020089

Многие неврологические заболевания и состояния (например, болезнь Паркинсона, инсульты, травмы головного/спинного мозга, церебральный паралич) характеризуются нарушениями моторных функций [1, 9, 13, 52, 85]. Снижение их качества характерно и для пожилых людей. Моторный дефицит — это большое бремя для человека и большое препятствие для его возвращения к нормальной жизни, однако на сегодняшний день моторное восстановление у большей части пациентов остается неполным [9, 13, 101, 102, 108], что делает поиск новых эффективных способов моторной реабилитации важной задачей трансляционной неврологии [102]. Неинвазивные способы модуляции активности нейронных сетей мозжечка и спинного мозга с помощью слабого постоянного тока относятся к числу результатов такого поиска [53, 90]. Они являются способами индукции функциональных изменений и нейропластичности в мозжечке и спинном мозге человека [20, 90] — в двух отделах центральной нервной системы (ЦНС), критически важных для реализации моторных функций. Эти методы, позволяющие неинвазивно тестировать нейронные сети, в последние годы пользуются большой популярностью, так как они модулируют активность мозжечка и спинного мозга без значитель-

ных побочных эффектов, могут служить эффективным средством выяснения важных нейрофизиологических и патофизиологических аспектов их функции, могут иметь терапевтические перспективы у пациентов с моторными нарушениями [45, 80, 90]. Возможность применения этих методов во время активных движений человека, делает их идеальным инструментом для выяснения механизмов моторного контроля [44].

Поскольку в настоящее время нет фармакологических препаратов, избирательно влияющих на мозжечок или спинной мозг, их неинвазивная стимуляция постоянным током открывает многообещающие терапевтические перспективы [90]. Благодаря обширным связям мозжечка с различными отделами ЦНС, его нейромодуляция, возможно, сможет помочь уменьшить проблемы, возникающие из-за поражений отдаленных от мозжечка, но связанных с ним отделов [90], и, следовательно, даст возможность неинвазивно повлиять на отделы, непосредственно недоступные для такой стимуляции. На супраспинальные структуры ЦНС можно влиять также с помощью неинвазивной стимуляции спинного мозга: благодаря его связям с головным мозгом, спинальная стимуляция может вызывать функциональные изменения и нейропластичность в супраспинальных

структурах ЦНС [79]. Кроме того, спинной мозг, даже при его изоляции от остальной части ЦНС, сохраняет (хотя и не в полном объеме) возможность выполнять некоторые функции, которые головной мозг обеспечивает в нормальных условиях, поэтому нейромодуляция спинного мозга, возможно, сможет способствовать такому сохранению и облегчит последующее функциональное восстановление пациентов [90].

Чрескожные стимуляции мозжечка и чрескожные спинальные стимуляции постоянным током являются методиками производными от транскраниальной стимуляции коры больших полушарий — методики, большой вклад в формирование которой принадлежит ученым нашей страны (см., например [2, 6, 7, 14]). Идея использовать чрескожную стимуляцию постоянным током низкой интенсивности для модуляции функций мозжечка и спинного мозга человека базируется на данных, согласно которым транскраниальная стимуляция таким током модулирует возбудимость моторной коры и, следовательно, должна модулировать и другие структуры ЦНС [80, 90, 92].

В настоящее время принято считать, что как и в случае стимуляции слабым постоянным током коры больших полушарий, чрескожные воздействия на мозжечок и спинной мозг, по-видимому, реализуются, по крайней мере, частично, за счет поляризации мембран нейронов и индукции нейропластичности [90]. Согласно литературным данным, чрескожная стимуляция слабым постоянным током не вызывает потенциалов действия: электрическое поле смещает потенциал мембраны, тем самым влияя на скорость разрядов нейрона [56]. Такая стимуляция смещает мембранный потенциал в сторону деполяризации или гиперполяризации, что делает нейрон более/менее склонным к возбуждению, а не вызывает возбуждение как таковое, поэтому ее влияние рассматривают как нейромодулирующее [97]. При размещении над первичной моторной корой анода, чрескожная стимуляция усиливает разряды за счет гиперполяризации дендритов и деполяризации тел клеток вертикально ориентированных пирамидных нейронов, а при размещении катода — оказывает противоположный эффект [56]. Эти различия в эффектах полярности электродов, как правило, наблюдались при стимуляции моторной коры. Но отсюда вовсе не следует, что тормозные или стимулирующие эффекты конкретной полярности (катодной или анодной) будут одними и теми же, когда стимуляцию применяют к разным областям мозга [97]. Исследователи полагают, что сопровождающие стимуляцию долговременные изменения возбудимости нейронов (т.е. последствие) обусловлены глутаматергической нейропластичностью, зависящей от N-метил-D-аспартатного рецептора, и аналогичны долговре-

менному потенцированию и долговременной депрессии [75].

В нашем обзоре представлены данные по влиянию неинвазивной стимуляции мозжечка и спинного мозга постоянным током низкой интенсивности на двигательные функции здорового человека и пациентов, полученные в последнее время. Почти полное отсутствие в прежние годы в этой области рандомизированных, контролируемых фиктивной стимуляцией, исследований, прогресс медицинской биологии и технологий медицинской инженерии относятся к побудительным причинам написания настоящего обзора.

В литературе встречаются различные названия методов неинвазивных воздействий слабым постоянным током на головной мозг, мозжечок и спинной мозг: транскраниальная стимуляция головного мозга/мозжечка постоянным током, спинальная транскутанеальная стимуляция, спинальная стимуляция постоянным током, трансвертебральная/трансспинальная/спинальная микрополяризация постоянным током, транскраниальная микрополяризация головного мозга. Общим для упомянутых неинвазивных воздействий является то, что они реализуются при помощи накожных электродов. Поэтому, мы сочли возможным использовать в обзоре следующие термины: чрескожные стимуляции мозжечка постоянным током (ЧСМПТ) и чрескожные спинальные стимуляции постоянным током (ЧССПТ).

ЧРЕСКОЖНЫЕ СТИМУЛЯЦИИ МОЗЖЕЧКА ПОСТОЯННЫМ ТОКОМ (ЧСМПТ)

Анатомическое расположение мозжечка, высокая чувствительность его коры к магнитным и электрическим стимулам, влияние мозжечка на многие моторные и немоторные функции делают его идеальным объектом для исследовательских и терапевтических целей [101]. Интегрируя проприоцептивные, соматосенсорные, зрительные и вестибулярные сигналы, мозжечок играет критически важную роль в обеспечении моторных функций, включая равновесие, поддержание вертикальной позы и контроль локомоции [73, 81]. В последние годы модуляция мозжечковой активности и его связей с другими областями ЦНС слабым постоянным током стали новой темой исследований в области клинической нейробиологии [73].

Для стимуляции всего мозжечка активный электрод размером 7×5 см центрируют над мозжечком на 1–2 см ниже инициатора, а индифферентный — помещают на щеке, на правом плече или на коже головы [48]. Для стимуляции одного полушария мозжечка используют электроды размером 5×5 см, причем активный электрод центрируют на 3 см латеральнее инициатора, а индиффе-

рентный помещают ипсилатерально на щеке [107]. Стимуляцию проводят в течение 15–25 мин при интенсивности тока 1–3 мА. С помощью вычислительных моделей показано, что при позиционировании активного электрода над мозжечком, а индифферентного — на правой руке, постоянный ток концентрируется, главным образом, в мозжечке с незначительной утечкой на другие структуры головного мозга [83]. Подробные сведения о технических аспектах стимуляции мозжечка постоянным током были недавно даны в обзорах [99] и [90].

Будучи интеграционным центром, получающим мультимодальную сенсомоторную информацию от спинного мозга, коры больших полушарий и вестибулярных ядер, мозжечок непрерывно сравнивает эфферентные копии с реafferентными сигналами и корректирует расхождения между ними, чтобы обеспечить выполнение плавных, хорошо скоординированных движений, причем, вследствие дефицита прямых связей между мозжечком и периферией, эта сложная задача решается главным образом путем модуляции активности первичной моторной коры через церебелло-таламо-кортикальные пути [73].

Результаты стимуляции мозжечка у здоровых людей

Амплитуда моторного вызванного потенциала, инициируемого магнитной стимуляцией первичной моторной коры, снижается, если за несколько миллисекунд до ее стимуляции воздействовать магнитным импульсом на контралатеральное полушарие мозжечка [96]. Это снижение интерпретируют как результат активации клеток Пуркиньи мозжечка кондиционирующим магнитным импульсом — результат активации, приводящей к ингибированию активности зубчатых ядер мозжечка, которые оказывают возбуждающие влияния на первичную моторную кору через таламус [23]. Из-за ингибирующей, по отношению к моторной коре, природы кондиционирующего стимула, это снижение называют церебелло-церебральным торможением (ЦЦТ) [53]. Как показали работы ряда авторов, этим торможением можно управлять с помощью неинвазивных магнитной и электрической стимуляций (рис.1).

У здоровых людей Galea et al. [50] оценивали ЦЦТ до и после 25 мин ЧСМПТ. Они показали, что такая стимуляция уменьшала ЦЦТ, если над мозжечком был катод, но увеличивала его, если над мозжечком был анод, тогда как фиктивная стимуляция не влияла на ЦЦТ. Причем уменьшение ЦЦТ после стимуляции катодом имело место не менее 30 мин после выключения тока. Это исследование представило первые нейрофизиологические данные, демонстрирующие влияние ЧСМПТ на эфферентный мозжечковый выход к

моторной коре у здоровых людей [90]. Контрольные эксперименты показали связь модуляции ЦЦТ под влиянием ЧСМПТ с модуляцией возбудимости нейронов мозжечка [53]. Недавно Küper et al. [67] с помощью функциональной томографии получили данные, свидетельствующие в пользу представлений о том, что снижение ЦЦТ в результате неинвазивной стимуляции мозжечка катодом связано с растормаживанием активности зубчатых ядер. Они оценивали изменения активности этих ядер мозжечка под влиянием стимуляции его правого полушария постоянным током (1.8 мА в течение 21 мин). Испытуемые в сканере томографа выполняли простую моторную задачу — повторяющиеся латеральные движения указательного пальца правой руки. Авторы сообщили, что статистически значимая активация зубчатых ядер наблюдалась билатерально во время стимуляции мозжечка катодом. Стимуляция анодом приводила к противоположному по знаку изменению их активности, хотя изменения в этом случае были только на уровне тренда.

Первые поведенческие доказательства влияния ЧСМПТ на моторное обучение здоровых людей были получены Jayaram et al. [64], которые стимулировали мозжечок во время адаптации ходьбы по бегущей дорожке с “расщепленным” ремнем (ремень под одной ногой двигался со скоростью 1.5 м/с, а под другой — со скоростью 0.5 м/с). Анодная стимуляция ускоряла моторную адаптацию, а при катодной — наблюдалась тенденция к ее замедлению [64]. Об отрицательном влиянии катодной стимуляции мозжечка на локомоторную адаптацию, сообщили также Fernandez et al. [44]. Такая стимуляция ухудшала контроль равновесия у здоровых людей [49], а анодная — улучшала его [86]. О положительном влиянии анодной ЧСМПТ на моторное обучение у здоровых людей сообщали Кислицкий и др. [8]. Ускорение овладением моторными навыками под влиянием такой стимуляции наблюдали Cantarero et al. [34], а также Wessel et al. [103].

В исследовании Herzfeld et al. [58] здоровые добровольцы выполняли активные движения рукой по направлению к цели, которым противодействовала внешняя сила (ее величина была пропорциональна скорости движения руки). Добровольцы учились выполнять движения за 0.4–0.5 с. Об ошибках выполнения задачи, т.е. о больших или меньших длительностях движения, они получали информацию с помощью зрительной обратной связи. Авторы обнаружили, что анодная стимуляция правого полушария мозжечка ускоряла обучение выполнению этой задачи, тогда как катодная — замедляла ее. Они также показали, что катодная ЧСМПТ во время приобретения моторного навыка приводила к ухудшению его удержания, что свидетельствует об участии

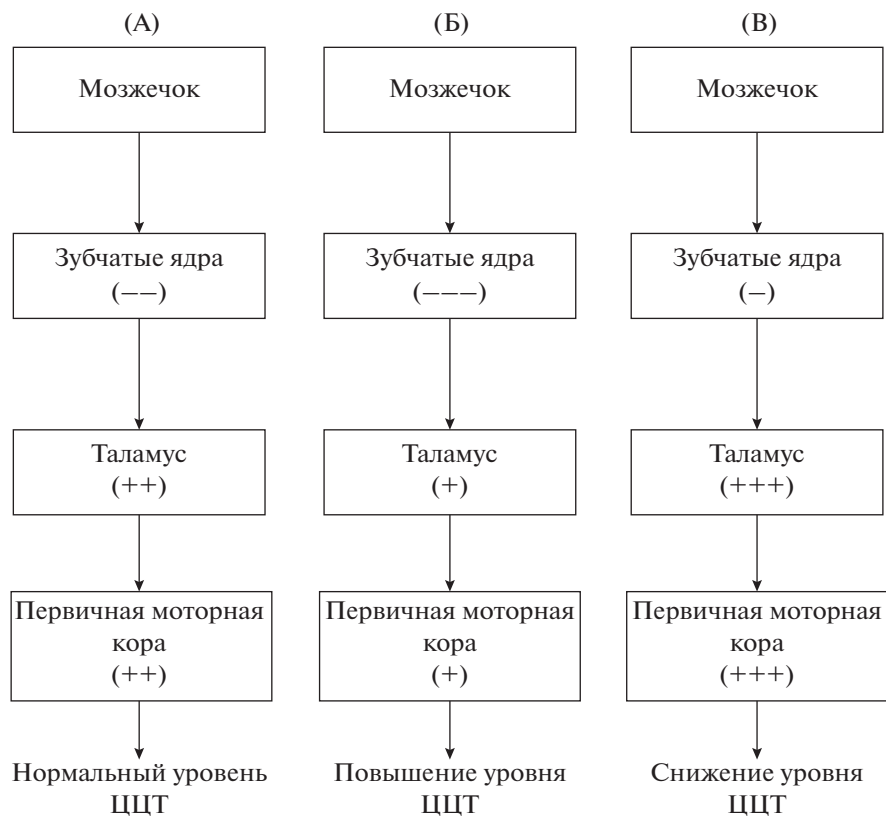


Рис. 1. Влияния ЧСМПТ на ЦТТ. ЦТТ: до применения ЧСМПТ (А); при анодной стимуляции (Б); при катодной стимуляции (В). На рисунке: (—), (---) и (—) — нормальный, повышенный и пониженный уровни тормозных влияний клеток Пуркинье на зубчатые ядра; (++) , (+++) и (+) — нормальный, повышенный и пониженный уровни активности таламуса и первичной моторной коры.

мозжечка в формировании и хранении моторной памяти [58].

Влияние ЧСМПТ на простую форму моторного обучения — на выработку условного мигательного рефлекса — изучали Zuchowski et al. [112] у здоровых людей. После анодной стимуляции правого полушария мозжечка его выработка значительно ускорялась, а после катодной — замедлялась, по сравнению с фиктивной стимуляцией. Авторы полагают, что условный мигательный рефлекс модулируется ЧСМПТ в зависимости от полярности. Это наблюдение демонстрирует, что простые формы моторного обучения тесно связаны с мозжечком человека и могут быть модулированы с помощью ЧСМПТ.

В работе Galea et al. [51] здоровые добровольцы тренировались посредством движения кисти правой руки, державшей электронный карандаш (своеобразную “компьютерную мышь”), попадать курсором в мишени, появлявшиеся на экране компьютера. После обучения выполнению этой задачи, экспериментаторы неожиданно изменяли связь между движениями кисти и движениями курсора: прежним движениям кисти соответствовали движения курсора, смещенные на

30 градусов против часовой стрелки от первоначальных его перемещений. Испытуемым требовалось некоторое время для адаптации к новым условиям. Это время было значимо меньше, если тренировки проводили на фоне анодной ЧСМПТ. О том, что стимуляция правого полушария мозжечка анодом ускоряет адаптацию к новой visuomotorной координации сообщили также Block & Celnik [29].

У здоровых людей Hardwick et al. [57] применяли задачу, аналогичную той, которую ранее использовали Galea et al. [51]. Они обнаружили, что пожилые здоровые добровольцы на фоне фиктивной ЧСМПТ адаптировались к новой visuomotorной координации медленнее, чем молодые. Однако на фоне анодной ЧСМПТ их адаптация становилась соизмеримой по скорости с адаптацией молодых людей. Эти результаты привели авторов исследования к выводу, что анодная ЧСМПТ улучшает моторную адаптацию у пожилых людей, и поэтому предложили ее в качестве метода противодействия возрастному моторному дефициту. Кроме того, у пожилых людей анодная ЧСМПТ в сочетании с поструральной тренировкой статистически значимо улучшала пострураль-

ный контроль и поддержание равновесия [110]. Анодная ЧСМПТ также улучшала постуральный контроль во время воздействия вибрации на Ахилловы сухожилия и в пост-вибрационный период у молодых здоровых добровольцев [86].

Результаты неинвазивной стимуляции мозжечка в клинических условиях

Мозжечок вовлечен в патофизиологию различных двигательных расстройств, таких как дистония, эссенциальный тремор, мозжечковая атаксия, моторные нарушения при болезни Паркинсона [45]. После вышеупомянутых обнадеживающих результатов, согласно которым выполнение моторных задач может быть улучшено у здоровых людей с помощью ЧСМПТ, исследователи попытались выяснить, может ли модуляция возбудимости и функциональных связей мозжечка помочь пациентам с различными типами двигательных расстройств [73].

Мозжечковая атаксия — это широкая гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся нарушениями равновесия, координации движений, тремором, неустойчивой шаткой походкой, речевыми расстройствами, расстройствами сложных двигательных актов в форме замедленности чередования движений [46]. Grimaldi & Manto [54] сообщили, что ЧСМПТ у пациентов с атаксией значимо уменьшала амплитуды длиннотентных рефлексов растяжения и не влияла на короткотентные. Кроме того, Grimaldi et al. [55] наблюдали значимое снижение тремора верхних конечностей и гиперметрии (т.е. избыточности амплитуды целенаправленных движений) у двух пациентов со спиноцеребеллярной атаксией, если за стимуляцией мозжечка анодом сразу следовала анодная стимуляция контралатеральной моторной коры больших полушарий. О снижении амплитуды постурального тремора верхних конечностей у субъекта с мозжечковой атаксией под влиянием модифицированной техники стимуляции постоянным током (анод над правым полушарием мозжечка, а катод над левой моторной корой) сообщали Bodranghien et al. [31]. У пациентов Benussi et al. [27] наблюдали статистически значимое снижение выраженности симптомов атаксии после одного сеанса билатеральной анодной ЧСМПТ и значимое улучшение оценок теста ходьбы на 8 метров. В другом своем исследовании Benussi et al. [26] в течение двух недель (5 дней в неделю) воздействовали на мозжечок пациентов с атаксией анодной (2 мА в течение 20 мин; анод над мозжечком, а катод на правой дельтовидной мышце) или фиктивной стимуляцией. Церебеллярные дефициты оценивали по двум клиническим шкалам в различных временных точках: до двухнедельной стимуляции, сразу после нее, а также через один и три месяца после

ее применения. Одна шкала оценивала ходьбу, вертикальную позу, способность сидеть, нарушения речи, пальценосовую пробу, быстрые чередующиеся движения рук. Вторая — давала оценки нарушениям позы и ходьбы, кинетической функции конечностей, нарушениям речи и глазодвигательному дефициту. Кроме того, в каждой временной точке авторы оценивали величину ЦЦТ. У пациентов, у которых проводили ЧСМПТ, имело место статистически значимое улучшение оценок по обоим шкалам, улучшение выполнения теста на 9 лунок и теста ходьбы на 8 метров. У них наблюдалось также статистически значимое увеличение ЦЦТ. Причем эти изменения сохранялись в течение 3 месяцев наблюдений. Значимая корреляция между симптоматическим улучшением и повышением ЦЦТ может указывать на то, что функциональное восстановление церебелло-церебральных связей участвует в ослаблении выраженности симптомов атаксии [26]. Аналогичные положительные влияния на выраженность симптомов атаксии, скорость ходьбы, ловкость рук и ЦЦТ были также получены после двухнедельной терапии (5 дней в неделю) с помощью церебелло-спинальной стимуляции постоянным током (анод над мозжечком, катод над спинальным люмбарным расширением; ток 2 мА в течение 20 минут) [25].

Курс анодной ЧСМПТ и первичной моторной коры (2 раза в нед. в течение 12 нед.) усиливал положительный эффект терапии на базе инъекций токсина ботулизма у пациентки с шейной дистонией [32]. Тогда как один сеанс анодной ЧСМПТ у пациентов с дистонией улучшал кинематику письма и рисования кругов [33].

Пятидневный курс анодных билатеральных ЧСМПТ ослаблял Леводопа-индуцированные дискинезии у пациентов с болезнью Паркинсона [47], а Workman et al. [108] сообщили, что у 7 пациентов с болезнью Паркинсона однократная ЧСМПТ (20 мин, 4 мА; анод на правом полушарии, а катод на левом) статистически значимо улучшала поддержание равновесия.

В исследованиях с участием пациентов и применением ЧСМПТ часто использовали несколько сеансов в течение нескольких недель. Хотя некоторыми авторами было показано статистически значимое влияние одного сеанса стимуляции, повидимому, несколько сеансов более эффективны [98]. Также возможно, что сочетание стимуляции мозжечка со стимуляцией коры больших полушарий может быть более эффективным, чем стимуляция одного мозжечка [98].

Неоднозначность результатов стимуляции

В предыдущих разделах были представлены, в основном, положительные результаты примене-

ния ЧСМПТ. Однако в целом результаты ее использования не столь однозначны. Об этом, в частности, свидетельствует обзор Kumari et al. [66] рандомизированных, контролируемых фиктивной стимуляцией, исследований, оценивавших влияния однократной ЧСМПТ на моторное обучение здоровых людей и опубликованных до июля 2019 года (17 статей, содержащих данные, полученные на 629 участниках в возрасте от 18 до 69 лет). Из работ, в которых их авторы оценивали влияние анодной ЧСМПТ во время или сразу после стимуляции, в четырех имело место статистически значимое улучшение результатов моторного обучения, в трех — ухудшение, а в десяти — статистически значимые влияния стимуляции отсутствовали. Из работ, в которых оценивали качество моторного исполнения через 24 ч (и более) после прекращения анодной ЧСМПТ, в семи работах было обнаружено улучшение, в двух — ухудшение, а в одном — статистически значимых влияний стимуляции не было. Из работ, в которых оценивали влияние катодных ЧСМПТ, в пяти было выявлено ухудшение, в одном — улучшение, а в пяти — отсутствие влияния ЧСМПТ на моторное обучение. Поскольку проанализированные работы весьма различались по дизайну, по методам стимуляции, по сложности и виду моторных задач, по числу и возрасту участников, авторы обзора вполне обоснованно заключили, что сложность моторной задачи и ее характеристики, а также параметры стимуляции, методы измерения двигательной активности и возраст участников, могут повлиять на то, улучшит ли ЧСМПТ моторное обучение или не улучшит. По мнению авторов обзора, его результаты иллюстрируют лишь потенциал использования ЧСМПТ, тогда как для улучшения моторного обучения с помощью ЧСМПТ еще предстоит найти методологически надежные условия, которые бы обеспечили получение желаемого результата.

Модуляция активности церебелло-таламо-кортикальных путей

ЧСМПТ позволяет модулировать мозжечковую активность и его функциональные связи с различными областями коры больших полушарий, что подтверждается инициируемыми этой стимуляцией изменениями ЦЦТ — количественной характеристики, позволяющей судить о функциональном состоянии церебелло-таламо-кортикальных путей [73]. Исследования на пациентах с мозжечковой атаксией показали, что ЦЦТ уменьшается или даже отсутствует в случае патологии, затрагивающей церебелло-таламо-кортикальные пути, тогда как ее величина находится в пределах нормы у пациентов, у которых затронуты лишь афферентные мозжечковые системы [73]. Хотя ЦЦТ снижается при дегенеративных

заболеваниях мозжечка, она может вернуться в физиологический диапазон в результате нескольких сеансов анодной ЧСМПТ или церебеллоспинальной стимуляции постоянным током [25, 26]. Непосредственное и отсроченное влияние ЧСМПТ на ЦЦТ свидетельствует о том, что она модулирует нейронную активность в церебелло-таламо-кортикальных путях, и поэтому нарушение мозжечкового контроля коры больших полушарий, вызванное повреждением или дегенерацией коры мозжечка, может быть компенсировано или восстановлено с помощью ЧСМПТ [101].

Предполагается, что пластичность синапсов коры мозжечка является нейронной основой длительного последствия его неинвазивной стимуляции [45]. Кора мозжечка наделена различными формами синаптической пластичности (рис. 2), которые обеспечивают нейронную компенсацию и восстановление [77] (в частности, эксперименты на животных показали, что гиперполяризация мембраны сомы вызывала длительное увеличение скорости разрядов нейронов Гольджи в коре мозжечка крыс [60]). Поэтому способность неинвазивной ЧСМПТ эффективно модулировать мозжечковые влияния на двигательные функции может быть объяснена мозжечковой пластичностью и результирующей модуляцией активности мозжечково-таламо-кортикальных путей [101].

Оценки ЦЦТ у здоровых людей способствовали лучшему пониманию нейронной основы моторного обучения: например, было установлено, что снижение ЦЦТ, характерно для ранней (а не поздней) стадии обучения моторным навыкам [93, 94]. Изменения ЦЦТ коррелировали с объемом приобретенных навыков [94] и величиной локомоторной адаптации [63], что указывает на прямую связь между изменениями в степени возбудимости мозжечка и качеством выполнения этих заданий. Снижение ЦЦТ в процессе моторного обучения, возможно, означает временное снижение возбудимости клеток Пуркинье из-за снижения эффективности синаптической передачи между параллельными волокнами и клетками Пуркинье, возникающее в результате одновременной активации лазающих и параллельных волокон [73].

Противоречивые результаты в отношении ЦЦТ, по мнению Maas et al. [73], могут быть связаны с тем, что величина ЦЦТ и его изменение в результате стимуляции зависят от конкретной этиологии и течения патологии мозжечка, что отражается в вариабельном вовлечении различных элементов мозжечка и различных нейрофизиологических процессов, лежащих в основе патологии. Кроме того, вполне возможно, что неинвазивные стимуляции мозжечка действуют не через единый унифицированный механизм локального

торможения или возбуждения, а, скорее, несколькими способами, влияя на всю сеть, элементом которой является мозжечок [73]. Другие возможные объяснения иногда противоречивых результатов могут включать различия в продолжительности заболевания и/или его стадии, небольшое количество пациентов в исследовании, гетерогенность невропатологии, несмотря на явно похожие фенотипы, и различия в динамике компенсации, связанные со статическим поражением или прогрессирующим расстройством [73].

ЧРЕСКОЖНАЯ СПИНАЛЬНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПОСТОЯННЫМ ТОКОМ (ЧССПТ)

Транскраниальная стимуляция коры больших полушарий головного мозга слабым постоянным током в последние годы была признана стратегией нейромодуляции, которая, в отношении верхних конечностей, повышает результативность физических тренировок и способствует овладению моторными навыками, однако результаты ее влияния на локомоцию и функции нижних конечностей оказались не столь убедительными [19, 39]. Возможно, это обстоятельство было одной из причин возродившегося интереса к ЧССПТ. Мы говорим о возрождении интереса, так как еще в 1998 году были представлены описания одного из вариантов таких воздействий (более известного в нашей стране как трансвертебральная микрополяризация) и результатов его применения при коррекции нервно-психических заболеваний, сопровождающихся двигательными нарушениями [4], а также у пациентов с последствиями травм спинного мозга и туберкулезного спондилита [92].

Наличие техники модуляции функций спинного мозга важно по разным причинам: "...она может иметь множество клинических применений с одной стороны потому, что некоторые неврологические заболевания и синдромы возникают в результате приобретенной или врожденной дисфункции спинного мозга, а с другой — потому, что головной и спинной мозг взаимодействуют и, следовательно, ЧССПТ могут влиять на различные супраспинальные активности" [36]. Спинной мозг — центр интеграции нисходящих, восходящих и сегментарных нервных сигналов и поэтому неинвазивные ЧССПТ могут представлять собой эффективные методы для сочетанной модуляции различных нервных сетей [79]. Такие воздействия могут влиять на восходящие и нисходящие спинальные пути, а также на спинальную рефлекторную возбудимость, и все больше свидетельств того, что они могут вызывать длительные функциональные нейропластические изменения [62, 80], что позволяет рассматривать ЧССПТ как один из перспективных неинвазивных методов модуляции возбудимости спинного мозга [21, 42].

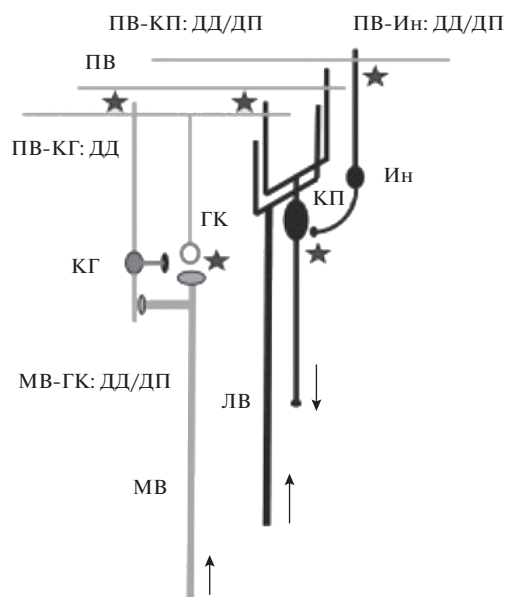


Рис. 2. Схематическая диаграмма сетей коры мозжечка. КП — клетки Пуркинье, ГК — гранулярные клетки, Ин — интернейроны молекулярного слоя, КГ — клетки Гольджи, МВ — миелиновые волокна, ПВ — параллельные волокна, ЛВ — лазающие волокна. В коре мозжечка возможны различные варианты (показаны сочетаниями букв) и различные места синаптической пластичности (отмечены звездочками). ДД — долговременная депрессия, ДП — долговременная потенциация. Например, ДД возникает в синапсах между параллельными волокнами и клетками Пуркинье при активации этих синапсов в сочетании с активацией синапсов лазающих волокон в той же клетке Пуркинье. Белая сома — возбуждающие нейроны, черная — тормозные нейроны (по [77] с изменениями).

Хотя ЧССПТ не вызывают потенциалов действия, они влияют на текущую нейронную активность [56, 107]. Они не индуцируют активность в нейронных сетях находящихся в состоянии покоя, а модулируют спонтанную активность нейронов, вследствие чего величина и направление эффектов стимуляции критически зависят от "достимуляционного" физиологического состояния нейронных структур-мишеней и эта зависимость, возможно, может быть причиной вариативности результатов, полученных различными авторами [107]. ЧССПТ используют постоянный ток низкой интенсивности, а результаты их применения могут сохраняться от нескольких минут до нескольких часов [17, 70, 88].

Согласно литературным данным, размещения электродов для ЧССПТ в работах разных авторов весьма отличались друг от друга. Например, в работе Богданова и др. [4] электроды позиционировали над позвоночником на расстоянии не более 2 см друг от друга. В работе Сирбиладзе и др. [12] катод располагали на уровне С7, а анод — на уровне L5—S1 (площадь электродов 20—35 см²). Для

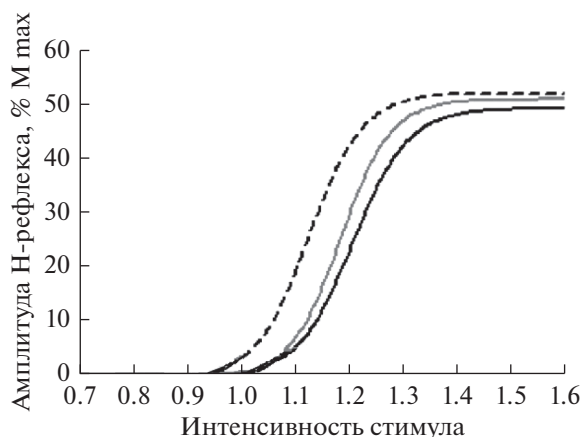


Рис. 3. Кривые стимул–ответ Н-рефлекса камбаловидной мышцы: до анодной ЧССПТ (сплошная черная линия); сразу после стимуляции (серая линия); через 15 мин после стимуляции (штриховая линия) у здорового добровольца. Значения амплитуд Н-рефлекса представлены в процентах от максимальной амплитуды М-волны. Интенсивности стимулов нормированы по порогу М-волны, зарегистрированной до воздействия постоянного тока. На рисунке показаны только восходящие фрагменты Н-рефлексов; нисходящие фрагменты, а также М-волны не показаны (по [69] с изменениями).

модуляции поясничного отдела спинного мозга активный электрод (размером примерно 5×7 см) помещали над остистым отростком 10-го грудного позвонка, а индифферентный — на правом плече [36, 37, 69]. Для модуляции шейного отдела активный электрод располагали над С7, а индифферентный — на передней стороне шеи [71] или на правом плече [30]. Однако Fernandes et al. [42] показали, что для максимизации электрического поля в шейном отделе спинного мозга стимулирующие электроды следует позиционировать над остистыми отростками позвонков С3 и Т3. Они сообщили о полярнозависимых влияниях ЧССПТ на моторные ответы верхних конечностей здоровых людей при таких условиях (2.5 мА в течение 15 мин). При использовании ЧССПТ интенсивность и продолжительность стимуляции в исследованиях большинства авторов были относительно постоянными: 2–2.5 мА в течение 15–20 мин [3, 107], хотя применяли и токи интенсивностью менее 1 мА [5, 11, 92]. Установлено, что положение индифферентного электрода может влиять на эффекты воздействия на спинной мозг активным электродом [21, 22, 43].

Влияния ЧССПТ на нейрофизиологические ответы

ЧССПТ (2.5 мА, 15 мин на уровне Т10) вызывала изменения проводимости в лемнисковых путях у здоровых людей, сохраняющиеся не менее 20 мин после стимуляции [37]. Она также влияла

на проводимость спиноталамических трактов [95]. Для оценки ее влияния на еще одну разновидность спинальных путей — на кортикоспинальные волокна — Lim & Shin [71] регистрировали моторные вызванные потенциалы, инициированные магнитной стимуляцией моторной коры, в мышцах верхних конечностей. Они сообщили, что цервикальная ЧССПТ (2 мА, 20 мин на уровне С7) увеличивала кортикоспинальную возбудимость независимо от полярности, и что возбудимость оставалась повышенной в течение двух часов после прекращения стимуляции.

Анодная ЧССПТ (2.5 мА в течение 15 мин на уровне Т11) вызывала длительное (не менее 15 мин) снижение гомосинаптической депрессии Н-рефлекса (т.е. прогрессирующей депрессии Н-рефлекса при повторяющейся стимуляции нерва), а катодная — увеличивала ее [105]. Авторы этой работы заключили, что ЧССПТ является неинвазивным методом, способным вызвать длительные “изменения эффективности синапсов между Ia-волоконками и мотонейронами и, что она может быть полезным инструментом для модуляции спинальных моторных путей” [105].

С целью дальнейшего изучения пластических изменений, индуцированных ЧССПТ, Lamy et al. [69] анализировали кривые стимул–ответ Н-рефлекса камбаловидной мышцы (2.5 мА, 15 мин на уровне Т11) у здоровых субъектов. Анодная стимуляция индуцировала сдвиг этой кривой влево (что свидетельствовало о повышении возбудимости), который сохранялся в течение 15 минут после окончания стимуляции (рис. 3), тогда как катодная и фиктивная стимуляции оставляли кривую неизменной [69]. Авторы заключили, что их работа дала доказательства возможности использования неинвазивной ЧССПТ как перспективного инструмента для индукции долговременных пластических изменений в спинальных сетях и что повышение спинальной возбудимости после анодной стимуляции имеет потенциал для спинальной нейромодуляции у пациентов с поражениями центральной нервной системы [69].

В исследовании Murray et al. [79] активный электрод (3.2×3.2 см) был позиционирован над остистыми отростками позвонков Т10–Т12, а индифферентный (10.16×10.16 см) — на бедре вдоль седалищного нерва у здоровых людей. Катодную и анодную стимуляции проводили в течение 30 мин с интенсивностью 4.0 мА. При таких ЧССПТ интракортикальное облегчение усиливалось после катодной и анодной стимуляций у сидящих субъектов и уменьшилось после катодной — у лежащих на спине. Оба вида воздействий увеличивали кортикоспинальную возбудимость, однако облегчение сохранялось в течение 30 мин после стимуляции только тогда, когда катодная ЧССПТ выполнялась у пациентов, лежащих на спине.

Спинальная рефлекторная функция вход–выход была снижена при катодной, но не при анодной ЧССПТ. По мнению авторов исследования, полученные ими данные указывают на то, что торакальная ЧССПТ обладает способностью изменять кортикальный, кортикоспинальный и спинальный моторные выходы у человека, причем изменения нервной возбудимости сохранялись 30 мин после прекращения стимуляции.

Изменения внутрикортикального торможения и облегчения, а также кортикоспинальной возбудимости после 10 сеансов (по 45 мин каждый; 2.24–2.34 мА) катодной ЧССПТ Murray & Knikou [78] изучали у лежащих на спине здоровых людей. Активный электрод (катод) был позиционирован над остистым отростком Т10, а индифферентный был расположен рядом с пупком на левой стороне тела. ЧССПТ уменьшала внутрикортикальное торможение, увеличивала внутрикортикальное облегчение, не влияла на максимальную амплитуду моторных вызванных потенциалов, но увеличивала наклон кривой вход–выход для моторных потенциалов правой передней большеберцовой мышцы. Эти результаты подтверждают, что ЧССПТ изменяет как корковую, так и кортикоспинальную возбудимость у здоровых людей в состоянии покоя.

Вопрос о влиянии малоинвазивной спинальной стимуляции постоянным током (МССПТ) на активность спинальных мотонейронов рассматривали Bączyk et al. [21] в исследовании на крысах линии Wistar. Крыс под общей пентобарбиталовой анестезией подвергали 15-минутной анодной или катодной МССПТ с интенсивностью тока 0.1 мА. Активный электрод (круг из нержавеющей стали диаметром 5 мм) позиционировали *под кожей* на дорсальной поверхности поясничного отдела позвоночника на один сегмент выше места регистрации мотонейронов. Индифферентный электрод закрепляли на животе. Активность мотонейронов регистрировали *внутриклеточно* до, во время и после воздействия МССПТ. Основные эффекты анодной стимуляции включали увеличение минимальной частоты разрядов и крутизны наклона кривой, отражающей соотношение частота–ток (рис. 4). Эффекты катодной поляризации включали в себя снижение максимума частоты разрядов, уменьшение крутизны наклона кривой функции частота–ток и уменьшение тока, вызывающего максимальную частоту разрядов. Большинство эффектов возникало сразу после включения тока, развивалось во время стимуляции и превышало длительность ее действия как минимум на 15 мин. Эффекты анодной поляризации были более выраженными и единообразными, чем вызванные катодной поляризацией. Авторы исследования пришли к следующему выводу: трансспинальная стимуляция постоянным током вызывает значимые полярно-зависимые, дли-

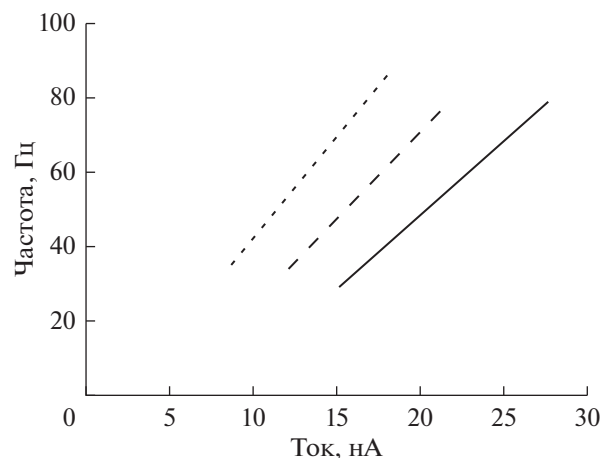


Рис. 4. Зависимость частоты разрядов мотонейронов от величины тестирующего стимула: до применения МССПТ — сплошная линия; на фоне анодной МССПТ — штриховая линия; через 15 мин после прекращения анодной МССПТ — пунктирная линия. По оси абсцисс — величина тока в наноамперах, по оси ординат — частота в герцах (по [21] с изменениями).

тельные изменения пороговых и разрядных свойств спинальных мотонейронов; анодная поляризация потенцирует частоту разрядов мотонейронов, тогда как катодная действует главным образом в направлении ее ингибирования; изменения реобазы и разрядных свойств не ограничиваются периодом действия тока и могут наблюдаться в течение длительного времени после его выключения [21].

В другой работе [20] эти же авторы проводили *внутриклеточные* записи с антидромно идентифицированных мотонейронов крыс как до, так и после применения МССПТ (0.1 мА в течение 15 мин), в различные моменты времени (до 180 мин) после прекращения анодных или катодных стимуляций. Исследуемые эффекты анодной поляризации включали снижение реобазы, порога напряжения, минимального и максимального токов, необходимых для вызова стабильных частотных ответов, увеличение крутизны наклона кривой функции частота–ток. Большинство этих фазилаторных изменений в отношении пороговых и разрядных свойств сохранялось в течение 30–60 мин после прекращения поляризации. Напротив, статистически значимые влияния катодной поляризации отсутствовали, за исключением кратковременного снижения способности мотонейронов индуцировать ритмическую активность. Это исследование дает прямые доказательства того, что один сеанс стимуляции может изменить электрофизиологические свойства мотонейронов, по крайней мере в течение одного часа, и обеспечивает основу для дальнейшего использования ЧССПТ в

условиях, когда требуется устойчивая модификация разрядов мотонейронов [20].

Влияние неинвазивной спинальной стимуляции постоянным током на поведенческие реакции

В исследовании на здоровых людях Awosika et al. [19] выясняли может ли анодная ЧССПТ во время освоения новой локомоторной задачи улучшить (по сравнению с одной физической тренировкой) скорость приобретения и удержание нового навыка. Молодые добровольцы прошли один сеанс обучения ходьбе спиной вперед на бегущей дорожке с одновременной анодной или фиктивной ЧССПТ (стимуляция в течение 20 мин, ток 2.5 мА; анодный или “фиктивный” электроды центрированы над остистым отростком T11, индифферентный электрод — на правом плече). Первичным критерием влияния стимуляции был прирост скорости обратной ходьбы, измеренный через 24 ч после тренировки. Авторы сообщили, что через 24 ч после одного сеанса анодной стимуляции на фоне ходьбы спиной вперед, наблюдался больший, статистически значимый прирост скорости выполнения нового локомоторного навыка — обратной ходьбы — по сравнению с результатом применения фиктивной ЧССПТ. Анодная стимуляция сопровождалась более высоким, достоверным удержанием приобретенного навыка на 30-й день по сравнению с фиктивной стимуляцией. Физическая тренировка обратной ходьбы приводила к достоверному снижению амплитуды Н-рефлекса ($H_{\max}/M_{\max}$) в обеих группах испытуемых. Однако совместное использование анодной ЧССПТ и физической тренировки вызывало более длительное снижение, чем сочетание фиктивной стимуляции и физической тренировки. Авторы исследования считают, что: ЧССПТ улучшает приобретение и сохранение новых локомоторных навыков у здоровых людей; одновременное применение ЧССПТ и физической тренировки в течение 3-х дней способствовало приобретению и сохранению локомоторного навыка; в использованных экспериментальных условиях ЧССПТ модулировала сегментарную функцию спинного мозга, о чем свидетельствовало снижение возбудимости пула альфа-мотонейронов [19].

Jadczak et al. [61] выясняли может, ли ЧССПТ улучшить способность к прыжкам у хорошо тренированных волейболистов. Оценивали влияние одного 15-минутного сеанса фиктивной, анодной и катодной ЧССПТ на повторяющиеся (3 раза в одной пробе) прыжки вверх (как при постановке блока) и повторяющиеся (3 раза) прыжки на корточках. Стимуляцию (2.5 мА, 15 мин) выполняли парой электродов (7×5 см). Один электрод был центрирован между 11-м и 12-м остистыми отростками грудных позвонков (активный анод или катод), а другой (пассивный) — на трапецевид-

ной мышце. Во время стимуляции испытуемый лежал на животе. Высоту прыжков оценивали до стимуляции, сразу после нее, через 30 и 60 мин после стимуляции. Однократная сессия ЧССПТ не увеличивала высоту прыжков у хорошо подготовленных волейболистов. Авторы исследования полагают, что у тренированных атлетов качество выполнения прыжков не может быть улучшено путем функциональных нейронных модификаций. По их мнению, возможно, что ЧССПТ не способна дополнительно повысить нервно-мышечную активность у хорошо обученных волейболистов [61]. Однако предположения этих авторов нуждаются в проверке, так как показано, что положение на животе не является оптимальной позой ни для активации кортикоспинальной возбудимости, ни для активации возбудимости спинных рефлексов с помощью электростимуляции [38, 79].

Используя двойной слепой, рандомизированный, перекрестный, контролируемый фиктивной стимуляцией дизайн, Berry et al. [28] изучали влияние 15-минутной анодной ЧССПТ (2.5 мА, в положении *лежа на спине*) на повторяющиеся вертикальные прыжки (аналогичные прыжкам для блокирования удара мячом во время игры в волейбол) через 0, 20, 60 и 180 мин после стимуляции (анод на уровне T11–T12, катод — около пупка). Измеряли пиковую и взлетную скорости вертикального перемещения, пиковую мощность и работу, выполненную во время различных фаз прыжка. По мнению авторов исследования, полученные ими данные показали, что один сеанс анодной ЧССПТ у здоровых людей может обеспечить резистентность к усталости при повторных выполнениях “блокирующих” прыжков и повысить качество их выполнения. Авторы использовали оптимальное для спинальной нейромодуляции положение испытуемых во время ЧССПТ, но связывать только с этим различия результатов их работы и результатов работы Jadczak et al. [61], рассмотренной выше, вряд ли корректно, так как уровни подготовки испытуемых в этих двух работах различались.

Влияние ЧССПТ на результативность велосипедного спринта Sasada et al. [91] исследовали у здоровых спортсменов с различными уровнями подготовки. ЧССПТ у *сидящих* на стуле спортсменов применяли к поясничному отделу спинного мозга (3 мА, активный электрод на уровне T11–L1, пассивный — на правом плече) или к представителю ног в моторной коре (2 мА, активный электрод над vertex, пассивный — на правой стороне лба) в течение 15 мин с различными поляриностями: анодная, катодная и “фиктивная”. После ЧССПТ участники выполняли велосипедный спринт с максимальными усилиями в течение 30 с при постоянной нагрузке. Суммарная средняя мощность в течение 30 с была значимо выше по-

сле катодной ЧССПТ, чем после анодной или фиктивной. Улучшение при катодной стимуляции было заметно как через 0–5, так и через 20–25 с после начала работы. Не было значимых различий по пиковой мощности между разными условиями стимуляции. Суммарная средняя мощность была значимо выше после анодной транскраниальной стимуляции моторной коры, чем после катодной, хотя средние мощности анодной и фиктивной стимуляций значимо не различались. Авторы исследования считают, что увеличение средней мощности после катодной спинальной стимуляции может быть результатом снижения центрального утомления, и что этот метод стимуляции может улучшить результативность спринта.

После имплантации кортикальных электродов для стимуляции моторной коры, Yang et al. [109] тренировали крыс в течение 10 дней (по 20 мин в день) ходить по горизонтальной лестнице, перекладины которой были расположены на разных расстояниях друг от друга. Затем они выполняли крысам контузию спинного мозга средней тяжести на уровне С4 и проводили интенсивную медикаментозную терапию. После этого крыс разделили на контрольную и экспериментальную группы. Крысы экспериментальной группы получали сочетанную стимуляцию представительства передних конечностей в моторной коре (тета вспышками) и ЧССПТ в течение 10 дней, начиная с 11-го дня после контузии. Ходьбу по горизонтальной лестнице оценивали еженедельно с 4-ой по 7-ю неделю после контузии. Для сочетанной стимуляционной терапии ЧССПТ выполняли одновременно со стимуляцией моторной коры в течение 27 мин. Спинальную стимуляцию проводили через электроды, один из которых (катод) был расположен дорсально относительно позвонков С4–Т2, а другой (анод) – вентрально. Ток повышали с 0 до 1.5 мА в течение 2.5 с и затем поддерживали на уровне 1.5 мА. Крысы, подвергнутые сочетанной кортикальной и спинальной стимуляции, достигли значимо лучшего восстановления моторной функции передних конечностей, что проявлялось в меньшем количестве ошибок при шагании по горизонтальной лестнице [109].

Клинические исследования

Сирбиладзе и др. [12] с успехом применяли ЧССПТ (трансспинальную микрополяризацию по терминалогии авторов) для снижения повышенного мышечного тонуса при детском церебральном параличе. Стимуляцию проводили постоянным током 100–300 мкА через накожные электроды площадью 20–35 см² в течение 30–40 мин (анод позиционировали латеральнее

остистого отростка 7-го шейного позвонка, а катод – на уровне остистых отростков L5–S1).

Рождественский и др. [10] использовали ЧССПТ у пациентов с артрогрипозом, сопровождающимся поражением верхних конечностей. Применяли стальные электроды с гидрофильной прокладкой площадью 400–600 мм². Их располагали на уровне 1-го шейного (катод) и 1-го грудного (анод) позвонков (ток 300–600 мкА, длительность одной процедуры – 20–30 минут). Каждый пациент получал на курс 10–15 сеансов стимуляции, проводимых каждый день. После курса ЧССПТ авторы наблюдали улучшение двигательной активности верхних конечностей, а также улучшение показателей электрогенеза ряда мышц и периферических нервов. Другой вариант ЧССПТ при терапии артрогрипоза использовали Благовещенский и др. [3], которые проводили стимуляцию в области 7-ого шейного позвонка током интенсивностью до 2 мА на фоне физической активности пациентов: пациентам предлагали попытаться извлечь предметы из отверстий в столе во время стимуляции (15 мин), а также перемещать объекты в лабиринте. У 85.7% пациентов наблюдали достоверное улучшение активных движений в верхних конечностях и увеличение силы мышц в течение курса или вскоре после него.

ЧССПТ (центр активного электрода между остистыми отростками позвонков Т11 и Т12, а индифферентный – на левом плече; ток 2.5 мА в течение 20 мин) Hubli et al. [59] применяли у пациентов, проходящих нейрореабилитацию после травмы спинного мозга. Авторы хотели узнать, может ли такая стимуляция модулировать возбудимость спинальных локомоторных нейронных сетей после полного моторного поражения спинного мозга. Эту возбудимость оценивали с использованием спинальных рефлексов, вызываемых электростимуляцией большеберцового нерва. Анодная ЧССПТ увеличивала амплитуду спинальных рефлексов и снижала их пороги, тогда как катодная и фиктивная стимуляции не влияли на эти параметры [59]. Следовательно, ЧССПТ может вызывать функциональные эффекты даже тогда, когда спинной мозг отделен от остальной части ЦНС, что свидетельствует о том, что у пациентов с полным поперечным поражением спинного мозга ЧССПТ действует исключительно через спинальные механизмы. Эти результаты, по мнению авторов работы, открывают важное направление исследований, предназначенных для сохранения остаточных функций спинного мозга при помощи ЧССПТ у пациентов с полным поперечным поражением спинного мозга [59].

Влияния ЧССПТ Ardolino et al. [18] оценивали у пациентов с наследственной спастической параплегией. ЧССПТ торакального отдела спинного мозга (анодная или фиктивная; 2.0 мА в течение

ние 20 мин, курс 5 дней). Активный электрод над T10–T12, а индифферентный – на правом плече. Оценки по шкале Эшворта улучшились в группе, в которой применяли анодную стимуляцию, и они оставались таковыми до двух месяцев после ее окончания, тогда как тест пятиминутной ходьбы и оценки по шкале спастической параплегии не отличались между группами с анодной и с фиктивной стимуляциями. Как анодная, так и фиктивная ЧССПТ не изменяли Н-рефлекс, F-волны и моторные вызванные потенциалы в обследованном промежутке времени. Авторы исследования пришли к выводу: анодная ЧССПТ значительно уменьшает спастичность и может быть дополнительной стратегией терапии спастичности при наследственной спастической параплегии.

Abualait & Ibrahim [15] изучали влияние ЧССПТ (2.5 мА в течение 20 мин; активный электрод над остистыми отростками T10–T11, индифферентный – над левой дельтовидной мышцей) на результаты тренировки с помощью Локомата у двух пациентов с хроническим неполным поражением спинного мозга. У одного пациента использовали фиктивную и катодную ЧССПТ, а у другого – фиктивную и анодную (30 сеансов, по 5 сеансов в неделю в течение 6 нед. с перерывом 2 нед. между разными видами стимуляции). Для оценок результатов применения ЧССПТ на фоне локомоторной тренировки (с помощью роботизированного устройства) использовали: тест ходьбы на 10 метров, модифицированную шкалу Эшворта, шкалу баланса Берга, ручное тестирование мышц и опросник “Измеритель независимости при повреждениях спинного мозга”. Транскраниальную магнитную стимуляцию применяли для оценки кортико-спинальной возбудимости. Согласно авторам этой работы, катодная ЧССПТ привела к улучшению одних функциональных показателей и ухудшению других. Применение анодной ЧССПТ привело к улучшению оценок по всем функциональным показателям. Амплитуда моторных вызванных потенциалов в трехглавой мышце голени (билатерально) увеличивалась в результате катодной ЧССПТ и снижалась в результате анодной. Авторы заключили, что ЧССПТ модулирует параметры ходьбы, спастичность и кортикоспинальную возбудимость у пациентов с неполным поражением спинного мозга, причем анодная ЧССПТ улучшает мышечную силу нижних конечностей и повышает мышечный тонус, что может впоследствии способствовать повышению общей двигательной способности и уровня независимости, тогда как катодная ЧССПТ может использоваться для уменьшения спастичности у таких пациентов [15].

В исследовании Powell et al. [87] один пациент с неполным моторным поражением спинного мозга участвовал в 24 сеансах фиктивной ЧССПТ, сочетающейся с локомоторной тренировкой (при по-

мощи ортеза ходьбы) до перехода на 24 сеанса катодной ЧССПТ, сочетающейся с локомоторной тренировкой. Авторы [87] пришли к выводу, что сочетание катодных ЧССПТ и локомоторных тренировок с помощью роботизированного ортеза ходьбы может улучшить функциональные результаты пациентов с неполным моторным поражением спинного мозга, повысить кортикоспинальную возбудимость и, возможно, уменьшить спастичность, однако необходимы рандомизированные контролируемые исследования для подтверждения этих выводов.

Влияния двух разных протоколов совместной стимуляции постоянным током мозжечка и спинного мозга на результаты роботизированной тренировки ходьбы Picelli et al. [84] сравнивали у пациентов с хроническим супратенториальным инсультом. Все пациенты проходили десять 20-минутных тренировок ходьбы с помощью роботизированной системы (5 дней в неделю в течение 2-х нед. подряд). В группе 1 одновременно проводили катодную стимуляцию контралезионального полушария мозжечка, катодную ЧССПТ, роботизированную тренировку. В группе 2 проводили катодную стимуляцию ипсилезионального полушария мозжечка, катодную ЧССПТ, роботизированную тренировку. ЧСМПТ: катод над полушарием мозжечка, анод на ипсилатеральной щеке; ток 2 мА в течение 20 мин. ЧССПТ: катод над остистым отростком T10, а анод на плече интактной половины тела; ток 2.5 мА в течение 20 мин. Значимых межгрупповых различий в выполнении 6-минутного теста ходьбы не было обнаружено сразу после лечения, а также через 2 и 4 нед., но во все тестированные моменты времени обе группы показали значимые улучшения в выполнении этого теста. Данные подтверждают гипотезу о том, что катодная ЧСМПТ контралезионального и ипсилезионального полушарий мозжечка в сочетании с катодной ЧССПТ может привести к аналогичным влияниям на результаты роботизированной тренировки ходьбы у пациентов с хроническим супратенториальным инсультом [84].

Отдаленные эффекты повторных сеансов бианодной транскраниальной стимуляции постоянным током моторной коры, сочетающейся с катодной ЧССПТ, Benussi et al. [24] изучали у пациентов с латеральным амиотрофическим склерозом — нейродегенеративным заболеванием, которому сопутствует гибель центральных и периферических мотонейронов. Пациенты были рандомизированы для получения реальной или фиктивной кортико-спинальной стимуляции (5 дней в неделю в течение 2 нед.). Два отдельных анода были размещены на коже головы над областями моторной коры, а катод — над спинальным шейным утолщением на уровне C6. Во время реальной стимуляции постоянный ток 2 мА на каждый из анодов (4.0×6.5 см), позиционированных над левой и

правой моторной корой, и 4 мА на катодный спинальный электрод (5.0×7.5 см) наносили одновременно в течение 20 мин за один сеанс. Авторы наблюдали значимое улучшение/стабилизацию клинических показателей мышечной силы и самооценок качества жизни у пациентов после двухнедельной терапии с помощью кортико-спинальной стимуляции постоянным током. Эти изменения, которые все еще обнаруживались спустя 6 мес., были связаны и коррелировали с восстановлением характеристик интракорткальных сетей — короткого интервала интракорткального торможения и интракорткальной фасилитации [24].

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРИМЕНЕНИЯ ЧСМПТ И ЧССПТ

Нейромодуляция с помощью слабого постоянного тока является методологией, которая: дает возможность модулировать мембранные потенциалы нейронов, может постепенно повышать или снижать их возбудимость, сохраняя при этом их стохастические разрядные паттерны, может сенсibilизировать или десенсibilизировать нейроны по отношению к входным сигналам [17]. Хотя этот метод выглядит простым в применении, для эффективного его использования и корректной интерпретации результатов необходимо учитывать целый ряд факторов.

Из рассмотренных в нашем обзоре данных следует, что полярность электродов имеет важнейшее значение для физиологических результатов, вызываемых неинвазивной стимуляцией мозжечка и спинного мозга постоянным током. Важной переменной является не только расположение стимулирующих электродов, но и положение индифферентного электрода [22, 43, 82].

Зависимость результата применения ЧССПТ от позы человека, в которой проводят стимуляцию, обнаружили Murray et al. [79], а Powell et al. [89] сообщили о “доза”-эффектах ЧССПТ у здоровых людей.

В работе Woods et al. [107] были отмечены следующие факторы, влияющие на результаты транскраниальной стимуляции постоянным током, и которые, несомненно, могут повлиять и на результаты церебеллярной и спинальной стимуляции: модулирующие эффекты постоянного тока невелики по сравнению с большой межиндивидуальной вариабельностью в способности к обучению, а так как выборки испытуемых обычно имеют умеренный размер, наблюдаемые эффекты могут быть слишком малы, чтобы значимо отличаться от результатов фиктивной стимуляции; объем обучения должен соответствовать уровню навыков участника, в противном случае различия результатов могут быть следствием межиндивидуальной вариабельности различий между существующими и максимально возможными уровня-

ми овладения навыками; результат применения постоянного тока зависит от возраста добровольцев/пациентов, от вида патологии, от сопутствующего фармакологического лечения, от интервала между сеансами стимуляции.

Как и в случае с мозжечком, изменения возбудимости спинного мозга, индуцированные ЧС-СПТ, происходят во время (онлайн-эффекты) стимуляции и после ее прекращения (эффекты последствий). Онлайн-эффекты на нейрон/аксон, подвергающиеся воздействию электрического поля, зависят как от свойств электрического поля (напряженности, полярности и направления), так и от нейроанатомических и нейрофизиологических свойств спинальной структуры-мишени [90]. В одном из первых сообщений, описывающих, как поляризующий ток влиял на спинальные сети, Eccles et al. [40] сообщили, что ток, текущий в спинном мозге в дорсо-вентральном направлении, гиперполяризовал пресинаптические терминалы первичных афферентных волокон, тогда как ток вентро-дорсального направления — деполяризовал их. Изменение возбудимости нейронных мембран зависит от того, как нервные волокна пространственно ориентированы по отношению к электрическому полю [65]. Поэтому, одна и та же полярность электрического поля может увеличить возбудимость спинального тракта в белом веществе спинного мозга и в то же время уменьшить возбудимость нейронных элементов в сером веществе и наоборот. Этот механизм может объяснить, почему анодная ЧССПТ ингибировала передачу в восходящих спинальных путях [37], тогда как она же увеличивала возбудимость Н-рефлекса [69].

Неинвазивная стимуляция постоянным током не индуцирует активность в нейронных сетях находящихся в состоянии покоя, а модулирует спонтанную активность нейронов, вследствие чего величина и направление эффектов стимуляции критически зависят от “достимуляционного” физиологического состояния нейронных структур-мишеней и эта зависимость, возможно, может быть причиной вариабельности результатов, полученных различными авторами, и того факта, что различия в протоколах экспериментов, такие как интенсивность стимуляции или использование разных версий одних и тех же поведенческих задач, приводят к различным результатам [107].

Вариабельность результатов нейромодуляции может быть связана и с генетическими особенностями испытуемых/пациентов. Ген нейротрофического фактора мозга (BDNF — brain-derived neurotrophic factor) является одним из генов, которые, как считается, влияют на выживание нейронов, синаптическую пластичность и нейрогенез [72]. Общий однонуклеотидный полиморфизм гена BDNF из-за замены валина на метионин в кодоне 66 (BDNF Val66Met) в нормальной популяции связан с различиями кортикальной активности при выполнении одной и той же моторной

задачи [35] и, как полагают, влияет на синаптические изменения в результате моторного обучения [74]. В работе [68] авторы рассмотрели вопрос о влиянии этого полиморфизма на спинальную пластичность при использовании анодной ЧССПТ у здоровых людей, чтобы выяснить, зависит ли результат применения ЧССПТ от полиморфизма BDNF. Они оценивали кривые стимул-ответ Н-рефлекса камбаловидной мышцы до, во время стимуляции, в момент выключения тока и через 15 мин после анодной ЧССПТ (2.5 мА; 15 мин на уровне T11) у 17 здоровых носителей аллеля Met и 17 гомозигот по Val, которые были сопоставимы по возрасту и полу. Анодная ЧССПТ индуцировала прогрессивное смещение кривой рекрутирования Н-рефлекса влево (что свидетельствовало о повышении возбудимости) во время стимуляции, которое сохранялось не менее 15 мин после выключения тока у индивидов Val/Val. Этот сдвиг не наблюдался у носителей аллеля Met. Эти результаты показали, что генотип BDNF Val66Met влияет на спинальную пластичность у людей при использовании ЧССПТ, и может быть одним из факторов, влияющих на результат применения ЧССПТ [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для овладения сложными моторными навыками и достижения максимальной эффективности их применения необходимы длительные тренировки, поэтому стратегии, которые максимизируют эффективность и ускоряют приобретение моторных навыков, привлекают большое внимание исследователей в области моторного обучения и реабилитации движений [8, 106]. Методы модуляции активности головного мозга с помощью неинвазивной стимуляции привлекают все большее внимание в качестве инструмента повышения эффективности тренировок и моторного обучения [41, 100]. Одним из таких методов является транскраниальная стимуляция коры больших полушарий постоянным током низкой интенсивности. Большая часть исследований с использованием такой стимуляции была сосредоточена на первичной моторной коре, однако исследователи все чаще рассматривают мозжечок в качестве перспективной области применения неинвазивной стимуляции постоянным током [45, 46, 53, 100]. Мозжечок участвует в контроле как моторного, так и немоторного поведения, и играет особую роль в моторном обучении [76]. Учитывая критическое значение мозжечка в моторном обучении и в переобучении моторным навыкам после повреждения ЦНС, ЧСМПТ следует рассматривать как альтернативу стимуляции постоянным током коры больших полушарий для содействия моторному обучению и переобучению [66].

Благодаря многообещающим начальным результатам, неинвазивная стимуляция мозжечка постоянным током привлекла в последние годы

большое внимание как метод терапии ряда двигательных расстройств [53, 73, 76]. Тем не менее, несмотря на многообещающие результаты, необходимо дальнейшее его совершенствование: необходимы большие размеры выборок и контрольные исследования; необходимо выяснить, каковы оптимальные параметры стимуляции; каковы предпосылки у конкретного человека в получении пользы от стимуляции; должен быть достигнут консенсус в отношении монтажа электродов; должны быть определены оптимальные интенсивности и полярности тока, оптимальные интервалы между сеансами и оптимальное число сеансов; необходимо установить как тип заболевания, длительность заболевания, а также одновременное применение других способов терапии (например, моторных тренировок, или фармакотерапии) могут повлиять на эффективность стимуляции [76]. Этот вывод полностью справедлив и для метода чрескожной спинальной стимуляции, так как само многообразие существующих вариантов его применения (разнообразие позиционирования электродов, величин токов, времен воздействия и т.д.) свидетельствует об активно ведущемся поиске эффективных методов коррекции двигательных нарушений и отражает неудовлетворенность специалистов существующими алгоритмами его применения.

Неинвазивные чрескожные стимуляции слабым постоянным током мозжечка и спинного мозга человека, продолжающиеся в течение нескольких минут, могут вызывать длительные изменения нейрофизиологических и поведенческих ответов, связанных с мозжечковыми и спинномозговыми функциями. Физиологические эффекты этих видов стимуляции являются результатом функциональных изменений в стимулированной структуре (в мозжечке или спинном мозге), хотя нельзя исключить и возможных влияний других структур головного мозга, запускаемых изменениями в первичной структуре-мишени [90].

Представленные в обзоре данные предполагают, что как ЧСМПТ, так и ЧССПТ могут улучшить некоторые физиологические показатели у людей и у животных с нарушениями двигательных функций. Стимуляция мозжечка и спинного мозга неинвазивно с помощью постоянного тока имеет ряд привлекательных для клинического использования характеристик, таких как: безопасность, хорошая переносимость, простота использования, низкая стоимость и портативность [16, 17, 107]. Хотя растущее число исследований оценило потенциал электрической нейромодуляции как у здоровых, так и у больных людей, механизмы, лежащие в основе восстановления функций нейронных сетей после электрической нейромодуляции, остаются недостаточно изученными, поэтому технология нейромодуляции сталкивается со многими узкими местами, которые требуют прорывов в теории и прочных методологических основ [111]. Существует много клинических

проблем, которые все еще требуют разрешения, но, несмотря на трудности, нейромодуляция остается одним из лучших вариантов снижения инвалидности, связанной с неврологическими травмами или заболеваниями [104].

Исследование выполнено при финансовой поддержке программы “Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства” (тема 63.4 (0113-2019-0006)

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белопасова А.В., Добрынина Л.А., Кадыков А.С. и др. Неинвазивная стимуляция мозга в реабилитации пациентов с постинсультной афазией // Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 3. Вып. 2. С. 23.
2. Бехтерева Н.П. Лечебная электростимуляция мозга и нервов человека. СПб. Сова. 2008.
3. Благовещенский Е., Агранович О., Кононова Е. и др. Оценка эффектов транс-вертебральной стимуляции постоянным током у детей больных артрогрипозом // В кн.: Новые подходы к изучению классических проблем. Воронеж. Научная книга. 2019. С. 42.
4. Богданов О.В., Шелякин А.М., Преображенская И.Г. Способ коррекции нервно-психических заболеваний, сопровождающихся двигательными нарушениями. Патент RU 2122443 С1. 1998.
5. Богомолец К.Ю., Алымбаев Э.Ш., Бабаджанов Н.Д. и др. Транскраниальная и трансвертебральная микрополяризация в лечении детей с церебральным параличом // Авиценна. 2017. № 8. С. 4.
6. Вартанян Г.А. Нейрофизиологические и структурные перестройки, лежащие в основе эффектов транскраниальной микрополяризации // Физиология человека. 1980. Т. 6. № 6. С. 963.
7. Илюхина В.А., Матвеев Ю.К., Чернышева Е.М. Транскраниальная микро-поляризация в физиологии и клинике. СПб. 2006.
8. Кислицкий В.М., Яценко Е.А., Подгорбунская Е.Р. и др. Влияние транс-краниальной стимуляции постоянным током на моторное обучение у здоровых людей // Клиническая патофизиология. 2019. Т. 25. № 1. С. 51.
9. Кузнецова С.М., Скачкова Н.А., Пилипенко О.Р. Современные методы неинвазивной стимуляции головного мозга в системе реабилитации пациентов, перенесших инсульт // Журн. неврологии им. Б.М. Маньковского (Киев). 2016. Т. 4. № 3. С. 5.
10. Рождественский В.Ю., Агранович О.Е., Соболева Ю.Л., Трофимова С.И. Первый опыт использования трансвертебральной микрополяризации спинного мозга в комплексном лечении больных артрогрипозом с деформациями верхних конечностей // Травматология и ортопедия России. 2012. № 4. С. 66.
11. Сирбиладзе Г.К., Сулова Г.А., Пинчук Д.Ю., Сирбиладзе Т.К. Возможность применения транспинальной микрополяризации для коррекции церебрального кровообращения // Педиатр. 2017. Т. 8. № 6. С. 50.
12. Сирбиладзе К.Т., Пинчук Д.Ю., Петров Ю.А. и др. Способ снижения повышенного мышечного тонуса при детском церебральном параличе. Патент RU 2262357 С2. 2005.
13. Титаренко Н.Ю., Левченкова В.Д., Семенова К.А. и др. Современные нехирургические подходы к коррекции двигательных нарушений у больных церебральным параличом детей: обзор литературы // Детская и подростковая реабилитация. 2015. № 2. С. 71.
14. Шелякин А.М., Преображенская И.Г., Богданов О.В. Микрополяризационная терапия в детской неврологии. Практическое руководство. М. Медкнига. 2008.
15. Abualait T.S., Ibrahim A.I. Spinal direct current stimulation with locomotor training in chronic spinal cord injury // Saudi. Med. J. 2020. V. 41. № 1. P. 88.
16. Antal A., Alekseichuk I., Bikson M. et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines // Clin. Neurophysiol. 2017. V. 128. № 9. P. 1774.
17. Aplin F.P., Fridman G.Y. Implantable direct current neural modulation: theory, feasibility, and efficacy // Front. Neurosci. 2019. 13:379.
18. Ardolino G., Bocci T., Nigro M. et al. Spinal direct current stimulation (tsDCS) in hereditary spastic paraplegias (HSP): A sham-controlled crossover study // J. Spinal Cord Med. 2018. V. 3. P. 1.
19. Awosika O.O., Sandrini M., Volochayev R. et al. Transcutaneous spinal direct current stimulation improves locomotor learning in healthy humans // Brain Stimul. 2019. V. 12. № 3. P. 628.
20. Bączyk M., Drzymała-Celichowska H., Mrówczyński W., Krutki P. Long-lasting modifications of motoneuron firing properties by trans-spinal direct current stimulation in rats // Eur. J. Neurosci. 2020. V. 51. № 8. P. 1743.
21. Bączyk M., Drzymała-Celichowska H., Mrówczyński W., Krutki P. Motoneuron firing properties are modified by trans-spinal direct current stimulation in rats // J. Appl. Physiol. (1985). 2019. V. 126. № 5. P. 1232.
22. Bastos R., Fernandes S.R., Salvador R. et al. The effect of inter-electrode distance on the electric field distribution during transcutaneous lumbar spinal cord direct current stimulation // Conf. Proc. IEEE. Eng. Med. Biol. Soc. 2016. Aug. 2016. P. 1754.
23. Behrangrad S., Zoghi M., Kidgell D., Jaberzadeh S. Does cerebellar non-invasive brain stimulation affect corticospinal excitability in healthy individuals? A systematic review of literature and meta-analysis // Neurosci. Lett. 2019. V. 706. P. 128.
24. Benussi A., Alberici A., Cotelli M.S. et al. Cortico-spinal tDCS in ALS: A randomized, double-blind, sham-controlled trial // Brain Stimul. 2019. V. 12. № 5. P. 1332.
25. Benussi A., Dell'Era V., Cantoni V. et al. Cerebello-spinal tDCS in ataxia: A randomized, double-blind, sham-controlled, crossover trial // Neurology. 2018. V. 91. № 12. e1090.
26. Benussi A., Dell'Era V., Cotelli M.S. et al. Long term clinical and neurophysiological effects of cerebellar transcranial direct current stimulation in patients with neurodegenerative ataxia // Brain Stimul. 2017. V. 10. № 2. P. 242.
27. Benussi A., Koch G., Cotelli M. et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation in patients with

- ataxia: A double-blind, randomized, sham-controlled study // *Mov. Disord.* 2015. V. 30. № 12. P. 1701.
28. *Berry H.R., Tate R.J., Conway B.A.* Transcutaneous spinal direct current stimulation induces lasting fatigue resistance and enhances explosive vertical jump performance. *PLoS One.* 2017. V. 12. № 4:e0173846.
 29. *Block H., Celnik P.* Stimulating the cerebellum affects visuomotor adaptation but not intermanual transfer of learning // *Cerebellum.* 2013. V. 12. № 6. P. 781.
 30. *Bocci T., Vanninia B., Torzini A. et al.* Cathodal transcutaneous spinal direct current stimulation (tsDCS) improves motor unit recruitment in healthy subjects // *Neurosci. Lett.* 2014. V. 578. P. 75.
 31. *Bodranghien F., Oulad Ben Taib N., Van Maldergem L., Manto M.* Postural tremor highly responsive to transcranial cerebello-cerebral DCS in ARCA3 // *Front. Neurol.* 2017. V. 8. Art. 71.
 32. *Bradnam L.V., Frasca J., Kimberley T.J.* Direct current stimulation of primary motor cortex and cerebellum and botulinum toxin a injections in a person with cervical dystonia // *Brain Stimul.* 2014. V. 7. № 6. P. 909.
 33. *Bradnam L.V., Graetz L.J., McDonnell M.N., Ridding M.* Anodal trans-cranial direct current stimulation to the cerebellum improves handwriting and cyclic drawing kinematics in focal hand dystonia // *Front. Hum. Neurosci.* 2015. V. 9. Art. 286.
 34. *Cantarero G., Spampinato D., Reis J. et al.* Cerebellar direct current stimulation enhances on-line motor skill acquisition through an effect on accuracy // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. № 7. P. 3285.
 35. *Cárdenas-Morales L., Grön G., Sim E.J. et al.* Neural activation in humans during a simple motor task differs between BDNF polymorphisms // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 5:e96722.
 36. *Cogiamanian F., Ardolino G., Vergari M. et al.* Transcutaneous spinal direct current stimulation // *Front. Psychiatry.* 2012. V. 3Art. 63.
 37. *Cogiamanian F., Vergari M., Pulecchi F. et al.* Effect of spinal transcutaneous direct current stimulation on somatosensory evoked potentials in humans // *Clin. Neurophysiol.* 2008. V. 119. P. 2636.
 38. *Danner S.M., Krenn M., Hofstoetter U.S. et al.* Body position influences which neural structures are recruited by lumbar transcutaneous spinal cord stimulation // *PLoS One.* 2016 V. 11. № 1:e0147479.
 39. *de Paz R.H., Serrano-Muñoz D., Pérez-Nombela S. et al.* Combining trans-cranial direct-current stimulation with gait training in patients with neurological disorders: a systematic review // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2019. V. 16. № 1. P. 114.
 40. *Eccles J.C., Kostyuk P.G., Schmidt R.F.* The effect of electric polarization of the spinal cord on central afferent fibres and on their excitatory synaptic action // *J. Physiol.* 1962. V. 162. P. 138.
 41. *Edwards D.J., Cortes M., Wortman-Jutt S. et al.* Transcranial direct current stimulation and sports performance // *Front. Hum. Neurosci.* 2017. V. 11. Art. 243.
 42. *Fernandes S.R., Pereira M., Salvador R. et al.* Cervical trans-spinal direct current stimulation: a modelling-experimental approach // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2019. V. 16. № 1. Art. 123.
 43. *Fernandes S.R., Salvador R., Wenger C. et al.* Transcutaneous spinal direct current stimulation of the lumbar and sacral spinal cord: a modelling study // *J. Neural. Eng.* 2018. V. 15. № 3. Art. 036008.
 44. *Fernandez L., Albein-Urios N., Kirkovski M. et al.* Cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS) to the right cerebellar hemisphere affects motor adaptation during gait // *Cerebellum.* 2017. V. 16. № 1. P. 168.
 45. *Ferrucci R., Bocci T., Cortese F. et al.* Noninvasive cerebellar stimulation as a complement tool to pharmacotherapy // *Curr. Neuropharmacol.* 2019. V. 17. № 1. P. 14.
 46. *Ferrucci R., Bocci T., Cortese F. et al.* Cerebellar transcranial direct current stimulation in neurological disease // *Cerebellum Ataxias.* 2016. V. 3. № 1. Art. 16.
 47. *Ferrucci R., Cortese F., Bianchi M. et al.* Cerebellar and motor cortical trans-cranial stimulation decrease levodopa-induced dyskinesias in parkinson's disease // *Cerebellum.* 2016. V. 15. № 1. P. 43.
 48. *Ferrucci R., Cortese F., Priori A.* Cerebellar tDCS: how to do it // *Cerebellum.* 2015. V. 14. № 1. P. 27.
 49. *Foerster Á., Melo L., Mello M. et al.* Cerebellar transcranial direct current stimulation (ctDCS) impairs balance control in healthy individuals // *Cerebellum.* 2017. V. 16. № 4. P. 872.
 50. *Galea J.M., Jayaram G., Ajagbe L., Celnik P.* Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific non-invasive direct current stimulation // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. P. 9115.
 51. *Galea J.M., Vazquez A., Pasricha N. et al.* Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: the motor cortex retains what the cerebellum learns // *Cereb. Cortex.* 2011. V. 21. № 8. P. 1761.
 52. *Gramigna V., Pellegrino G., Cerasa A. et al.* Near-infrared spectroscopy in gait disorders: is it time to begin? // *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2017. V. 31. № 5. P. 402.
 53. *Grimaldi G., Argyropoulos G.P., Bastian A. et al.* Cerebellar transcranial direct current stimulation (ctDCS): a novel approach to understanding cerebellar function in health and disease. *Neuroscientist* // 2016. V. 22. № 1. P. 83.
 54. *Grimaldi G., Manto M.* Anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) decreases the amplitudes of long-latency stretch reflexes in cerebellar ataxia // *Ann. Biomed. Eng.* 2013. V. 41. № 11. P. 2437.
 55. *Grimaldi G., Oulad Ben Taib N., Manto M., Bodranghien F.* Marked reduction of cerebellar deficits in upper limbs following transcranial cerebello-cerebral DC stimulation: tremor reduction and reprogramming of the timing of antago-nist commands // *Front. Syst. Neurosci.* 2014. V. 8. Art. 9.
 56. *Gunduz A., Rothwell J., Vidal J., Kumru H.* Non-invasive brain stimulation to promote motor and functional recovery following spinal cord injury // *Neural Regen. Res.* 2017. V. 12. № 12. P. 1933.
 57. *Hardwick R.M., Celnik P.A.* Cerebellar direct current stimulation enhances motor learning in older adults // *Neurobiol. Aging.* 2014. V. 35. № 10. P. 2217.
 58. *Herzfeld D.J., Pastor D., Haith A.M. et al.* Contributions of the cerebellum and the motor cortex to acquisition and retention of motor memories // *J. Neuroimage.* 2014. V. 98. P. 147.
 59. *Hubli M., Dietz V., Schrafl-Altermatt M., Bolliger M.* Modulation of spinal neuronal excitability by spinal direct currents and locomotion after spinal cord injury // *Clin. Neurophysiol.* 2013. V. 124. P. 1187.

60. Hull C.A., Chu Y., Thanawala M., Regehr W. Hyperpolarization induces a long-term increase in the spontaneous firing rate of cerebellar Golgi cells // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 14. P. 5895.
61. Jadczyk Ł., Wieczorek A., Grześkowiak M. et al. Jumping height does not increase in well trained volleyball players after transcutaneous spinal direct current stimulation // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. Art. 1479.
62. Jankowska E., Kaczmarek D., Bolzoni F., Hammar I. Long-lasting increase in axonal excitability after epidurally applied DC // *J. Neurophysiol.* 2017. V. 118. № 2. P. 1210.
63. Jayaram G., Galea J., Bastian A., Celnik P. Human locomotor adaptive learning is proportional to depression of cerebellar excitability // *Cereb. Cortex.* 2011. V. 21. № 8. P. 1901.
64. Jayaram G., Tang B., Pallegadda R. et al. Modulating locomotor adaptation with cerebellar stimulation // *J. Neurophysiol.* 2012. V. 107. № 11. P. 2950.
65. Kabakov A.Y., Muller P., Pascual-Leone A. et al. Contribution of axonal orientation to pathway-dependent modulation of excitatory transmission by direct current stimulation in isolated rat hippocampus // *J. Neurophysiol.* 2012. V. 107. № 7. P. 1881.
66. Kumari N., Taylor D., Signal N. The effect of cerebellar transcranial direct current stimulation on motor learning: a systematic review of randomized control-led trials // *Front. Hum. Neurosci.* 2019. V. 13. Art. 328.
67. Küper M., Mallick J.S., Ernst T. et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation modulates the fMRI signal in the cerebellar nuclei in a simple motor task // *Brain Stimul.* 2019. V. 12. № 5. P. 1169.
68. Lamy J.C., Boakye M. BDNF Val66Met polymorphism alters spinal DC stimulation-induced plasticity in humans // *J. Neurophysiol.* 2013. V. 110. № 1. P. 109.
69. Lamy J.C., Ho C., Badel A. et al. Modulation of soleus H reflex by spinal DC stimulation in humans // *J. Neurophysiol.* 2012. V. 108. P. 906.
70. Lenoir C., Jankovski A., Mouraux A. Anodal transcutaneous spinal direct current stimulation (tsDCS) selectively inhibits the synaptic efficacy of nociceptive transmission at spinal cord level // *Neuroscience.* 2018. V. 393. P. 150.
71. Lim C.Y., Shin H.I. Noninvasive DC stimulation on neck changes MEP // *Neuroreport.* 2011. V. 22. № 16. P. 819.
72. Lu B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation // *Learn. Mem.* 2003. V. 10. P. 86.
73. Maas R., Helmich R., van de Warrenburg B. The role of the cerebellum in degenerative ataxias and essential tremor: Insights from noninvasive modulation of cerebellar activity // *Mov. Disord.* 2020. V. 35. № 2. P. 215.
74. McHughen S.A., Rodriguez P., Kleim J. et al. BDNF Val66Met polymorphism influences motor system function in the human brain // *Cereb. Cortex* 2009. V. 5. P. 1254.
75. Miranda P., Salvador R., Wenger C., Fernandes S.R. Optimizing electric-field delivery for tDCS: virtual humans help to design efficient, noninvasive brain and spinal cord electrical stimulation // *IEEE Pulse.* 2017. V. 8. № 4. P. 42.
76. Miterko L.N., Baker K., Beckinghausen J. et al. Consensus paper: experimental neurostimulation of the cerebellum // *Cerebellum.* 2019. V. 18. № 6. P. 1064.
77. Mitoma H., Manto M., Hampe C.S. Time is cerebellum // *Cerebellum.* 2018. V. 17. № 4. P. 387.
78. Murray L.M., Knikou M. Repeated cathodal transspinal pulse and direct current stimulation modulate cortical and corticospinal excitability differently in healthy humans // *Exp. Brain Res.* 2019. V. 237. № 7. P. 1841.
79. Murray L.M., Tahayori B., Knikou M. Transspinal direct current stimulation produces persistent plasticity in human motor pathways // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. Art. 717.
80. Nardone R., Höller Y., Taylor A. et al. Noninvasive spinal cord stimulation: technical aspects and therapeutic applications // *Neuromodulation.* 2015. V. 18. № 7. P. 580.
81. Naro A., Milardi D., Cacciola A. et al. What do we know about the influence of the cerebellum on walking ability? promising findings from transcranial alternating current stimulation // *Cerebellum.* 2017. V. 16. № 4. P. 859.
82. Parazzini M., Fiocchi S., Liorni I. et al. Modeling the current density generated by transcutaneous spinal direct current stimulation (tsDCS) // *Clin. Neurophysiol.* 2014. V. 125. № 11. P. 2260.
83. Parazzini M., Rossi E., Ferrucci R. et al. Modelling the electric field and the current density generated by cerebellar transcranial DC stimulation in humans // *Clin. Neurophysiol.* 2014. V. 125. № 3. P. 577.
84. Picelli A., Brugnera A., Filippetti M. et al. Effects of two different protocols of cerebellar transcranial direct current stimulation combined with transcutaneous spinal direct current stimulation on robot-assisted gait training in patients with chronic supratentorial stroke: A single blind, randomized controlled trial // *Restor. Neurol. Neurosci.* 2019. V. 37. № 2. P. 97.
85. Pizzamiglio S., Abdalla H., Naeem U., Turner D.L. Neural predictors of gait stability when walking freely in the real-world // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2018. V. 15. № 1. Art. 11.
86. Poortvliet P., Hsieh B., Cresswell A. et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation improves adaptive postural control // *Clin. Neurophysiol.* 2018. V. 129. № 1. P. 33.
87. Powell E.S., Carrico C., Raithatha R. et al. Transvertebral direct current stimulation paired with locomotor training in chronic spinal cord injury: A case study // *NeuroRehabilitation.* 2016. V. 38. № 1. P. 27.
88. Powell E.S., Carrico C., Salyers E. et al. The effect of transcutaneous spinal direct current stimulation on corticospinal excitability in chronic incomplete spinal cord injury // *NeuroRehabilitation.* 2018. V. 43. P. 125.
89. Powell E.S., Korupolu R., Westgate P.M. et al. Dose-response relationship of transcutaneous spinal direct current stimulation in healthy humans: A proof of concept study // *NeuroRehabilitation.* 2018. V. 43. № 4. P. 369.
90. Priori A., Ciocca M., Parazzini M. et al. Transcranial cerebellar direct current stimulation and transcutaneous spinal cord direct current stimulation as innovative tools for neuroscientists // *J. Physiol.* 2014. V. 592. № 16. P. 3345.
91. Sasada S., Endoh T., Ishii T., Komiyama T. Polarity-dependent improvement of maximal-effort sprint cycling performance by direct current stimulation of the central nervous system // *Neurosci. Lett.* 2017. V. 657. P. 97.

92. Sheliakin A.M., Preobrazhenskaia I.G., Komantsev V.N. et al. The use micro-polarization in spinal cord lesions // Zh. Nevrol. Psikiatr. im. S. S. Korsakova. 1998. V. 98. № 12. P. 22.
93. Spampinato D., Celnik P. Deconstructing skill learning and its physiological mechanisms // Cortex. 2018. V. 104. P. 90.
94. Spampinato D., Celnik P. Temporal dynamics of cerebellar and motor cortex physiological processes during motor skill learning // Sci. Rep. 2017. V. 16. Art. 7.
95. Truini A., Vergari M., Biasiotto A. et al. Transcutaneous spinal direct current stimulation inhibits nociceptive spinal pathway conduction and increases pain tolerance in humans // Eur. J. Pain. 2011. V. 15. P. 1023.
96. Ugawa Y., Yoshikazu U., Terao Y. et al. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans // Ann. Neurol. 1995. V. 37. № 6. P. 703.
97. Ulanov M.A., Shtyrov Y.Y., Stroganova T.A. Transcranial direct current stimulation as a tool to induce language recovery in patients with post-stroke aphasia // Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. im. I. P. Pavlova. 2018. V. 68. № 6. P. 703.
98. van Dun K., Bodranghien F., Manto M., Mariën P. Targeting the cerebellum by noninvasive neurostimulation: a review // Cerebellum. 2017. V. 16. № 3. P. 695.
99. van Dun K., Bodranghien F.C., Mariën P., Manto M.U. tDCS of the cerebellum: where do we stand in 2016? Technical issues and critical review of the literature // Front. Hum. Neurosci. 2016. V. 10. Art. 199.
100. van Dun K., Manto M. Non-invasive cerebellar stimulation: moving towards clinical applications for cerebellar and extra-cerebellar disorders // Cerebellum. 2018. V. 17. № 3. P. 259.
101. van Dun K., Mitoma H., Manto M. Cerebellar cortex as a therapeutic target for neurostimulation // Cerebellum. 2018. V. 17. № 6. P. 777.
102. Wessel M.J., Hummel F.C. Non-invasive cerebellar stimulation: a promising approach for stroke recovery? // Cerebellum. 2018. V. 17. № 3. P. 359.
103. Wessel M.J., Zimmerman M., Timmermann J.E. et al. Enhancing consolidation of a new temporal motor skill by cerebellar noninvasive stimulation // Cereb. Cortex. 2016. V. 26. № 4. P. 1660.
104. Wilson R.D., Bryden A., Kilgore K. et al. Neuromodulation for Functional Electrical Stimulation // Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am. 2019. V. 30. № 2. P. 301.
105. Winkler T., Hering P., Straube A. Spinal DC stimulation in humans modulates post-activation depression of the H-reflex depending on current polarity // Clin. Neurophysiol. 2010. V. 121. P. 957.
106. Winstein C., Lewthwaite R., Blanton S. R. et al. Infusing motor learning research into neurorehabilitation practice: a historical perspective with case exemplar from the accelerated skill acquisition program // J. Neurol. Phys. Ther. 2014. V. 38. № 3. P. 190.
107. Woods A.J., Antal A., Bikson M. et al. A technical guide to tDCS and related non-invasive brain stimulation tools // Clin. Neurophysiol. 2016. V. 127. № 2. P. 1031.
108. Workman C., Fietsam A., Uc E. Rudroff T. Cerebellar transcranial direct current stimulation in people with parkinson's disease: a pilot study // Brain Sci. 2020. V. 10. № 2. Art. 96.
109. Yang Q., Ramamurthy A., Lall S. et al. Independent replication of motor cortex and cervical spinal cord electrical stimulation to promote forelimb motor function after spinal cord injury in rats // Exp. Neurol. 2019. V. 320. Art. 112962.
110. Yosephi M.H., Ehsani F., Zoghi M., Jaberzadeh S. Multi-session anodal tDCS enhances the effects of postural training on balance and postural stability in older adults with high fall risk: Primary motor cortex versus cerebellar stimulation // Brain Stimul. 2018. V. 11. № 6. P. 1239.
111. Zheng Y., Mao Y.R., Yuan T.F. et al. Multimodal treatment for spinal cord injury: a sword of neuroregeneration upon neuromodulation // Neural. Regen. Res. 2020. V. 15. № 8. P. 1437.
112. Zuchowski M., Timmann D., Gerwig M. Acquisition of conditioned eyeblink responses is modulated by cerebellar tDCS // Brain Stimul. 2014. V. 7. № 4. P. 525.

Neuromodulation of Motor Functions Using Non-Invasive Cerebellar and Spinal DC Stimulation

Yu. K. Stolbkov¹, *, Yu. P. Gerasimenko¹, **

¹Pavlov Institute of Physiology of Russian Academy of Sciences, St.-Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: stolbkovyk@infran.ru

**e-mail: gerasimenko@infran.ru

Abstract—This review presents neurophysiological and behavioral data obtained in experimental and clinical studies of recent years, in which non-invasive DC stimulation of the cerebellum and spinal cord to improve or restore motor functions were used. Behavioral data indicate the positive potential of such effects, and neurophysiological data expand our understanding of the mechanisms of their effects. The effects of specificity of anodal and catodic DC stimulation in regulation of motor functions are considered. Possible reasons for the contradictory results of different authors who used neuromodulation of the cerebellum and spinal cord with a weak direct current are note.

Keywords: motor functions, cerebellum, spinal cord, non-invasive stimulation, direct current, healthy people, patients

УДК 611.08:616.8-005

МЕХАНИЗМЫ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО АНГИОГЕНЕЗА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

© 2021 г. Ю. А. Успенская^{a, b, *}, А. В. Моргун^a, Е. Д. Осипова^a,
Е. А. Пожиленкова^a, А. Б. Салмина^a

^aНИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, 660022 Россия

^bФГБОУ ВО «Красноярский государственный аграрный университет», Красноярск, 660049 Россия

*e-mail: yulia.uspenskaya@mail.ru

Поступила в редакцию 28.10.2020 г.

После доработки 13.01.2021 г.

Принята к публикации 15.01.2021 г.

В обзоре литературы обсуждаются особенности системы микроциркуляции головного мозга. Развитие и созревание микроциркуляторного русла головного мозга включает в себя сложное взаимодействие между эндотелиальными клетками, которое регулируется всеми другими типами клеток мозга (перицитами, астроцитами, микроглией, нейронами). Рассмотрены механизмы участия перицитов в процессе сборки нейроваскулярной единицы, функциональное значение сосудистой базальной мембраны в процессе ангиогенеза, роль астроцитов в процессах барьерогенеза и ремоделирования сосудов и участие микроглии в процессах образования новых сосудистых связей. В статье обсуждаются механизмы регуляции церебрального ангиогенеза в норме и раскрываются особенности ангиогенеза при цереброваскулярных заболеваниях.

Ключевые слова: ангиогенез, головной мозг, перицит, астроцит, микроглия, сосудистая базальная мембрана, цереброваскулярные заболевания

DOI: 10.31857/S0301179821020090

Ангиогенез — образование новых кровеносных сосудов из уже существующих сосудов, является важным процессом, который присутствует как при нормальных, так и при патологических состояниях. Изучение механизмов ангиогенеза и факторов, влияющих на него, вызывает неослабевающий интерес у исследователей в различных областях в течение многих лет. Это обусловлено необходимостью дальнейшего обсуждения возможностей в области новых терапевтических подходов к терапии заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет ангиогенез или его нарушения.

В последние годы достигнут определенный прогресс в изучении особенностей церебрального ангиогенеза. Сбалансированное функционирование клеточно-молекулярных механизмов, в первую очередь, связанных с эндотелиальными клетками, является одной из основных особенностей. При этом как избыточное образование новых кровеносных сосудов, так и недостаточное приводит к развитию необратимых морфологических и функциональных изменений центральной нервной системы.

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Высокая постоянная метаболическая потребность головного мозга поддерживается сложной сосудистой системой — трехмерной сетью артериол, капилляров и венул, предназначенной для эффективного распределения крови и доставки ее ко всем клеткам ткани головного мозга, а также обеспечения защиты от патогенов, токсических веществ и метаболитов, которые могут попасть в центральную нервную систему (ЦНС) из крови. Развитие и созревание микроциркуляторного русла головного мозга включает в себя сложное взаимодействие между эндотелиальными клетками, которое регулируется всеми другими типами клеток мозга (перицитами, астроцитами, микроглией и нейронами).

Известно, что масса человеческого мозга составляет всего около 2% от общей массы тела, но при этом мозг потребляет около 20% всей энергии в состоянии покоя, что соответствует увеличению потребления энергии в 10 раз по сравнению с эквивалентным объемом других тканей организма

[21]. Высокая метаболическая потребность мозга обеспечивается постоянным потоком крови через сеть мелких артериол, капилляров и венул. При этом система микроциркуляции мозга имеет ряд особенностей. Во-первых, это плотность сосудистой сети в ткани мозга. Каждый кубический миллиметр ткани мозга содержит примерно один метр общей длины сосудов [76]. Во-вторых, микроциркуляторное русло в коре головного мозга организовано так, что каждая клетка находится на расстоянии не более 15 мкм от капилляра [14]. Это обеспечивает адекватное снабжение каждой клетки мозга кислородом и питательными веществами. В-третьих, сосудистая сеть головного мозга уникальна в отношении формирования гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), который жестко регулирует прохождение молекул в мозг и из него. В-четвертых, мозг является высоко динамичным органом с изменяющимися потребностями в энергии. Это обуславливает реакцию микроциркуляторного русла на меняющиеся потребности нейронов и регуляцию мозгового кровоснабжения за счет расширения или сжатия микрососудов.

Вопросы, связанные с особенностями формирования сосудистой сети во время развития мозга, остаются не до конца изученными, хотя накоплен большой объем знаний [44, 71]. Установлено, что новые сосуды образуются в ходе двух различных процессов — васкулогенеза и ангиогенеза. Васкулогенез — это процесс, в ходе которого новые сосуды образуются *de novo* из клеток-предшественников сосудов (ангиобластов). Напротив, ангиогенез — это рост и разветвление уже существующих кровеносных сосудов, что увеличивает сложность сосудистых сетей. Например, во время эмбриогенеза процесс васкулогенеза создает первые сосудистые сети, которые затем расширяются посредством ангиогенеза [60].

В процессе ангиогенеза выделяют 4 основные стадии (рис. 1): 1) активация эндотелиальных клеток и протеолитическое разрушение базальной мембраны и межклеточного матрикса ферментами (матриксными металлопротеиназами, коллагеназами IV типа и активаторами плазминогена); 2) миграция и фиксация эндотелиоцитов; 3) пролиферация эндотелиоцитов; 4) формирование капиллярных трубок и новой базальной мембраны. Эти капиллярные трубки, по сути, являются первыми кровеносными сосудами во вновь образованной примитивной капиллярной сети [2].

Собственно эндотелий церебральных капилляров формирует высокоэффективный физический и биохимический барьер между кровью и мозгом [17]. Посредством строгой регуляции внутриклеточного транспорта и особенностей межклеточных соединений эндотелиальные

клетки контролируют ряд функций ГЭБ, включая транспорт микро- и макроэлементов, рецептор-опосредованную передачу сигналов, доставку лейкоцитов и осморегуляцию. Однако, для многоэтапного развития ГЭБ необходимы взаимодействия не только между эндотелиальными клетками, но и их контакты с другими типами клеток (перицитами, микроглией, астроцитами и нейронами), входящими в состав нейроваскулярной единицы. При этом сборка нейроваскулярной единицы включает взаимодействие с перицитами, астроцитами, нейронами и компонентами неклеточной структуры, такими как базальная мембрана.

УЧАСТИЕ ПЕРИЦИТОВ В ПРОЦЕССЕ СБОРКИ НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ЕДИНИЦЫ

Перициты — это клетки (периваскулярные клетки), которые находятся непосредственно у эндотелия [68]. Роли этих клеток в формировании НВЕ и участии в процессах ангиогенеза уделяется большое внимание в последние годы. Доказано, что связь между эндотелиальными клетками и перицитами имеет важное значение для формирования ряда цереброваскулярных функций, включая структуру сосудов и целостность ГЭБ. Эти перицит-эндотелиальные взаимодействия обеспечиваются передачей сигналов по прямым межклеточным контактам, а также через высвобождение факторов роста и модуляцией внеклеточного матрикса. Перициты могут быть связаны с эндотелием через щелевые, плотные, адгезивные и фокальные контакты [6]. Кроме того, в основе перицит-эндотелиального взаимодействия лежат многочисленные сигнальные пути [6]. Дисфункция перицитов приводит к нарушению локальной передачи сигналов VEGF/VEGFR между перицитами и эндотелиальными клетками [24].

Существуют два противоположных взгляда на то, как перициты и эндотелиальные клетки координируют образование новых капилляров. Преобладающая концепция заключается в том, что “концевые” эндотелиальные клетки, локализованные на переднем фланге растущего сосуда, сначала мигрируют из существующих капиллярных сетей через VEGF-зависимый механизм и проникают в ткани [31]. Далее концевые клетки высвобождают фактор роста PDGF-B, который накапливается в димерной форме (PDGF-BB) в сосудистом внеклеточном матриксе и формирует сигнал к рекрутированию перицитов для формирования стенок вновь образовавшихся сосудов [37, 47]. Перекрестное взаимодействие между перицитами и эндотелиальными клетками способствует стабильности сосудов и повышению целостности ГЭБ за счет увеличения экспрессии белков плотных контактов церебральных эндоте-

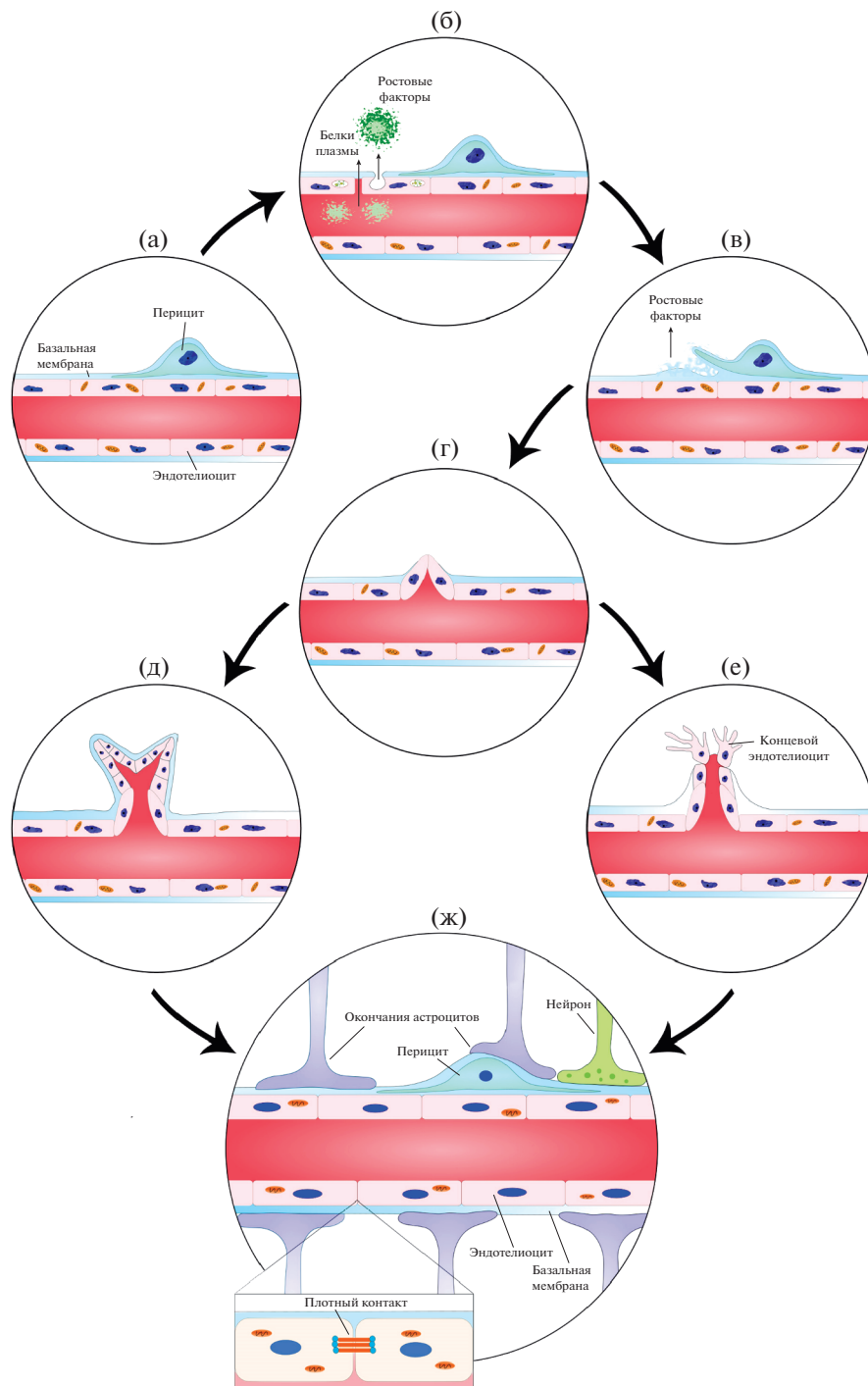


Рис. 1. Ангиогенез. а – стабильный сосуд; б – повышение проницаемости сосудов, высвобождение ростовых факторов и белков плазмы; в – деградация базальной мембраны; г – пролиферация и миграция эндотелиальных клеток в зоне повышенной проницаемости сосуда; д – морфогенез; е – шнурование; ж – барьерогенез.

лиоцитов и снижения трансцеллюлярного транспорта через кавеолы [7, 24].

Вторая концепция заключается в том, что перициты инициируют ангиогенную программу за счет процесса инвагинации [4]. В этом случае перициты могут быть источником VEGF, который

обеспечивает направляющий сигнал для эндотелиальных клеток [59]. Эта концепция подразумевает, что перициты присутствуют на предшественниках или зачатках новых кровеносных сосудов и способны обеспечивать целостность ГЭБ и стабилизацию сосудов. Это также повышает ве-

роятность того, что перициты играют определенную роль в определении местоположения новых ангиогенных ростков в уже существующих капиллярных сетях, а также в управлении или преодолении сосудистого роста через паренхиму головного мозга.

Последние данные, представленные Payne et al., выявили некий возможный средний вариант, заключающийся во взаимодействии перицитов с эндотелиальными концевыми клетками, результатом чего является формирование нового капиллярного роста [58]. Предполагается, что расположение перицитов и эндотелиальных клеток зависит от доступности лигандов, таких как PDGF-BB.

В то время как большая часть сосудистого роста в капиллярной сети обусловлена образованием эндотелиальных сосудистых отростков ("sprouting angiogenesis"), вторым способом увеличения разветвленности капиллярной сети является инвагинация ("splitting angiogenesis") [16]. Хотя инвагинационный ангиогенез характерен для других развивающихся органов (легких) и может происходить в пилальных венах, остается неясным, вносит ли он значительный вклад в развитие капиллярных сетей в головном мозге.

Перициты контактируют с большей частью эндотелиоцитов посредством своих длинных отростков, проходящих в продольном направлении вдоль оси сосуда. Наличие таких отростков позволяет одному перициту контактировать и связываться с капиллярами на протяжении сотен микрометров, что многократно превышает размер самих клеток [34]. Степень, в которой перициты контактируют с эндотелиальными клетками, регулируется передачей сигналов PDGF-B/PDGFRbeta (факторов роста тромбоцитов) [7, 38]. Эти факторы являются важными в обеспечении контакта клеток и роста сосудов.

Показано, что в то время как мыши, у которых отсутствуют гены PDGF-B или PDGFRbeta, демонстрируют почти полное отсутствие перицитов мозга и погибают в перинатальном периоде [46], мыши с частичным нарушением передачи сигналов PDGF-B/PDGFRbeta остаются жизнеспособными и могут быть использованы для постнатальных исследований развития ангиогенеза в головном мозге. Например, мыши PDGF-Bret/get содержат мутацию PDGF-B, которая ингибирует связывание лиганда с базальной мембраной сосудов, тем самым устраняя сигнал для рекрутирования перицитов. У таких мышей только 25% эндотелиальных клеток контактируют с перицитами и имеют aberrантные расширения капилляров [7]. Они также демонстрируют меньшее количество точек ветвления в капиллярной сети, что согласуется с ролью перицитов в формировании капиллярной структуры. Было обнаружено, что содержание перицитов в ткани мозга корре-

лирует с целостностью ГЭБ — потеря перицитов была связана с повышением проницаемости через трансцелоточные пути [23]. Кроме того, во взаимодействии перицитов с эндотелием участвуют большое количество сигнальных каскадов, включая VEGF, трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) и сигнальный путь Wnt [11, 29, 72].

Перициты также регулируют эндотелиальную экспрессию домена суперсемейства основных посредников, включающих натрий-зависимый лизофосфатидилхолиновый симпортер (MFSD2A) и липид-транспортирующий белок на плазматической мембране. Генетическая абляция MFSD2A приводит к потере целостности ГЭБ из-за усиления трансцитоза [12]. Недавняя работа также показала, что пространственно-временная экспрессия рецептора клеточной адгезии, CD146, важна для рекрутирования и/или прикрепления перицитов и созревания ГЭБ [19]. Блокирование специфической для перицитов молекулы CD146 вызывает ухудшение контактов перицитов с сосудами, нарушение функции ГЭБ и повреждение сосудов.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОСУДИСТОЙ БАЗАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ В ПРОЦЕССЕ АНГИОГЕНЕЗА

Еще одной структурой, участвующей в регуляции сложных взаимодействий между эндотелием и окружающими клетками, является сосудистая базальная мембрана. Базальная мембрана микрососудов головного мозга представляет собой тонкий слой внеклеточного матрикса, состоящего из структурных белков, гликопротеинов и протеогликанов, расположенных между эндотелием и периваскулярной пограничной мембраной. Перициты, которые находятся в этом промежуточном пространстве, полностью погружены в базальную мембрану. Базальная мембрана объединяет клетки и образует барьер, регулирующий клеточную миграцию. Базальная мембрана также участвует в межклеточном взаимодействии. Например, она обеспечивает основу для сохранения сигнальных молекул, таких как PDGF-BB и VEGF, которые имеют решающее значение для ангиогенеза и рекрутирования клеток. Базальная мембрана за счет контактов с астроцитарными отростками является решающим фактором для поляризации белков, в частности белка семейства водных каналов аквапорина 4 (AQP4) [21].

Учитывая важность базальной мембраны для целостности сосудов, следует особо отметить, что повреждения базальной мембраны могут привести к изменениям в цитоскелете эндотелиальных клеток, что, в свою очередь, повлияет на структуру плотных контактов и целостность ГЭБ. Так, у мышей, у которых отсутствует ключевой компонент базальной мембраны α 2-ламинин, наблюдается повышенная проницаемость ГЭБ, корре-

лирующая с уменьшением VE-кадгерина, клаудина-5 и окклюдина [51]. Yao et al. показали, что ламинин, синтезируемый астроцитами, необходим для поляризации синаптических нервных окончаний, дифференцировки перичитов и поддержания свойств ГЭБ [83]. Кроме того, было показано, что эндотелиальный ламинин, α 4-ламинин, регулирует целостность сосудов на эмбриональной и неонатальной стадиях, а его делеция приводит к нарушению созревания микрососудов и кровоизлияниям [74]. Мутации коллагена IV типа, который является главным компонентом базальной мембраны, вызывают внутримозговое кровоизлияние как у мышей, так и у людей [32].

РОЛЬ АСТРОЦИТОВ В ПРОЦЕССАХ БАРЬЕРОГЕНЕЗА И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОСУДОВ

Не менее важным событием для барьерогенеза и ремоделирования сосудов является взаимодействие эндотелиальных клеток с астроцитами.

Во взрослом мозге астроциты образуют слой тонких пластин — синаптических нервных окончаний [3]. Этот слой образует физический барьер на стенке сосудов, а также обеспечивает нейроваскулярные перекрестные связи, необходимые для созревания ГЭБ. Астроциты впервые обнаруживаются в перинатальном периоде, что совпадает с началом расширения кортикальных капиллярных сетей [50]. Некоторые данные показывают, что после заселения коры астроциты продолжают локально пролиферировать в течение первых 3 нед. постнатального развития [30]. В мозге крысы увеличение плотности астроцитов продолжается до 50 дня постнатальной жизни, когда достигаются уровни плотности клеток в тканях, характерные взрослым [66]. Предполагается, что для охвата сосудов пластинчатыми окончаниями отростков астроцитов необходимы перичиты, что доказывается тем, что при дефиците перичитов у мышей обнаруживаются дефекты в ассоциации и поляризации окончаний астроцитарных отростков [7].

Астроциты, по-видимому, также играют важную роль в регулировании сосудистой архитектуры, поскольку они тесно взаимодействуют с кровеносными сосудами, и ингибирование их пролиферации приводит к резкому снижению плотности и разветвленности кровеносных сосудов коры [50]. Потеря астроцитарного слоя в сосудах также приводит к патологической пролиферации эндотелия и увеличению диаметра сосуда. Кроме того, уровень экспрессии некоторых белков, обычно присутствующих в окончаниях периваскулярных астроцитов, очень низок в незрелых астроцитах, в том числе это относится к типичному маркеру астроцитов — глияльному фибриллярному кислому белок (GFAP) [49].

Астроциты также участвуют в постнатальном образовании и реорганизации сосудистых скаффолдов, необходимых для клеточной миграции. Исследования показали, что высвобождение астроцитами VEGF влияет на образование кровеносных сосудов, расположенных по направлению рострального миграционного потока, который используется в качестве основы для нейробластов, мигрирующих в обонятельную луковицу [15]. Подавление *in vivo* экспрессии VEGF, особенно в астроцитах, влияет на развитие сосудов и приводит к осложнениям в миграции нейронов. Любопытно, что постнатальная экспрессия VEGF астроцитами является уникальной для рострального миграционного потока, так как экспрессия в коре головного мозга выше в нейронах на ранних стадиях развития [15]. Однако, поскольку сосудистые русла стабилизируются в возрасте около 24 суток жизни, доля астроцитов, экспрессирующих VEGF, увеличивается в коре относительно нейронов [55].

УЧАСТИЕ МИКРОГЛИИ В ПРОЦЕССАХ ОБРАЗОВАНИЯ НОВЫХ СОСУДИСТЫХ СВЯЗЕЙ

Важное значение в процессе ангиогенеза имеет взаимодействие эндотелиальных клеток с клетками микроглии.

Микроглия — это резидентные макрофаги, иммунные клетки головного мозга, составляющие 10–15% всей глии в мозге [54]. Исследования по развитию мозга и сетчатки показали, что клетки микроглии колонизируют ткань до ее васкуляризации, и затем вступают в тесный контакт с микроциркуляторным руслом во время васкулогенеза и ангиогенеза [70]. Микроглия взаимодействует с эндотелиальными концевыми клетками и обеспечивает координацию развивающихся анастомозов в капиллярном русле. Клетки микроглии можно идентифицировать в местах контакта двух концевых клеток с большим количеством филоподий с образованием анастомотических связей [27]. Rymo et al. [63] показали, что отсутствие микроглии у мышей с дефицитом M-CSF/CSF-1 приводит к более редкой сосудистой сети. Кроме того, микроглия может стимулировать прорастание и разветвление сосудов путем высвобождения растворимых молекул, полученных из микроглии. Вместе это указывает на двунаправленную связь между микроглией и эндотелиальными концевыми клетками в процессе образования новых сосудистых связей. В работах Tammela et al., исследовавших механизмы взаимодействия между микроглией и эндотелиальными клетками, было предположено, что субпопуляция клеток микроглии экспрессирует VEGF-C, который способен активировать VEGFR-3 в концевых клетках для усиления передачи сигналов Notch [70], регу-

лирующих формирование и миграцию концевых клеток [13]. Это способствует изменению фенотипа эндотелиальной клетки в местах слияния сосудов.

РЕГУЛЯТОРЫ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО АНГИОГЕНЕЗА

Известно, что микрососудистая архитектура мозга формируется нервной активностью в постнатальный период [43, 82]. Lacoste et al. показали, что усиление нейронной активности с момента рождения и до 5 сут жизни приводит к увеличению плотности сосудов [43]. Whiteus et al. также изучили связь между нейронной активностью и структурой сосудов и продемонстрировали, что чрезмерная стимуляция и повторяющаяся нейронная активация на 15–25 сут постнатальной жизни вызывали снижение плотности сосудов за счет уменьшения пролиферации и прорастания эндотелия [82].

Построение сосудистых и нейронных сетей руководствуется схожими механизмами в процессе развития [18]. Многие сигнальные молекулы, участвующие в аксональном наведении, такие как нетрины, семафорины, семейство факторов Slit, белки Nogo и эфрины, также способны влиять на рост сосудов, выступая в роли аттрактантов или репеллентов в отношении аксонального роста. Например, недавние исследования обнаружили, что мембранный белок RTN4 (ранее NOGO-A), который ингибирует рост аксонов у взрослых, также действует как негативный регулятор ангиогенеза во время постнатального развития ЦНС [79]. RTN4 экспрессируется в нейронах в постнатальном мозге (P10) в непосредственной близости от сосудистых концевых эндотелиальных клеток и их филоподий. Генетическая абляция или опосредованная антителами нейтрализация RTN4 у мышей в возрасте P4 или P8 приводит к значительному увеличению числа концевых эндотелиальных клеток на 10 сут жизни и появлению новых капиллярных ветвей в микрососудистой сети [80]. Другим распространенным регуляторным путем, влияющим на развитие сосудов, является сигнальный путь Wnt. Wnt — это гликопротеины, регулирующие развитие нейросети [39]. В процессе развития сосудов сигнальный путь Wnt/ β -катенина оказывает двойное влияние на ангиогенез и развитие ГЭБ во время эмбриогенеза. Потеря Wnt 7a/b или Wnt-рецептора Фрайзлед 8 (Frizzled 8) снижает плотность сосудов и изменяет структуру капилляров, а также приводит к повышению проницаемости сосудистой стенки из-за снижения экспрессии белков плотных контактов и нарушения структурной целостности [22, 90].

Хорошо изученным положительным регулятором ангиогенеза является передача сигналов по-

средством VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) [64]. VEGF высоко экспрессирован в желудочках мозга [9, 71]; у крыс в возрасте P8–P13 VEGF экспрессируется в основном нейронами [21]. Модулирующее влияние нейрональной активности на секрецию VEGF может выступать в роли нервно-сосудистого звена в механизме регуляции ангиогенеза. Процессы нейрогенеза и ангиогенеза в постинсультном периоде связаны и согласованы друг с другом [40]. В возрасте P13–P24 экспрессия VEGF уменьшается в нейронах и увеличивается в астроцитах. Поскольку астроциты идеально расположены для оценки нейрональной активности и взаимодействия с сосудистой системой, этот сдвиг в экспрессии может влиять на формирование сосудистой архитектуры одновременно с развитием астроцит-эндотелиальных сигналов, необходимых для поддержания тонуса сосудов и нервно-сосудистых связей [75].

Основным регулятором экспрессии VEGF является гипоксия, выступая в роли прямой транскрипционной мишени как для фактора HIF-1, индуцируемого гипоксией, так и для HIF-2 α [28]. Дефицит HIF-1 α и его партнера по димеризации HIF-1 β приводит к серьезным дефектам в формировании сосудов [62]. Кроме того, эндотелиальные клетки экспрессируют ряд генов, которые контролируют ангиогенез и образование ГЭБ, в частности, эффекторный транспортер PgP [23] и ABC-транспортер [25], транспортер глюкозы GLUT1 [85]. Такие гены, как VEGF-A [20] и хлоридный внутриклеточный канал-4 [48], положительно регулируют коллатерогенез и увеличивают плотность коллатералей. Коллатерали имеют решающее значение для поддержания кровоснабжения при окклюзионных заболеваниях периферических артерий, и, соответственно, штаммы мышей, наделенные большей коллатеральной плотностью, более устойчивы к ишемическому повреждению, вызванному обструкцией средней мозговой артерии [86]. Понимание генетической основы коллатерогенеза может дать клинические биомаркеры для выявления пациентов с более высокой восприимчивостью к ишемическому повреждению из-за коллатерального дефицита и выявить средства для профилактики и лечения инсульта.

Несмотря на то, что многое уже известно в области развития сосудов головного мозга, имеется ряд ключевых тем для дальнейшего изучения. Они включают механизмы, определяющие микроразвитие мозговых капилляров, сосудистонервные взаимодействия в развивающемся мозге. Лучшее понимание механизмов церебрального ангиогенеза позволит модулировать сосудистую функцию при терапии заболеваний взрослого и стареющего мозга.

АНГИОГЕНЕЗ ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Известно, что цереброваскулярные заболевания сопровождаются нарушением структурно-функциональных свойств сосудистой стенки [1]. Это становится причиной формирования фокальной церебральной ишемии, нарушений мозгового кровотока, повреждения гематоэнцефалического барьера, активации глиальных клеток и гибели нейронов [53, 73]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что астроциты, микроглия и перициты играют критическую роль в патогенезе инсульта [10, 41, 57]. При этом пространственно-временная динамика постинсультного ангиогенеза сложна и остается не полностью охарактеризованной.

В настоящее время установлено, что после ишемических событий запускается пролиферация эндотелиальных клеток мозга [5]. У мышей пролиферация эндотелия может начинаться в течение суток после ишемии и сохраняться в течение нескольких недель после этого [36]. Гены, участвующие в ангиогенезе мозга, также были тщательно оценены на экспериментальных моделях инсульта. Например, эндогенные сигналы для VEGF появляются как в нейронах, так и в астроцитах после фокальной церебральной ишемии [88]. Повышение экспрессии VEGF также способствует восстановлению. Введение VEGF в боковые желудочки стимулирует ангиогенез и уменьшает объем инфаркта на моделях фокальной ишемии головного мозга у грызунов [67]. Стимуляция ангиогенеза у крыс с помощью VEGF коррелировало с уменьшением неврологического дефицита после фокальной церебральной ишемии. Кроме того, у трансгенных мышей со сверхэкспрессией человеческого VEGF165 плотность микрососудов в головном мозге была значительно повышена по сравнению с мышами дикого типа до ишемии, а также отмечалось увеличение плотности микрососудов через 3 дня после инсульта [81]. Эти данные показывают, что VEGF способствует реваскуляризации после инсульта.

VEGF, являясь основным медиатором, участвующим в нейроваскулярных реакциях, играет двоякую роль: с одной стороны, он, как и MMP (матриксная металлопротеиназа), увеличивает проницаемость ГЭБ в острой фазе инсульта и потенцирует дисфункцию ГЭБ, с другой — может ускорять ангиогенез и нейрогенез по окончании острой фазы инсульта. VEGF может инициировать ремоделирующие реакции, как в эндотелиальных клетках, так и в нейронах [26, 33]. Кроме того, MMP может переводить матрикс-связанные изоформы VEGF в растворимые изоформы [45]. В целом, взаимодействия между MMP и проангиогенными медиаторами, такими как VEGF,

должны обеспечивать сложный, но богатый субстрат для постинсультного ангиогенеза.

Нейроваскулярные протеазы, такие как MMP, повреждают ГЭБ и вызывают отек, кровоизлияние и гибель нейронов в фазе острого инсульта. Тем не менее, недавние исследования показывают, что эти же протеазы могут играть важную роль при восстановлении сосудов. На модели мышинного кортикального инсульта продемонстрировано повышение уровня MMP-9 в эндотелиальных и глиальных клетках в процессе формирования микрососудов [89], тогда как ингибирование MMP в подострую фазу приводило к нарушению формирования кровеносных сосудов и явлениям геморрагического инсульта.

Помимо VEGF и MMP, концепция разносторонних нейроваскулярных реакций может быть применена к широкому спектру других медиаторов. Так, NMDA-рецептор (N-метил-D-аспарат-рецептор) является одной из наиболее интенсивно изучаемых мишеней в нейропротекции при остром инсульте, поскольку глутаматная эксцитотоксичность считается основной причиной гибели нейронных клеток. Хотя активация NMDA-рецептора в острой фазе приводит к повреждению нейронов, тот же NMDA-рецептор-сопряженный сигнальный путь может участвовать в восстановлении поврежденных сосудов в фазе восстановления [8]. Помимо “внеклеточных” медиаторов (MMP, VEGF, активация NMDA-рецепторов), внутриклеточные сигналы также могут демонстрировать двоякий эффект. Известно, что JNK (с-Jun N-терминальные киназы)-сигнальный путь участвует в запуске клеточной гибели, и многие исследования показали, что ингибиторы JNK являются нейропротекторами в моделях инсульта у грызунов [42]. Тем не менее, имеются данные, подтверждающие положительную роль JNK в восстановлении ЦНС [78]. JNK-сигнальный путь участвует в миграции клеток-предшественников нейронов, сборке микротрубочек и управлении аксонами во время развития мозга. После травмы, JNK способствует прорастанию дендритов и отращиванию аксонов. Не так давно было показано, что JNK опосредует ангиогенез [77]. JNK опосредует регуляцию как VEGF, так и MMP, а блокада JNK-каскадов ингибиторами может подавлять ангиогенез в системах опухолевых клеток [52]. Полное подавление JNK может ухудшить картину восстановления после инсульта, предотвращая нейроваскулярное ремоделирование.

Взаимосвязь между ангиогенезом и восстановлением нейронов также проявляется на примере циркулирующих EPC (endothelial progenitor cells — эндотелиальные прогениторные клетки). EPC являются незрелыми эндотелиальными клетками, которые циркулируют в периферической крови и находятся в процессе созревания, чтобы

стать эндотелиальными клетками. Следовательно, ЕРС обладают функциональными и структурными характеристиками как стволовых клеток, так и зрелых эндотелиальных клеток. Новые исследования показали взаимосвязь между количеством циркулирующих ЕРС и исходом инсульта. В моделях фокальной церебральной ишемии у грызунов выявлена сильная корреляция между объемом и тяжестью инфарктов и абсолютным количеством циркулирующих клеток, экспрессирующих молекулы CD34 и CD133 (обе являются маркерами для ЕРС) [69]. У пациентов с клиническим инсультом увеличение циркулирующих ЕРС после острого ишемического инсульта было связано с хорошим функциональным исходом [65]. Важно отметить, что количество ЕРС, выявленное методом проточной цитометрии, было значительно ниже у пациентов с тяжелыми неврологическими нарушениями по сравнению с пациентами с менее серьезными нарушениями через 48 ч после ишемического инсульта [84]. В моделях церебральной ишемии у мышей ЕРС участвовали в неоваскуляризации головного мозга [87]. Эти наблюдения повышают вероятность того, что ЕРС могут быть использованы в качестве терапевтического подхода для интенсификации восстановительных процессов, в том числе ангиогенного восстановления [61]. Однако точные механизмы вклада ЕРС в постнатальный ангиогенез еще предстоит выяснить. Сообщалось, что полученные из костного мозга ЕРС не включались в растущую сосудистую сеть взрослого человека [91]. Кроме того, было показано, что эндотелиальные предшественники костномозгового происхождения усиливают ангиогенный ответ на гипоксию без дифференциации в эндотелиальные клетки [56]. Эти данные предполагают, что ЕРС опосредуют ангиогенез косвенно через высвобождение факторов роста.

Таким образом, нейроваскулярные медиаторы охватывают очень широкий диапазон ответов после инсульта и участвуют в ангиогенезе и восстановлении мозга. При этом процессы, регулирующие ангиогенез зависят от баланса целого ряда факторов, стимулирующих и подавляющих те или иные этапы формирования сосудистой сети.

Считается, что усиление ангиогенеза является одной из стратегий, способствующих функциональному восстановлению после ишемического инсульта. Так, ангиогенез может сочетаться с разрастанием аксонов/нейрогенезом. Постишемический ангиогенез может способствовать ремоделированию нейронов, по крайней мере, двумя способами [35]. Во-первых, новые кровеносные сосуды, которые образуются после ишемии, участвуют в регуляции направления роста аксонов с помощью фактора роста эндотелия сосудов и ламинин/ β 1-интегрин-сигнального пути. Во-вторых, кровеносные сосуды усиливают нейроге-

нез в три этапа: 1) кровеносные сосуды усиливают пролиферацию нервных стволовых клеток/клеток-предшественников посредством экспрессии нескольких внеклеточных сигналов, 2) микрососуды поддерживают миграцию нервных стволовых клеток/клеток-предшественников в направлении перинфарктной зоны, поставляя кислород, питательные вещества и растворимые факторы, а также выступая в качестве скаффолдов для миграции, и 3) оксигенация, индуцированная ангиогенезом в ишемическом ядре, способствует дифференцировке мигрирующих нервных стволовых клеток/клеток-предшественников в зрелые нейроны. Таким образом, сопряжение областей ангиогенеза и окружающих тканей может представлять новую мишень для терапии патологии головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известная к настоящему времени информация об особенностях ангиогенеза в центральной нервной системе и способах его регуляции позволили разработать новые терапевтические подходы в области цереброваскулярных заболеваний. Однако отдельные особенности патофизиологических процессов ангиогенеза, которые наблюдаются при заболеваниях головного мозга, недостаточно изучены, а воздействия на молекулы-мишени и клетки-мишени не всегда приводят к ожидаемому результату. Это обуславливает потребность в дальнейшем изучении особенностей церебрального ангиогенеза, так как расширение сведений об особенностях механизмов регуляции и реализации ангиогенной функции церебральных эндотелиоцитов позволит разрабатывать и внедрять все более перспективные стратегии терапевтического ангиогенеза для лечения и профилактики патологических состояний головного мозга.

Работа выполнена при поддержке государственного задания Минздрава РФ на 2018–2020 гг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кувачева Н.В., Моргун А.В., Хилажева Е.Д., Бойцова Е.Б., Рузаева В.А., Шуваев А.Н., Малиновская Н.А., Пожиленкова Е.А., Салмина А.Б. Особенности пролиферации клеток гематоэнцефалического барьера при подавлении активности HIF-1 in vitro // Сибирское медицинское обозрение. 2016. Т. 98. № 2. С. 51–56.
2. Черток В.М., Захарчук Н.В., Черток А.Г. Клеточно-молекулярные механизмы регуляции ангиогенеза в головном мозге // Журн. неврологии и психиатрии. 2017. № 8. С. 43–55.
3. Abbott N.J., Rönnbäck L., Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier // Nat. Rev. Neurosci. 2006. V. 7. № 1. P. 41–53.

4. *Amselgruber W.M., Schäfer M., Sinowatz F.* Angiogenesis in the bovine corpus luteum: an immunocytochemical and ultrastructural study // *Anat. Histol. Embryol.* 1999. V. 28. № 3. P. 157–166.
5. *Arai K., Jin G., Navaratna D., Lo E.H.* Brain angiogenesis in developmental and pathological processes: neurovascular injury and angiogenic recovery after stroke // *FEBS J.* 2009. V. 276. № 17. P. 4644–4652.
6. *Armulik A., Abramsson A., Betsholtz C.* Endothelial/pericyte interactions // *Circ. Res.* 2005. V. 97. № 6. P. 512–523.
7. *Armulik A., Genové G., Mäe M., Nisancioglu M.H., Wallgard E., Niaudet C., He L., Norlin J., Lindblom P., Strittmatter K., Johansson B.R., Betsholtz C.* Pericytes regulate the blood-brain barrier // *Nature.* 2010. V. 468. № 7323. P. 557–561.
8. *Arvidsson A., Kokaia Z., Lindvall O.* N-methyl-D-aspartate receptor-mediated increase of neurogenesis in adult rat dentate gyrus following stroke // *Eur. J. Neurosci.* 2001. V. 14. № 1. P. 10–18.
9. *Bautch V.L., James J.M.* Neurovascular development: the beginning of a beautiful friendship // *Cell Adh. Migr.* 2009. V. 3. № 2. P. 199–204.
10. *Becerra-Calixto A., Cardona-Gomez G.P.* The role of astrocytes in neuroprotection after brain stroke: potential in cell therapy // *Front. Mol. Neurosci.* 2017. V. 10. P. 88.
11. *Bell R.D., Winkler E.A., Sagare A.P., Singh I., LaRue B., Deane R., Zlokovic B.V.* Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging // *Neuron.* 2010. V. 68. № 3. P. 409–427.
12. *Ben-Zvi A., Lacoste B., Kur E., Andreone B.J., Mayshar Y., Yan H., Gu C.* Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier // *Nature.* 2014. V. 509. № 7501. P. 507–511.
13. *Blanco R., Gerhardt H.* VEGF and Notch in tip and stalk cell selection // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013. V. 3. № 1. P. a006569.
14. *Blinder P., Tsai P.S., Kaufhold J.P., Knutsen P.M., Suhl H., Kleinfeld D.* The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow // *Nat. Neurosci.* 2013. V. 16. № 7. P. 889–897.
15. *Bozoyan L., Khlgatyan J., Saghatelian A.* Astrocytes control the development of the migration-promoting vasculature scaffold in the postnatal brain via VEGF signaling // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. № 5. P. 1687–1704.
16. *Burri P.H., Hlushchuk R., Djonov V.* Intussusceptive angiogenesis: its emergence, its characteristics, and its significance // *Dev. Dyn.* 2004. V. 231. № 3. P. 474–488.
17. *Cardoso F.L., Brites D., Brito M.A.* Looking at the blood-brain barrier: molecular anatomy and possible investigation approaches // *Brain Res. Rev.* 2010. V. 64. № 2. P. 328–363.
18. *Carmeliet P., Tessier-Lavigne M.* Common mechanisms of nerve and blood vessel wiring // *Nature.* 2005. V. 436. № 7048. P. 193–200.
19. *Chen J., Luo Y., Hui H., Cai T., Huang H., Yang, F., Feng J., Zhang J., Yan, X.* CD146 coordinates brain endothelial cell-pericyte communication for blood-brain barrier development // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017. V. 114. № 36. P. E7622–E7631.
20. *Clayton J.A., Chalothorn D., Faber J.E.* Vascular endothelial growth factor-A specifies formation of native collaterals and regulates collateral growth in ischemia // *Circ. Res.* 2008. V. 103. № 9. P. 1027–1036.
21. *Coelho-Santos V., Shih A.Y.* Postnatal development of cerebrovascular structure and the neuroglial unit // *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* 2020. V. 9. № 2. P. e363.
22. *Daneman R., Agalliu D., Zhou L., Kuhnert F., Kuo C.J., Barres B.A.* Wnt/beta-catenin signaling is required for CNS, but not non-CNS, angiogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. № 2. P. 641–646.
23. *Daneman R., Zhou L., Kebede A.A., Barres B.A.* Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis // *Nature.* 2010. V. 468. № 7323. P. 562–566.
24. *Eilken H.M., Diéguez-Hurtado R., Schmidt I., Nakayama M., Jeong H.W., Arf H., Adams S., Ferrara N., Adams R.H.* Pericytes regulate VEGF-induced endothelial sprouting through VEGFR1 // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. № 1. P. 574.
25. *Ek C.J., Wong A., Liddel S.A., Johansson P.A., Dziegielewska K.M., Saunders N.R.* Efflux mechanisms at the developing brain barriers: ABC-transporters in the fetal and postnatal rat // *Toxicol. Lett.* 2010. V. 197. № 1. P. 51–59.
26. *Fagan S.C., Hess D.C., Hohnadel E.J., Pollock D.M., Ergul A.* Targets for vascular protection after acute ischemic stroke // *Stroke.* 2004. V. 35. № 9. P. 2220–2225.
27. *Fantin A., Vieira J.M., Gestri G., Denti L., Schwarz Q., Prykhodzhiy S., Peri F., Wilson S.W., Ruhrberg C.* Tissue macrophages act as cellular chaperones for vascular anastomosis downstream of VEGF-mediated endothelial tip cell induction // *Blood.* 2010. V. 116. № 5. P. 829–840.
28. *Forsythe J.A., Jiang B.H., Iyer N.V., Agani F., Leung S.W., Koos R.D., Semenza G.L.* Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1 // *Mol. Cell Biol.* 1996. V. 16. № 9. P. 4604–4613.
29. *Gautam J., Yao Y.* Roles of pericytes in stroke pathogenesis // *Cell Transplant.* 2018. V. 27. № 12. P. 1798–1808.
30. *Ge W.P., Miyawaki A., Gage F.H., Jan Y.N., Jan L.Y.* Local generation of glia is a major astrocyte source in postnatal cortex // *Nature.* 2012. V. 484. № 7394. P. 376–380.
31. *Gerhardt H., Golding M., Fruttiger M., Ruhrberg C., Lundkvist A., Abramsson A., Jeltsch M., Mitchell C., Alitalo K., Shima D., Betsholtz C.* VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia // *J. Cell Biol.* 2003. V. 161. № 6. P. 1163–1177.
32. *Gould D.B., Phalan F.C., Breedveld G.J., van Mil S.E., Smith R.S., Schimenti J.C., Aguglia U., van der Knaap M.S., Heutink P., John S.W.* Mutations in Col4a1 cause perinatal cerebral hemorrhage and porencephaly // *Science.* 2005. V. 308. № 5725. P. 1167–1171.
33. *Hansen T.M., Moss A.J., Brindle N.P.* Vascular endothelial growth factor and angiopoietins in neurovascular

- regeneration and protection following stroke // *Curr. Neurovasc. Res.* 2008. V. 5. № 4. P. 236–245.
34. Hartmann D.A., Underly R.G., Grant R.I., Watson A.N., Lindner V., Shih A.Y. Pericyte structure and distribution in the cerebral cortex revealed by high-resolution imaging of transgenic mice // *Neurophotonics*. 2015. V. 2. № 4. P. 041402.
 35. Hatakeyama M., Ninomiya I., Kanazawa M. Angiogenesis and neuronal remodeling after ischemic stroke // *Neural. Regen. Res.* 2020. V. 15. № 1. P. 16–19.
 36. Hayashi T., Noshita N., Sugawara T., Chan P.H. Temporal profile of angiogenesis and expression of related genes in the brain after ischemia // *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2003. V. 23. № 2. P. 166–180.
 37. Hellström M., Gerhardt H., Kalén M., Li X., Eriksson U., Wolburg H., Betsholtz C. Lack of pericytes leads to endothelial hyperplasia and abnormal vascular morphogenesis // *J. Cell Biol.* 2001. V. 153. № 3. P. 543–554.
 38. Hellström M., Kalén M., Lindahl P., Abramsson A., Betsholtz C. Role of PDGF-B and PDGFR-beta in recruitment of vascular smooth muscle cells and pericytes during embryonic blood vessel formation in the mouse // *Development*. 1999. V. 126. № 14. P. 3047–3055.
 39. Inestrosa N.C., Varela-Nallar L. Wnt signalling in neuronal differentiation and development // *Cell Tissue Res.* 2015. V. 359. № 1. P. 215–223.
 40. Kim B.W., Choi M., Kim Y.S., Park H., Lee H.R., Yun C.O., Kim E.J., Choi J.S., Kim S., Rhim H., Kaang B.K., Son H. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling regulates hippocampal neurons by elevation of intracellular calcium and activation of calcium/calmodulin protein kinase II and mammalian target of rapamycin // *Cell Signal.* 2008. V. 20. № 4. P. 714–725.
 41. Kim J.Y., Park J., Chang J.Y., Kim S.H., Lee J.E. Inflammation after ischemic stroke: the role of leukocytes and glial cells // *Exp. Neurobiol.* 2016. V. 25. № 5. P. 241–251.
 42. Kuan C.Y., Burke R.E. Targeting the JNK signaling pathway for stroke and Parkinson's diseases therapy // *Curr. Drug Targets. CNS Neurol. Disord.* 2005. V. 4. № 1. P. 63–67.
 43. Lacoste B., Comin C.H., Ben-Zvi A., Kaeser P.S., Xu X., Costa L. da F., Gu C. Sensory-related neural activity regulates the structure of vascular networks in the cerebral cortex // *Neuron*. 2014. V. 83. № 5. P. 1117–1130.
 44. Lee H.S., Han J., Bai H.J., Kim K.W. Brain angiogenesis in developmental and pathological processes: regulation, molecular and cellular communication at the neurovascular interface // *FEBS J.* 2009. V. 276. № 17. P. 4622–4635.
 45. Lee S., Jilani S.M., Nikolova G.V., Carpizo D., Iruela-Arispe M.L. Processing of VEGF-A by matrix metalloproteinases regulates bioavailability and vascular patterning in tumors // *J. Cell Biol.* 2005. V. 169. № 4. P. 681–691.
 46. Lindahl P., Johansson B.R., Levéen P., Betsholtz C. Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice // *Science*. 1997. V. 277. № 5323. P. 242–245.
 47. Lindblom P., Gerhardt H., Liebner S., Abramsson A., Enge M., Hellström M., Backstrom G., Fredriksson S., Landegren U., Nystrom H.C., Bergstrom G., Dejana E., Ostman A., Lindahl P., Betsholtz C. Endothelial PDGF-B retention is required for proper investment of pericytes in the microvessel wall // *Genes Dev.* 2003. V. 17. № 15. P. 1835–1840.
 48. Lucitti J.L., Tarte N.J., Faber J.E. Chloride intracellular channel 4 is required for maturation of the cerebral collateral circulation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015. V. 309. № 7. P. H1141–H1150.
 49. Lunde L.K., Camassa L.M., Hoddevik E.H., Khan F.H., Ottersen O.P., Boldt H.B., Amiry-Moghaddam M. Postnatal development of the molecular complex underlying astrocyte polarization // *Brain Struct. Funct.* 2015. V. 220. № 4. P. 2087–2101.
 50. Ma S., Kwon H.J., Huang Z. A functional requirement for astroglia in promoting blood vessel development in the early postnatal brain // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 10. P. e48001.
 51. Menezes M.J., McClenahan F.K., Leiton C.V., Aranmolate A., Shan X., Colognato H. The extracellular matrix protein laminin alpha2 regulates the maturation and function of the blood-brain barrier // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. № 46. P. 15260–15280.
 52. Miura S., Matsuo Y., Saku K. Jun N-terminal kinase inhibitor blocks angiogenesis by blocking VEGF secretion and an MMP pathway // *J. Atheroscler. Thromb.* 2008. V. 15. № 2. P. 69–74.
 53. Moskowitz M.A., Lo E.H., Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments // *Neuron*. 2010. V. 67. № 2. P. 18–198.
 54. Nayak D., Roth T.L., McGavern D.B. Microglia development and function // *Annu. Rev. Immunol.* 2014. V. 32. P. 367–402.
 55. Ogunshola O.O., Stewart W.B., Mihalcik V., Solli T., Madri J.A., Ment L.R. Neuronal VEGF expression correlates with angiogenesis in postnatal developing rat brain // *Brain Res. Dev. Brain Res.* 2000. V. 119. № 1. P. 139–153.
 56. O'Neill T.J. 4th, Wamhoff B.R., Owens G.K., Skalak T.C. Mobilization of bone marrow-derived cells enhances the angiogenic response to hypoxia without transdifferentiation into endothelial cells // *Circ. Res.* 2005. V. 97. № 10. P. 1027–1035.
 57. Patel A.R., Ritzel R., McCullough L.D., Liu F. Microglia and ischemic stroke: a double-edged sword // *Int. J. Physiol. Pathophysiol. Pharmacol.* 2013. V. 5. № 2. P. 73–90.
 58. Payne L.B., Zhao H., James C.C., Darden J., McGuire D., Taylor S., Smyth J.W., Chappell J.C. The pericyte microenvironment during vascular development // *Microcirculation*. 2019. V. 26. № 8. P. e12554.
 59. Reynolds L.P., Grazul-Bilska A.T., Redmer D.A. Angiogenesis in the corpus luteum // *Endocrine*. 2000. V. 12. № 1. P. 1–9.
 60. Risser L., Plouraboué F., Cloetens P., Fonta C. A 3D-investigation shows that angiogenesis in primate cerebral cortex mainly occurs at capillary level // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2009. V. 27. № 2. P. 185–196.
 61. Rouhl R.P., van Oostenbrugge R.J., Damoiseaux J., Terwaert J.W., Lodder J. Endothelial progenitor cell research in stroke: a potential shift in pathophysiological and therapeutical concepts // *Stroke*. 2008. V. 39. № 7. P. 2158–2165.

62. Ryan H.E., Lo J., Johnson R.S. HIF-1 alpha is required for solid tumor formation and embryonic vascularization // *EMBO J.* 1998. V. 17. № 11. P. 3005–3015.
63. Rymo S.F., Gerhardt H., Wolfhagen Sand F., Lang R., Uv A., Betsholtz C. A two-way communication between microglial cells and angiogenic sprouts regulates angiogenesis in aortic ring cultures // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 1. P. e15846.
64. Shim J.W., Madsen J.R. VEGF signaling in neurological disorders // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 1. P. 275.
65. Sobrino T., Hurtado O., Moro M.A., Rodríguez-Yáñez M., Castellanos M., Brea D., Moldes O., Blanco M., Arenillas J.F., Leira R., Dávalos A., Lizasoain I., Castillo J. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome // *Stroke.* 2007. V. 38. № 10. P. 2759–2764.
66. Stichel C.C., Muller C.M., Zilles K. Distribution of glial fibrillary acidic protein and vimentin immunoreactivity during rat visual cortex development // *J. Neurocytol.* 1991. V. 20. № 2. P. 97–108.
67. Sun Y., Jin K., Xie L., Childs J., Mao X.O., Logvinova A., Greenberg D.A. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia // *J. Clin. Invest.* 2003. V. 111. № 12. P. 1843–1851.
68. Sweeney M.D., Ayyadurai S., Zlokovic B.V. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways // *Nat. Neurosci.* 2016. V. 19. № 6. P. 771–783.
69. Taguchi A., Matsuyama T., Moriwaki H., Hayashi T., Hayashida K., Nagatsuka K., Todo K., Mori K., Stern D.M., Soma T., Naritomi H. Circulating CD34-positive cells provide an index of cerebrovascular function // *Circulation.* 2004. V. 109. № 24. P. 2972–2975.
70. Tammela T., Zarkada G., Nurmi H., Jakobsson L., Heinolainen K., Tvorogov D., Zheng W., Franco C.A., Murtomäki A., Aranda E., Miura N., Ylä-Herttuala S., Fruttiger M., Mäkinen T., Eichmann A., Pollard J.W., Gerhardt H., Alitalo K. VEGFR-3 controls tip to stalk conversion at vessel fusion sites by reinforcing notch signaling // *Nat. Cell Biol.* 2011. V. 13. № 10. P. 1202–1213.
71. Tata M., Ruhrberg C., Fantin A. Vascularisation of the central nervous system // *Mech. Dev.* 2015. V. 138. P. 26–36.
72. Teichert M., Milde L., Holm A., Stanicek L., Gengenbacher N., Savant S., Ruckdeschel T., Hasanov Z., Srivastava K., Hu J., Hertel S., Bartol A., Schlereth K., Augustin H.G. Pericyte-expressed Tie2 controls angiogenesis and vessel maturation // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. P. 16106.
73. Terasaki Y., Liu Y., Hayakawa K., Pham L.D., Lo E.H., Ji X., Arai K. Mechanisms of neurovascular dysfunction in acute ischemic brain // *Curr. Med. Chem.* 2014. V. 21. № 18. P. 2035–2042.
74. Thyboll J., Kortessmaa J., Cao R., Soininen R., Wang L., Iivanainen A., Sorokin L., Risling M., Cao Y., Tryggvason K. Deletion of the laminin alpha4 chain leads to impaired microvessel maturation // *Mol. Cell Biol.* 2002. V. 22. № 4. P. 1194–1202.
75. Tran C.H.T., Peringod G., Gordon G.R. Astrocytes integrate behavioral state and vascular signals during functional hyperemia // *Neuron.* 2018. V. 100. № 5. P. 1133–1148.e3.
76. Tsai P.S., Kaufhold J.P., Blinder P., Friedman B., Drew P.J., Karten H.J., Lyden P.D., Kleinfeld D. Correlations of neuronal and microvascular densities in murine cortex revealed by direct counting and colocalization of nuclei and vessels // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 46. P. 14553–14570.
77. Uchida C., Gee E., Ispanovic E., Haas T.L. JNK as a positive regulator of angiogenic potential in endothelial cells // *Cell Biol. Int.* 2008. V. 32. № 7. P. 769–776.
78. Waetzig V., Zhao Y., Herdegen T. The bright side of JNKs-multitasking mediators in neuronal sprouting, brain development and nerve fiber regeneration // *Prog. Neurobiol.* 2006. V. 80. № 2. P. 84–97.
79. Wälchli T., Pernet V., Weinmann O., Shiu J.Y., Guzik-Kornacka A., Decrey G., Yüksel D., Schneider H., Vogel J., Ingber D.E., Vogel V., Frei K., Schwab M.E. Nogo-A is a negative regulator of CNS angiogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. V. 110. № 21. P. E1943–1952.
80. Wälchli T., Ulmann-Schuler A., Hintermüller C., Meyer E., Stamparoni M., Carmeliet P., Emmert M.Y., Bozinov O., Regli L., Schwab M.E., Vogel J., Hoerstrup S.P. Nogo-A regulates vascular network architecture in the postnatal brain // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017. V. 37. № 2. P. 614–631.
81. Wang Y., Kilic E., Kilic U., Weber B., Bassetti C.L., Marti H.H., Hermann D.M. VEGF overexpression induces post-ischaemic neuroprotection, but facilitates haemodynamic steal phenomena // *Brain.* 2005. V. 128. P. 52–63.
82. Whiteus C., Freitas C., Grutzendler J. Perturbed neural activity disrupts cerebral angiogenesis during a postnatal critical period // *Nature.* 2014. V. 505. № 7483. P. 407–411.
83. Yao Y., Chen Z.L., Norris E.H., Strickland S. Astrocytic laminin regulates pericyte differentiation and maintains blood brain barrier integrity // *Nat. Commun.* 2014. V. 5. P. 3413.
84. Yip H.K., Chang L.T., Chang W.N., Lu C.H., Liou C.W., Lan M.Y., Liu J.S., Youssef A.A., Chang H.W. Level and value of circulating endothelial progenitor cells in patients after acute ischemic stroke // *Stroke.* 2008. V. 39. № 1. P. 69–74.
85. Zeller K., Vogel J., Kuschinsky W. Postnatal distribution of Glut1 glucose transporter and relative capillary density in blood-brain barrier structures and circumventricular organs during development // *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1996. V. 91. № 2. P. 200–208.
86. Zhang H., Prabhakar P., Sealock R., Faber J.E. Wide genetic variation in the native pial collateral circulation is a major determinant of variation in severity of stroke // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010. V. 30. № 5. P. 923–934.
87. Zhang Z.G., Zhang L., Jiang Q., Chopp M. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse // *Circ. Res.* 2002. V. 90. № 3. P. 284–288.

88. Zhang Z.G., Zhang L., Jiang Q., Zhang R., Davies K., Powers C., Bruggen Nv., Chopp M. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain // *J. Clin. Invest.* 2000. V. 106. № 7. P. 829–838.
89. Zhao B.Q., Wang S., Kim H.Y., Storrie H., Rosen B.R., Mooney D.J., Wang X., Lo E.H. Role of matrix metalloproteinases in delayed cortical responses after stroke // *Nat. Med.* 2006. V. 12. № 4. P. 441–445.
90. Zhou Y., Wang Y., Tischfield M., Williams J., Smallwood P.M., Rattner A., Taketo M.M., Nathans J. Canonical WNT signaling components in vascular development and barrier formation // *J. Clin. Invest.* 2014. V. 124. № 9. P. 3825–3846.
91. Ziegelhoeffer T., Fernandez B., Kostin S., Heil M., Voswinckel R., Helisch A., Schaper W. Bone marrow-derived cells do not incorporate into the adult growing vasculature // *Circ. Res.* 2004. V. 94. № 2. P. 230–238.

Mechanisms of Cerebral Angiogenesis in Normal Conditions and Cerebral Pathology

Yu. A. Uspenskaya^{1, 2, *}, A. V. Morgun¹, E. D. Osipova¹,
E. A. Pozhilenkova¹, A. B. Salmina¹

¹*Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, V.F. Voino-Yasenetsky
Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, 660022 Russia*

²*Krasnoyarsk State Agrarian University, Krasnoyarsk, 660049 Russia*

*e-mail: yulia.uspensskaya@mail.ru

Abstract—The review contains data on the features of brain microcirculation system. The development and maturation of brain microvasculature includes a complex interaction between endothelial cells, which is regulated by all other types of brain cells (pericytes, astrocytes, microglia, neurons). We discuss mechanisms of pericyte participation in the assembly of neurovascular unit, the functional significance of vascular basement membrane in angiogenesis, the role of astrocytes in barrierogenesis and vascular remodeling, and microglia participation during the formation of new vascular connections. The review is focused on the mechanisms of cerebral angiogenesis regulation in normal conditions and clarifies the features of angiogenesis in cerebrovascular diseases.

Keywords: angiogenesis, brain, pericyte, astrocyte, microglia, vascular basement membrane, cerebrovascular diseases

УДК 616.575:616.89-056

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ *TRH1* И *TRH2* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

© 2021 г. П. В. Москалева^{а, б}, Н. А. Шнайдер^{а, б}, Д. В. Дмитренко^б, О. С. Шилкина^б,
Н. Г. Незнанов^а, Р. Ф. Насырова^{а, *}

^аФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
им. В.М. Бехтерева” Минздрава России, Санкт-Петербург, 192019 Россия

^бФГБОУ ВО “Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого” Минздрава России, Красноярск, 660022 Россия

* E-mail: nreginaf77@gmail.com

Поступила в редакцию 22.02.2020 г.

После доработки 15.08.2020 г.

Принята к публикации 02.11.2020 г.

Вопрос участия нарушений обмена мелатонина и его предшественников (триптофана и серотонина) в развитии психоневрологических расстройств активно обсуждается в последнее время. Мелатонинергическая и серотонинергическая система играют важную роль в патогенетических звеньях развития данных расстройств, при этом особое значение имеет генетическая предрасположенность к нарушениям на различных этапах обмена выше указанных нейротрансмиттеров (от синтеза до выведения). Настоящий обзор посвящен первому этапу обмена мелатонина — его синтезу, а именно первой из каскада реакций, являющейся ключевой и лимитирующей в образовании его предшественника серотонина. В организме человека идентифицировано два типа триптофангидроксилазы, катализирующей этот процесс. Ферменты кодируются, соответственно, генами *TRH1* и *TRH2*. В течение последних лет результаты проведенных ассоциативных молекулярно-генетических исследований демонстрируют связь носительства ряда ОНП генов *TRH1* и *TRH2* с риском развития шизофрении, биполярно-аффективных расстройств, тревожно-депрессивных расстройств, обсессивно-компульсивных расстройств, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью и эпилепсии. Однако результаты ряда проведенных работ противоречивы, что можно объяснить различным дизайном исследований, небольшим объемом выборок большинства из них, а также различными социо-географическими характеристиками (раса, этнос, национальность). Учет генетически детерминированных нарушений первого этапа синтеза мелатонина в реальной клинической практике может помочь найти новые подходы к патогенетическому и болезнь-модифицирующему лечению, что соответствует современным позициям персонализированной медицины.

Ключевые слова: мелатонин, серотонин, триптофан, синтез, центральная нервная система, триптофангидроксилаза, ген, *TRH1*, *TRH2*, однонуклеотидный полиморфизм, шизофрения, биполярное аффективное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, эпилепсия, депрессия, тревога, синдром дефицита внимания с гиперактивностью

DOI: 10.31857/S0301179821020077

ИНТЕРЕС И ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ОБМЕНА МЕЛАТОНИНА

Мелатонин — это гормон, наиболее известный как регулятор ритмов сна и бодрствования и главный субстрат, синтезируемый эпифизом в темное время суток. Однако история открытия мелатонина связана с некоторыми другими его свойствами. В начале XX века С. McCord and F. Allen

обратили внимание на вещество, выделяемое бычьими эпифизами и способное эффективно обесцвечивать кожу лягушки, сокращая количество темных эпидермальных меланофоров [42]. В 1958 г. в Йельском университете (США) дерматолог А. Lerner, занимавшийся витилиго, описал структуру этого вещества и дал ему название — “мелатонин” [39]. И только в середине 70-х годов XX века Н. Lynch и его команда продемонстрировали

Сокращения: англоязычные: ЕС (англ.) — enzyme classification (классификация ферментов), GWAS (англ.) — genome-wide association studies (полногеномный поиск ассоциаций); русскоязычные: ОНП — однонуклеотидный полиморфизм, ЦНС — центральная нервная система, ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, БАП — биполярное аффективное расстройство, БДР — большое депрессивное расстройство, ОКР — обсессивно-компульсивных расстройств, СДВГ — синдром дефицита внимания с гиперактивностью, СВСЭ — синдром внезапной смерти при эпилепсии.

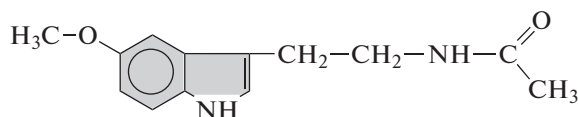


Рис. 1. Химическая формула мелатонина.

влияние мелатонина на циркадные ритмы сна и бодрствования [40]. В настоящее время известно, что мелатонин представляет собой N-ацетил-5-метокситриптамин $C_{13}H_{16}N_2O_2$ (рис. 1).

Интерес к изучению обмена мелатонина, в целом, и его синтеза, в частности, растет в последние годы. В научной литературе появляется все больше исследований, связывающих генетически обусловленные изменения и особенности обмена и синтеза мелатонина и его предшественников (триптофана и серотонина) с различными заболеваниями, особенно с патологиями центральной нервной системы (ЦНС).

Целью настоящего обзора явился анализ отечественных и зарубежных публикаций, отражающих результаты ассоциативных молекулярно-генетических исследований роли однонуклеотидных вариантов генов *TPH1* и *TPH2*, участвующих в первом этапе синтеза мелатонина и в патогенезе социально значимых психоневрологических расстройств у человека.

Нами был проведен поиск доступных полнотекстовых статей в отечественной (ELibrary.ru) и зарубежных (Web of Science, Scopus, Clinical Case, PubMed) базах данных, а также электронных ресурсах (SNPedia, GeneCard, OMIM, BioGPS) по ключевым словам: мелатонин, серотонин, триптофан, синтез, центральная нервная система, триптофангидроксилаза, ген, *TPH1*, *TPH2*, однонуклеотидный полиморфизм (ОНП), шизофрения, биполярно-аффективное расстройство, эпилепсия, депрессия, тревога, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ); melatonin, serotonin, tryptophan, synthesis, central nervous system, tryptophan hydroxylase, gene, *TPH1*, *TPH2*, single nucleotide polymorphism (SNP), schizophrenia, bipolar-affective disorder, epilepsy, depression, anxiety, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Глубина поиска составила 15 лет (2003–2018 гг.). Всего найдено 168 статей, цели настоящего исследования соответствовали – 53.

СИНТЕЗ МЕЛАТОНИНА

В настоящее время выделяют 6 основных этапов обмена мелатонина в организме человека (рис. 2).

Синтез мелатонина в организме человека происходит, в основном, в темное время суток. Дневная концентрация мелатонина в крови человека

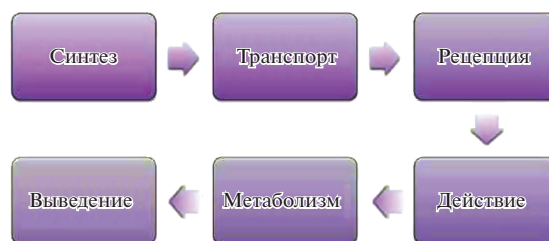


Рис. 2. Схема обмена мелатонина.

(8–10 пг/мл) примерно в 20 раз ниже ночной. Пик синтеза мелатонина приходится на 02:00 ч по местному солнечному времени, когда его концентрация достигает 170–200 пг/мл [7]. Однако, значения нормы варьируются в широком диапазоне в зависимости от возраста человека. С периода новорожденности до 3-х месячного возраста концентрация мелатонина в крови незначительна [11], но к 1–3 годам жизни ребенка в норме уровень мелатонина в крови достигает максимальных значений (до 325 пг/мл в ночное время). В последующие годы уровень мелатонина в крови постепенно снижается, при этом у пожилых людей наблюдается значительное снижение – до 20% от нормы и ниже к 60 годам [51].

Этапы синтеза мелатонина (рис. 3) происходят, в основном, в ЦНС (в пинеалоцитах эпифиза [21, 34, 47], серотонинергических ядрах шва [50, 57]) и фоторецепторах сетчатки глаз [21, 34]. В последнее время в литературе появляются данные и о периферическом синтезе мелатонина: в клетках иммунной системы (тучных клетках [33], макрофагах [45], Т-лимфоцитах [35, 48]) и клетках желудочно-кишечного тракта (бета-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, энтерохромаффинные клетки желудка, толстой, двенадцатиперстной, прямой и тонкой кишок [22], нейроны межмышечного Ауэрбахова сплетения кишечника [20]). Локальная мелатонинергическая система есть также в коже человека [7].

На первом этапе синтеза мелатонина происходит гидроксилирование его предшественника – триптофана (незаменимой аминокислоты) – под действием фермента триптофангидроксилазы (триптофан-5-монооксигеназа, TPON, EC 1.14.16.4), в результате чего в соединении триптофана вводится гидроксильная группа и образуется 5-гидрокситриптофан. Триптофангидроксилаза является ключевым ферментом биосинтеза серотонина, который затем трансформируется в мелатонин, катализирующим первую и лимитирующую стадию биосинтеза данных нейротрансмиттеров (рис. 3).

Идентифицировано два гена (*TPH1* и *TPH2*), кодирующих две изоформы триптофангидроксилазы: триптофангидроксилаза-1 и триптофангид-

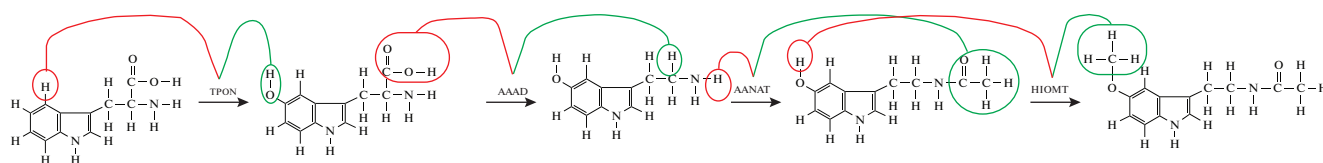


Рис. 3. Синтез мелатонина в эпифизе.

роксилаза-2 соответственно. Триптофангидроксилаза-1 клонирована и секвенирована в 1988 г. Finocchiaro и соавт. [24], распространена в организме человека достаточно широко, экспрессируется преимущественно в периферических тканях, но именно эта изоформа экспрессируется в эпифизе человека. Фермент триптофангидроксилаза-2 открыт в 2003 г. Walther и соавт. [57], а ген, который кодирует эту изоформу, идентифицирован в 2004 г. Zhang и соавт. [62]. Важно отметить, что триптофангидроксилаза-2 продуцируется, преимущественно, в ЦНС (рис. 4).

Ген *TPH1* локализован на хромосоме 11p15.1 (рис. 5а) [24, 27], а ген *TPH2* – на хромосоме 12q21.1 (рис. 5б) [57, 62].

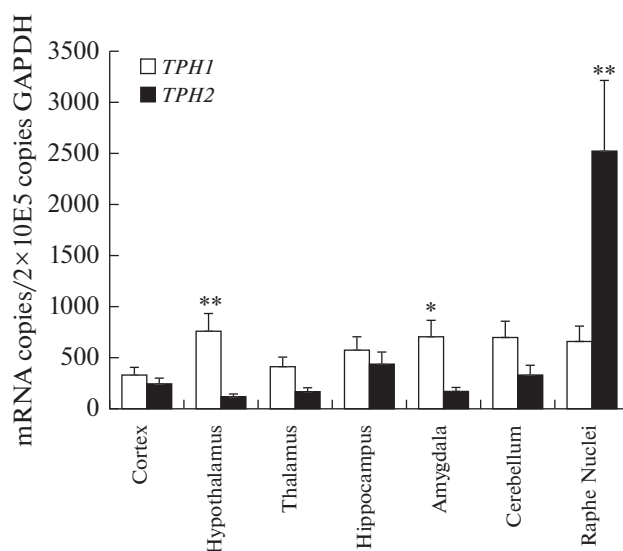
В течение последнего десятилетия результаты проведенных ассоциативных молекулярно-генетических исследований демонстрируют связь носительства ряда однонуклеотидных вариантов генов *TPH1* и *TPH2* с риском развития шизофрении, биполярно-аффективных расстройств (БАР), тревожно-депрессивных расстройств, обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР), синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) и эпилепсии.

ОНП ГЕНОВ, КОДИРУЮЩИХ ТРИПТОФАНГИДРОКСИЛАЗУ, КАК ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Ассоциация ОНП гена *TPH1* с психоневрологическими расстройствами

Наибольшее число исследований, которые были посвящены изучению ассоциации носительства ОНП гена *TPH1*, проведены в области психиатрии. Так, показана ассоциация rs211105, rs1800532 и rs7933505 с риском развития шизофрении [67]. В последнее время относительно шизофрении выдвинута и постулируется гипотеза “распространенная болезнь – редкие аллели”, то есть шизофрения – генетически высоко гетерогенное психическое расстройство, и предрасполагающие мутации являются специфичными и даже индивидуальными для отдельных пациентов или семей. Течение болезни обусловлено комбинацией эффектов множества ОНП, каждый из которых по отдельности мало влияет на риск воз-

никновения расстройства [41]. Однако, Allen и соавт. провели мета-анализ исследований, включающий 829 пациентов с шизофренией и 1268 здоровых добровольцев, и показали, с высокой степенью статистической значимости, что носительство аллели А rs1800532 гена *TPH1* связано с риском развития шизофрении (отношение шансов (ОШ): 1.31; 95% доверительный интервал (ДИ): 1.15–1.51; $p < 0.00003$) [10]. В то же время, Shiroiwa и соавт. не смогли воспроизвести ассоциацию ОНП rs1800532 гена *TPH1* с шизофренией в японской популяции и, придя к выводу, что изучаемый ОНП не способствуют генетической предрасположенности к шизофрении у японцев, продолжили исследования на вновь идентифицированном гене *TPH2*, который экспрессируется в ЦНС более широко, чем ген *TPH1* [55]. На примере двух этнических групп (русских и татар) жителей республики Башкортостан, включающих 198 больных параноидной шизофренией и 192 здоровых добровольца, Галактионова и соавт. показали статистически значимую неблагоприятную прогностическую роль гомозиготного генотипа АА (rs1800532) гена *TPH1* в отношении риска развития шизофрении [1]. Кроме того авторами показаны межэтнические различия в специфичности генетических факторов чувстви-


 Рис. 4. Сравнение уровня экспрессии генов *TPH1* и *TPH2* в областях ЦНС (кроме эпифиза) [65].

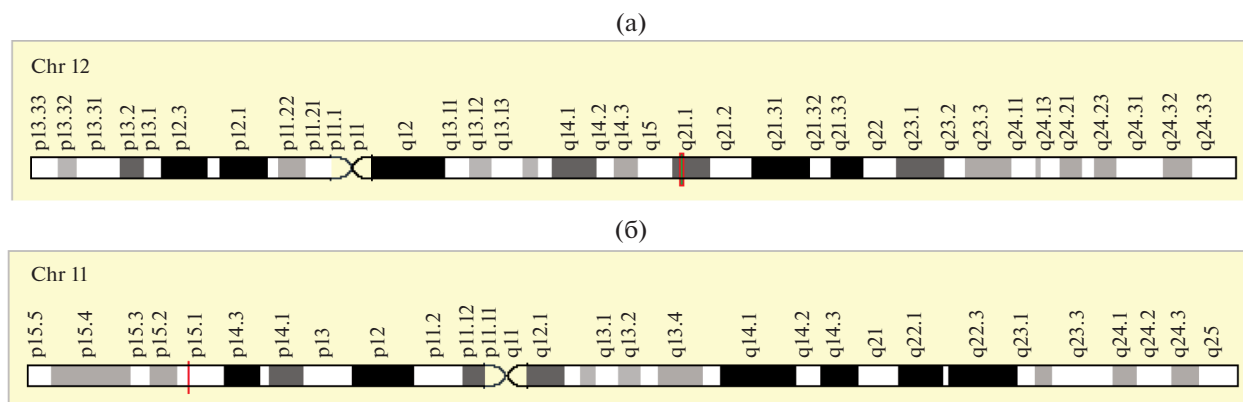


Рис. 5. Локализация генов *TRH1* (а) и *TRH2* (б) [66].

тельности к терапии шизофрении галоперидолом у носителей этого ОНП [2].

Исследования ассоциации ОНП гена *TRH1* с риском развития БАР показали неблагоприятную прогностическую роль rs180053. Так, Bellivier и соавт. сообщили, что этот ОНП является значимым фактором риска развития БАР во французской популяции [13]. Однако, Lai и соавт., проанализировав 10 ОНП гена *TRH1*, включая rs180053, а также rs211105, rs210897, не обнаружили их ассоциации с БАР в тайваньской популяции, объяснив полученный результат тем, что *TRH1* экспрессируется в большей степени на периферии, и, соответственно, рекомендовали активизировать ассоциативные молекулярно-генетические исследования риска развития БАР с носительством ОНП гена *TRH2* [38].

Так как серотонин (предшественник мелатонина) называют “гормоном хорошего настроения” и “гормоном счастья” [61], многие группы исследователей пытались связать ключевой фермент его синтеза — триптофангидроксилазу — с риском развития депрессии. Gizatullin и соавт. в поисках единичных маркеров и гаплотипов, связывающих ген *TRH1* и депрессию, сравнили 228 пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР) (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders fifth edition — DSM-5), что эквивалентно диагнозу депрессивный эпизод тяжелой степени (Международная классификация болезней 10-го пересмотра — МКБ-10), и 253 здоровых добровольца. Авторы показали, что только один ОНП (rs1799913) статистически значимо связан с БДР ($p = 0.0013$) у шведов, и пришли к выводу, что наиболее распространенные (мажорные) полиморфные аллельные варианты гена *TRH1*, по-видимому, не приводят к увеличению риска развития заболевания, в то время как некоторые из менее частых (минорных) аллельных вариантов могут способствовать генетической предрасположенности к БДР и определяют его тяжесть. Самая

сильная ассоциация БДР была продемонстрирована с 2-ОНП гаплотипом rs1799913 (аллель С) и rs7933505 (аллель А), $p < 0.00005$ [27]. Впоследствии Ili и соавт., рассматривая в рамках своего проекта отдельные ОНП генов, связанных с серотониновой системой, включая rs1800532 гена *TRH1*, не обнаружили его связи с БДР в финской популяции [32]. Wang и соавт., напротив, получили статистически значимые различия по частоте носительства аллели А (rs1800532) между 105 здоровыми добровольцами и 115 пациентами с БДР в тайваньской популяции ($p = 0.025$) [58]. Goenjian и соавт., рассматривая ОНП rs2108977, не показали существенной тенденции к его ассоциации с проявлением депрессивных симптомов в американской популяции ($p = 0.08$) [28], однако Ching-López и соавт. в рамках комплексного исследования, включая ОНП rs623580, показали тенденцию к ассоциации данного ОНП и БДР ($p = 0.026$) в испанской популяции, которая нивелировалась после статистической коррекции [17].

В настоящее время также активно изучается ассоциация риска агрессивного поведения у человека с медиаторными системами. Показана роль генетики серотонинергической и дофаминергической систем: генетически детерминированное повышение активности серотонинергической системы ведет к снижению уровня агрессии, в то время как генетически детерминированная активация катехоламинергических систем, наоборот, ее стимулирует [44]. Наиболее изученным в отношении агрессивности у человека является ОНП rs1800532 гена *TRH1*, ассоциированный со снижением уровня его экспрессии в ЦНС, поскольку ген локализован в сайте связывания с транскрипционным фактором GATA. Однако данные противоречивы: Veden и соавт. показали ассоциацию аллели А и гомозиготного генотипа АА с аутоагрессией [4, 12], а Koh и соавт. продемонстрировали влияние носительства генотипа СС на повышение показателей по шкалам общей

и вербальной агрессии у лиц с депрессивным расстройством [4, 36].

Изучена роль ОНП гена *TPH1* в развитии СДВГ у детей в рамках крупномасштабного Международного проекта по генетике СДВГ (International Multi-centre ADHD Gene project – Международный мультицентровой генетический проект по синдрому дефицита внимания с гиперактивностью), однако, статистически значимых ассоциаций не выявлено [15].

Buchanan и соавт. показали, что серотонинергические нейроны могут оказывать антиконвульсантный эффект и снижать риск синдрома внезапной смерти при эпилепсии (СВСЭ), который является наиболее частой причиной смерти пациентов с рефрактерной эпилепсией [16]. При этом, согласно существующим гипотезам СВСЭ, ведущими причинами смерти являются не судороги сами по себе, а апное и нарушения сердечного ритма в постприступном периоде [9]. В связи с этим в последние годы изучается роль компенсаторной регуляции обмена серотонина, дофамина и норадреналина в экстрацеребральных тканях, включая кровь, печень и желудочно-кишечный тракт, где также синтезируется серотонин из его предшественника триптофана посредством ненейрональной изоформы триптофангидроксилазы 1 типа, кодируемой геном *TPH1* [57, 64]. С одной стороны, на животных моделях и на больных с эпилепсией показано, что серотонин может играть роль антиконвульсанта [31]. С другой стороны, уровень серотонина снижается после судорог у животных моделей [23], а редукция серотонина у человека после судорожных припадков приводит, в свою очередь, к постприступной респираторной супрессии, что повышает риск СВСЭ [47]. Учитывая выше изложенное, в эпилептологии важно выделить пациентов с исходным генетически детерминированным снижением синтеза предшественника мелатонина (серотонина) как в ЦНС, так и в периферических тканях, в группу риска по развитию СВСЭ. Однако ассоциативные генетические исследования роли ОНП гена *TPH1* в научной литературе малочисленны, и в основном проводятся в области фармакогенетики селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [5, 52].

*Ассоциация ОНП гена *TPH2* с психоневрологическими расстройствами*

Большой интерес представляют исследования, демонстрирующие ассоциацию носительства ОНП rs17110563 и rs11178997 [67] гена *TPH2* с риском развития БАР. Так, Van Den Bogaert и соавт. в исследовании, включающем 182 пациента с БАР и 364 здоровых добровольца, показали статистически значимый результат для ОНП rs4131348 ($p = 0.004$) и для 4-ОНП гаплотипа (rs11178997,

rs10748185, rs2129575, rs1843809, $p = 0.002$) в шведской популяции [56]. На примере популяций русских и немцев (883 пациента с БАР и 1300 здоровых добровольцев) провели исследование Cichon и соавт. и опубликовали следующие результаты: статистически значимо ассоциирован с БАР был минорный ОНП rs17110563, кодирующий замену аминокислоты пролин (аллель С) на серин (аллель Т) в позиции 206 фермента триптофангидроксилазы-2 ($p = 0.0024$; ОШ: 4.8; 95% ДИ: 1.6–14.8), а также ряд минорных аллелей 3-ОНП гаплотипа, включающего rs11178997, rs11178998 и rs7954758 ($p = 0.00073$, ОШ: 1.5; 95% ДИ: 1.2–1.9) [19]. Спустя год, Grigoriu-Serbanescu и соавт. повторили исследование в румынской популяции (198 пациентов с БАР и 180 здоровых добровольцев), но не получили значимой ассоциации для данного гаплотипа (rs11178997, rs11178998 и rs7954758), а минорный аллель ОНП rs17110563 был обнаружен только у одного пациента и не встретился в группе контроля [29], что может быть обусловлено небольшим объемом выборки.

Исследование ассоциации носительства ОНП гена *TPH2* с риском развития депрессии проведено Zhang и соавт. у 366 американцев (331 европейского, 28 африканского, 6 азиатского и 1 латиноамериканского происхождения). В рамках этого проекта обследовано 87 пациентов с униполярным депрессивным расстройством и 60 с БДР, а также 219 здоровых добровольцев. Авторы продемонстрировали ассоциацию возникновения депрессии и ОНП rs120074175 (R441N), приводящего к замене аминокислот аргинин (аллель G) на гистамин (аллель A) в позиции 1463 триптофангидроксилазы-2. Данная мутация, согласно полученным данным, приводит к снижению синтеза серотонина на 80%, и была выявлена у 9 пациентов против 3 в контрольной группе [63], но обращает на себя внимание малая и этнически/расово неоднородная выборка пациентов, что не позволяет экстраполировать полученные результаты на американскую популяцию в целом. Так, Garriock и соавт. не смогли подтвердить прогностически неблагоприятную роль мутации R441N гена *TPH2* в развитии депрессии, проанализировав 182 пациента с БДР и 186 здоровых добровольцев в США [26]. Изучение функциональных эффектов rs17110563 и rs120074175 гена *TPH2* свидетельствовало о сниженной термической стабильности и растворимости мутантного изофермента – триптофангидроксилазы-2 [19, 43], что может лежать в основе сниженной продукции 5-гидроксириптофана и, как следствие, низкого уровня серотонина и мелатонина в ЦНС и быть частью патофизиологического процесса развития БДР.

Исследования ассоциации ОНП гена *TPH2* с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) не многочисленны. Нами найдена работа Mössner и соавт., посвященная изучению роли двух ОНП

(rs4570625 и rs4565946) гена *TPH2* у 71 подростка с ОКР и обоих их родителей в немецкой популяции. Авторы показали, что гаплотип GC статистически значимо ассоциирован с ранним дебютом ОКР (29 пациентов с отягощенным анамнезом, против 15 — с неотягощенным, $p = 0.035$), а также, что аллель C (rs4565946) встречается чаще у пациентов с ОКР, чем аллель T, по сравнению с группой контроля. Риск ОКР у подростков был выше при гомозиготном генотипе CC (rs4565946) относительно гомозиготного генотипа TT (ОШ: 2.58; 95% ДИ: 0.98–6.82) [46].

Chi и соавт., проведя исследование ассоциации вышеуказанных ОНП (rs4570625, rs4565946) с тревожным расстройством на примере 112 взрослых пациентов с постинсультной тревогой и 246 здоровых добровольцев в китайской популяции, продемонстрировали статистически значимое повышение риска развития постинсультной тревоги с носительством аллели G по ОНП rs4570625 (ОШ: 1.374; 95% ДИ: 1.001–1.887, $p = 0.049$). В то время как по ОНП rs4565946 статистически значимых различий в носительстве генотипов и частот аллелей в основной и контрольной группах не обнаружено. Однако анализ гаплотипов показал повышение риска постинсультной тревоги при носительстве гаплотипа GC (частота носительства у пациентов составила 29.8% против 18.5% в группе контроля, $p < 0.01$ (ОШ: 1.89; 95% ДИ: 1.31–2.73, $\chi^2 = 11.87$). [18]. Следует отметить, что Gutknecht и соавт. ранее получили аналогичные подтвержденные и статистически значимые результаты, но для аллели T среди европейцев. Они обследовали 420 пациентов с тревожным расстройством и 336 здоровых добровольцев в немецкой популяции [30]. Различную прогностическую роль аллелей G и T (rs4570625) в китайской и немецкой популяциях можно объяснить принадлежностью пациентов к различным расовым и этническим группам и различиями дрейфа генов. Furmark и соавт. подошли к проблеме ассоциации развития тревожных расстройств и носительства рассматриваемого ОНП гена *TPH2* с обратной стороны. Они обследовали 108 пациентов с социальным тревожным расстройством в шведской популяции на носительство аллелей G и T (rs4570625) и их ответ на прием плацебо. Авторы получили следующие результаты: гомозиготный генотип GG был ассоциирован с купированием тревоги на фоне плацебо-терапии [25], что может отражать прогностическую роль носительства гомозиготного генотипа GG в развитии тревоги.

В рамках существующих генетических теорий агрессивного поведения, в которых главная роль отводится нарушениям нейромедиаторного обмена в ЦНС, в последние годы инициировано несколько исследований, включая международные проекты с использованием методологии полногеномного анализа ассоциаций (GWAS), связываю-

щие агрессивность с большим количеством ОНП генов, кодирующих компоненты различных медиаторных систем [4]. Но идентификация этих генов затруднена, так как каждый из ранее изученных ОНП приносит лишь небольшой вклад (1–2%) в развитие фенотипа агрессивного поведения у человека [6]. Наиболее широко исследуемым ОНП гена *TPH2*, ассоциированным с агрессивным поведением, является rs4570625, который приводит к замене –703 G > T и определяет снижение транскрипционной активности гена. Однако результаты ассоциативных исследований аллелей данного локуса в отношении агрессивности неоднозначны. Так, Yoon и соавт. не нашли ассоциаций носительства аллели T данного ОНП с агрессивным поведением [60], в то время как Laas и соавт. сообщили об обратном результате [37]. Это может быть обусловлено различиями в дизайне проведенных исследований, в подходах к формированию объема выборок, а также этногеографическими и социально-экономическими факторами, психологическим статусом и половой принадлежностью индивидов [6].

Непсихотические психические расстройства часто сопровождают эпилепсию. Bragatti J. и соавт. изучили ассоциацию ОНП гена *TPH2* и предрасположенность к таким коморбидным состояниям при височной эпилепсии. На выборке из 163 пациентов с височной эпилепсией была показана статистически значимая ассоциация носительства минорной аллели T по ОНП rs4570625 (ОШ: 6.28; 95% ДИ: 1.27–17.54, $p = 0.02$) и минорной аллели A по ОНП rs17110747 (ОШ: 20.33; 95% ДИ: 1.60–258.46, $p = 0.02$). Кроме того, авторы показали, что при носительстве первого из выше указанных ОНП (аллель T) статистически значимо выше риск развития коморбидных психических расстройств, независимо от пола больных эпилепсией, а при носительстве второго ОНП (аллель A) — выше риск злоупотребления алкоголем у мужчин, страдающих эпилепсией [14]. Чукановой и соавт. показана неблагоприятная прогностическая роль развития топирамат-индуцированных тревожно-депрессивных расстройств, суицидальных мыслей и галлюцинаций на фоне монотерапии фокальных и генерализованных форм эпилепсии у взрослых русских пациентов, являющихся гомозиготными носителями мажорной аллели G (rs4570625) гена *TPH2* [8].

Противоречивы результаты ассоциативных исследований ОНП rs4570625 и rs11178997 среди больных с шизофренией. Так, Yi и соавт. обследовали 509 пациентов с параноидной шизофренией и 510 здоровых добровольцев в китайской популяции. В поисках ассоциаций между развитием расстройства и носительством ОНП гена *TPH2*, авторы показали, что по отдельным изученным ОНП статистически значимых различий нет, но частота носительства 5-ОНП гаплотипа

(rs4448731T-rs6582071A-rs7963803A-rs4570625T-rs11178997A) была статистически значительно выше среди пациентов с параноидной шизофренией по сравнению с контрольной группой ($p = 0.003$, ОШ: 1.49; 95% ДИ: 1.15–1.95) [59]. Serretti и соавт. включили в свое исследование 221 пациента с шизофренией и 170 здоровых добровольцев в итальянской популяции и исследовали частоты носительства 6 ОНП гена *TPH2*, включая rs4570625, но ни один из исследованных ОНП не продемонстрировал значимой ассоциации с расстройством [53]. Различную прогностическую роль изученных ОНП в китайской и итальянской популяциях можно объяснить принадлежностью пациентов к различным расовым и этническим группам и различиями дрейфа генов.

СДВГ является достаточно распространенным психоневрологическим расстройством детского возраста, сохраняющимся, в большинстве случаев, во взрослой жизни. Sheenan и соавт. сообщили о трех ОНП в гене *TPH2*: мажорной аллели Т (rs1843809), мажорной аллели С (rs1386493) и мажорной аллели А (rs1386497). Авторы показали ассоциацию СДВГ с первыми двумя из этих ОНП. Отношение шансов для этих ОНП превышало 0.8. Однако анализ гаплотипов не дал дополнительных доказательств найденной ассоциации [54]. Используя методологию GWAS, Brookes и соавт. изучили ассоциацию СДВГ у детей с 1038 ОНП 51-го гена-кандидата для подтверждения старых и выявления новых генетических факторов риска, включая ген *TPH2*. Было проведено исследование на выборке, включающей 776 семейных случаев СДВГ комбинированного типа у детей, в рамках Международного мультицентрового генетического проекта по СДВГ (International Multi-centre ADHD Gene project), объединяющего 12 медицинских исследовательских центров из 8 стран: Бельгии, Германии, Голландии, Ирландии, Израиля, Испании, Швейцарии и Великобритании. Авторами показан высокий кумулятивный риск СДВГ у носителей 40 изученных ОНП гена *TPH2*. Однако носительство какого-либо одного из изученных ОНП не было ассоциировано с риском СДВГ у европейцев [13, 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный критический анализ доступной отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о несомненном научном и клиническом интересе к изучению прогностической роли носительства широкого круга ОНП генов *TPH1* и *TPH2*, кодирующих ключевые изоферменты первого этапа синтеза мелатонина и его предшественника (серотонина) в ЦНС (триптофангидроксилазу-1 и триптофангидроксилазу-2) в развитии социально-значимых психоневрологических расстройств у детей и взрослых. Однако результаты

ряда ранее проведенных работ противоречивы, что можно объяснить различным дизайном исследований, небольшим объемом выборок большинства из них, а также различными социогеографическими характеристиками (раса, этнос, национальность). В Российской Федерации исследования не многочисленны, проводятся локально, крупных популяционных исследований нами не найдено. Однако учет генетически детерминированных нарушений первого этапа синтеза мелатонина в реальной клинической практике может помочь найти новые подходы к патогенетическому и болезнь-модифицирующему лечению психоневрологических расстройств у детей и взрослых с позиции бурно развивающейся отрасли медицинской науки – персонализированной медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галактионова Д.Ю., Гареева А.Э., Хуснутдинова Э.К., Наседкина Т.В. Ассоциация полиморфных маркеров генов SLC18A1, TPH1 и RELN с риском развития параноидной формы шизофрении. // Молекулярная биология. 2014. Т. 48. № 4. С. 629.
2. Гареева А.Э., Кияшева К.О., Галактионова Д.Ю., Сабиров Э.Т., Валинуров Р.Г., Чудинов А.В., Заседателев А.С., Наседкина Т.В., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм генов нейромедиаторных систем мозга: поиск фармакогенетических маркеров эффективности галоперидола у русских и татар. // Молекулярная биология. 2015. Т. 49. № 6. С. 959.
3. Горбунова В.Н., Вахарловский В.Г. Наследственная предрасположенность к синдрому дефицита внимания/гиперактивности у детей // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2010. № 1(23). С. 47–53.
4. Давыдова Ю.Д., Литвинов С.С., Еникеева Р.Ф., Малых С.Б., Хуснутдинова Э.К. Современные представления о генетике агрессивного поведения // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2018. Т. 22. № 6. С. 716–725.
5. Иващенко Д.В., Сосин Д.Н., Кирничная К.А., Ершов Е.Е., Иванов М.В., Тараскина А.Е., Аточин Д.Н., Насырова Р.Ф., Незнанов Н.Г. Центральные и периферические механизмы реализации антипсихотик-индуцированного набора веса // Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2015. № 1. С. 3–10.
6. Казанцева А.В., Хуснутдинова Э.К. Гены vs Среда, или что управляет нашим поведением. Уфа: РИЦ БашГУ, 2017. 186 с.
7. Наумов А.В., Конюх Е.А. Мелатонин: медико-биологические функции // Проблемы здоровья и экологии. 2011. № 3(29). С. 132–136.
8. Чуканова А.С., Тушканов М.А., Барский В.И., Граждан И.К., Крикова Е.В., Аксенова М.Г., Бурд С.Г., Гусев Е.И. Анализ связи полиморфизмов генов SERT и TPH2 с побочными эффектами на фоне терапии топираматом с учетом гендерных особенностей // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011. Т. 3. № 2. С. 45–54.

9. Шнайдер Н.А. Некоторые аспекты синдрома внезапной смерти при эпилепсии // Современные технологии в медицине. 2010. № 5. С. 55–59.
10. Allen N.C., Bagade S., McQueen M.B., Ioannidis J.P.A., Kavvoura F.K., Khoury M.J., Tanzi R.E., Bertram L. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database // *Nature Genet.* 2008. V. 40. P. 827–834.
11. Ardura J., Gutierrez R., Andres J., Agapito T. Emergence and evolution of the circadian rhythm of melatonin in children // *Horm. Res.* 2003. V. 59. № 2. P. 66–72.
12. Beden O., Senol E., Atay S., Ak H., Altintoprak A.E., Kiyanc G.S., Petin B., Yaman U., Aydin H.H. TPH1 A218 allele is associated with suicidal behavior in Turkish population // *Leg. Med. (Tokyo)*. 2016. № 21. P. 15–18.
13. Bellivier F., Leboyer M., Courtet P., Buresi C., Beaufile B., Samolyk D., Allilaire J., Feingold J., Mallet J., Malafosse A. Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1998. V. 55. P. 33–37.
14. Bragatti J.A., Bandeira I.C., de Carvalho A.M., Abujamra A.L., Leistner-Segal S., Bianchin M.M. Tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene polymorphisms and psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2014. № 32. P. 59–63.
15. Brookes K., Xu X., Chen W., Zhou K., Neale B., Lowe N., Anney R., Franke B., Gill M., Ebstein R., Buitelaar J., Sham P., Campbell D., Knight J., Andreou P., Altink M., Arnold R., Boer F., Buschgens C., Butler L., Christiansen H., Feldman L., Fleischman K., Fliers E., Howe-Forbes R., Goldfarb A., Heise A., Gabriëls I., Korn-Lubetzki I., Johansson L., Marco R., Medad S., Minderaa R., Mulas F., Müller U., Mulligan A., Rabin K., Rommelse N., Sathra V., Sorohan J., Uebel H., Psychogiou L., Weeks A., Barrett R., Craig I., Banaschewski T., Sonuga-Barke E., Eisenberg J., Kuntsi J., Manor I., McGuffin P., Miranda A., Oades R.D., Plomin R., Roeyers H., Rothenberger A., Sergeant J., Steinhausen H.C., Taylor E., Thompson M., Faraone S.V., Asherson P. The analysis of 51 genes in DSM-IV combined type attention deficit hyperactivity disorder: association signals in DRD4, DAT1 and 16 other genes // *Mol. Psychiatry*. 2006. № 11(10). P. 934–953.
16. Buchanan G.F., Murray N.M., Hajek M.A., Richerson G.B. Serotonin neurones have anti-convulsant effects and reduce seizure-induced mortality. // *J. Physiol.* 2014. V. 1. № 592(19) : 4395–4410. doi: . Epub 2014 Aug 8. PubMed PMID: 25107926; PubMed Central PMCID: PMC4215784. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.277574>
17. Ching-López A., Cervilla J., Rivera M., Molina E., McKenney K., Ruiz-Perez I., Rodríguez-Barranco M., Gutiérrez B. Epidemiological support for genetic variability at hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonergic system as risk factors for major depression // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015. V. 22. № 11. P. 2743–2754.
18. Chi S., Teng L., Song J.H., Zhou C., Pan W.H., Zhao R.L., Zhang C. Tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms and poststroke anxiety disorders // *J. Affect Disord.* 2013. V. 10. № 144(1–2). P. 179–82.
19. Cichon S., Winge I., Mattheisen M., Georgi A., Karpushova A., Freudenberg J., Freudenberg-Hua Y., Babadjanova G., Van Den Bogaert A., Abramova L.I., Kapiletti S., Knappskog P.M., McKinney J., Maier W., Jamra R.A., Schulze T.G., Schumacher J., Propping P., Rietschel M., Haavik J., Nöthen M.M. Brain-specific tryptophan hydroxylase 2 (TPH2): a functional Pro206Ser substitution and variation in the 5'-region are associated with bipolar affective disorder // *Hum. Mol. Genet.* 2008. V. 1. № 17(1). P. 87–97.
20. Cote F., Thevenot E., Fligny C., Fromes Y., Darmon M., Ripoché M.A., Bayard E., Hanoun N., Saurini F., Lechat P. Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. P. 13525–13530.
21. Donohue S.J., Roseboom P.H., Illnerova H., Weller J.L., Klein D.C. Human hydroxyindole-O-methyltransferase: presence of LINE-1 fragment in a cDNA clone and pineal mRNA // *DNA Cell Biol.* 1993. № 12. P. 715–727.
22. Fagerberg L., Hallström B.M., Oksvold P., Kampf C., Djureinovic D., Odeberg J., Habuka M., Tahmassebpour S., Danielsson A., Edlund K., Asplund A., Sjöstedt E., Lundberg E., Szigartyo C.A., Skogs M., Takanen J.O., Berling H., Tegel H., Mulder J., Nilsson P., Schwenk J.M., Lindskog C., Danielsson F., Mardingöglu A., Sivertsson A., von Feilitzen K., Forsberg M., Zwaalen M., Olsson I., Navani S., Huss M., Nielsen J., Ponten F., Uhlén M. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics // *Mol. Cell Proteomics.* 2014. V. 13. № 2. P. 397–406.
23. Ferraz A.C., Anselmo-Franci J.A., Perosa S.R., de Castro-Neto E.F., Bellissimo M.I., de Oliveira B.H., Cavaleiro E.A., Naffah-Mazzacoratti Mda G., Da Cunha C. Amino acid and monoamine alterations in the cerebral cortex and hippocampus of mice submitted to ricinine-induced seizures // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002. № 72(4). P. 779–786.
24. Finocchiaro L.M., Arzt E.S., Fernández-Castelo S., Criscuolo M., Finkielman S., Nahmod V.E. Serotonin and melatonin synthesis in peripheral blood mononuclear cells: stimulation by interferon-gamma as part of an immunomodulatory pathway // *J. Interferon. Res.* 1988. V. 8. № 6. P. 705–716.
25. Furmark T., Appel L., Henningsson S., Ahs F., Faria V., Linnman C., Pissioti A., Frans O., Bani M., Bettica P., Pich E.M., Jacobsson E., Wahlstedt K., Orelund L., Långström B., Eriksson E., Fredrikson M. A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety // *J. Neurosci.* 2008. V. 3. № 28(49). P. 13066–13074.
26. Garriock H.A., Allen J.J., Delgado P., Nahaz Z., Kling M.A., Carpenter L., Burke M., Burke W., Schwartz T., Marangell L.B., Husain M., Erickson R.P., Moreno F.A. Lack of association of TPH2 exon XI polymorphisms with major depression and treatment resistance // *Mol. Psychiatry*. 2005. № 10(11). P. 976–977.
27. Gizatullin R., Zaboli G., Jonsson E.G., Asberg M., Leopardi R. Haplotype analysis reveals tryptophan hydroxylase (TPH) 1 gene variants associated with major depression // *Biol. Psychiat.* 2006. № 59. P. 295–300.
28. Goenjian A.K., Bailey J.N., Walling D.P., Steinberg A.M., Schmidt D., Dandekar U., Noble E.P. Association of TPH1, TPH2, and 5HTTLPR with PTSD and depressive symptoms // *J. Affect Disord.* 2012. № 140(3). P. 244–252.

29. Grigoriu-Serbanescu M., Diaconu C.C., Herms S., Bleotu C., Vollmer J., Mühleisen T.W., Preliceanu D., Pribe L., Mihailescu R., Georgescu M.J., Sima D., Grimberg M., Nöthen M.M., Cichon S. Investigation of the tryptophan hydroxylase 2 gene in bipolar I disorder in the Romanian population // *Psychiatr. Genet.* 2008. № 18(5). P. 240–247.
30. Gutknecht L., Jacob C., Strobel A., Kriegebaum C., Müller J., Zeng Y., Markert C., Escher A., Wendland J., Reif A., Mössner R., Gross C., Brocke B., Lesch K.P. Tryptophan hydroxylase-2 gene variation influences personality traits and disorders related to emotional dysregulation // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2007. № 10(3). P. 309–320.
31. Hamid H., Kanner A.M. Should antidepressant drugs of the selective serotonin reuptake inhibitor family be tested as antiepileptic drugs? // *Epilepsy Behav.* 2013. № 26(3). P. 261–265.
32. Illi A., Setälä-Soikkeli E., Viikki M., Poutanen O., Huhtala H., Mononen N., Lehtimäki T., Leinonen E., Kampman O. 5-HTR1A, 5-HTR2A, 5-HTR6, TPH1 and TPH2 polymorphisms and major depression // *Neuroreport.* 2009. V. 5. № 20(12). P. 1125–1128.
33. Katoh N., Soga F., Nara T., Tamagawa-Mineoka R., Nin M., Kotani H., Masuda K., Kishimoto S. Effect of serotonin on the differentiation of human monocytes into dendritic cells // *Clin. Exp. Immunol.* 2006. V. 146. № 2. P. 354–361.
34. Klein D.C., Coon S.L., Roseboom P.H., Weller J.L., Bernard M., Gastel J.A., Zatz M., Iuvone P.M., Rodriguez I.R., Bégy V., Falcón J., Cahill G.M., Cassone V.M., Baler R. The melatonin rhythm-generating enzyme: molecular regulation of serotonin N-acetyltransferase in the pineal gland // *Recent Prog. Horm. Res.* 1997. V. 52. P. 307–358.
35. Klein U., Tu Y., Stolovitzky G.A., Keller J.L., Haddad J., Miljkovic V., Cattoretti G., Califano A., Dalla-Favera R. Transcriptional analysis of the b cell germinal center reaction // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. V. 100. № 5. P. 2639–2644.
36. Koh K.B., Kim C.H., Choi E.H., Lee Y.J., Seo W.Y. Effect of tryptophan hydroxylase gene polymorphism on aggression in major depressive disorder and undifferentiated somatoform disorder // *J. Clin. Psychiatry.* 2012. № 73(5). P. 574–579.
37. Laas K., Kiive E., Mäestu J., Vaht M., Veidebaum T., Harro J. Nice guys: Homozygosity for the TPH2 – 703G/T (rs4570625) minor allele promotes low aggressiveness and low anxiety // *J. Affect Disord.* 2017. № 215. P. 230–236.
38. Lai T.J., Wu C.Y., Tsai H.W., Lin Y.M., Sun H.S. Polymorphism screening and haplotype analysis of the tryptophan hydroxylase gene (TPH1) and association with bipolar affective disorder in Taiwan // *BMC Med. Genet.* 2005. V. 31. № 6:14.
39. Lerner A.B., Case J.D., Lee T.H., Mori W.J. Isolation of melatonin, the pineal factor that lightens melanocytes // *J. Am. Chem. Soc.* 1958. 80: 2587.
40. Lynch H.J., Wurtman R.J., Moskowitz M.A., Archer M.C., Ho M.H. Daily rhythm in human urinary melatonin // *Science.* 1975. № 187(4172). P. 169–171.
41. McClellan J.M., Susser E., King M.C. Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles // *Br. J. Psychiatry.* 2007. № 190. P. 194–199.
42. McCord C.P., Allen F.P. Evidences associating pineal gland function with alterations in pigmentation // *J. Exp. Zool.* 1917. V. 23. № 1. P. 206–224.
43. McKinney J.A., Turel B., Winge I., Knappskog P.M., Haavik J. Functional properties of missense variants of human tryptophan hydroxylase 2 // *Hum. Mutat.* 2009. № 30(5). P. 787–794.
44. Miczek K.A., de Almeida R.M., Kravitz E.A., Rissman E.F., de Boer S.F., Raine A. Neurobiology of escalated aggression and violence. // *J. Neurosci.* 2007. № 27(44). P. 11803–11806.
45. Mössner R., Lesch K.P. Role of serotonin in the immune system and in neuroimmune interactions // *Brain Behav. Immun.* 1998. V. 12. № 4. P. 249–271.
46. Mössner R., Walitz S., Geller F., Scherag A., Gutknecht L., Jacob C., Bogusch L., Remschmidt H., Simons M., Herpertz-Dahlmann B., Fleischhaker C., Schulz E., Warnke A., Hinney A., Wewetzer C., Lesch K.P. Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2006. № 9(4). P. 437–442.
47. Murugesan A., Rani M.R.S., Hampson J., Zonjy B., Lacuey N., Faingold C.L., Friedman D., Devinsky O., Sainju R.K., Schuele S., Diehl B., Nei M., Harper R.M., Bateman L.M., Richerson G., Lhatoo S.D. Serum serotonin levels in patients with epileptic seizures // *Epilepsia.* 2018. № 59(6). P. 91–97.
48. Myrtek D., Müller T., Geyer V., Derr N., Ferrari D., Zissel G., Dürk T., Sorichter S., Luttmann W., Kuepper M., Norgauer J., Di Virgilio F., Virchow J.C., Idzko M. Activation of human alveolar macrophages via P2 receptors: coupling to intracellular Ca²⁺ increases and cytokine secretion // *J. Immunol.* 2008. V. 181. № 3. P. 2181–2188.
49. Palego L., Betti L., Rossi A., Giannaccini G. Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans // *J. Amino Acids.* 2016: 8952520.
50. Patel P.D., Pontrello C., Burke S. Robust and tissue-specific expression of TPH2 versus TPH1 in rat raphe and pineal gland // *Biol. Psychiatry.* 2004. V. 55. P. 428–433.
51. Sack R.L., Lewy A.J., Erb D.L., Vollmer W.M., Singer C.M. Human melatonin production decreases with age // *J. Pineal Res.* 1986. V. 3. №4. P. 379–388.
52. Saghaizadeh A., Esfahani S.A., Rezaei N. Genetic polymorphisms and the adequacy of brain stimulation: state of the art // *Expert. Rev. Neurother.* 2016. № 16(9). P. 1043–1054.
53. Serretti A., Chiesa A., Porcelli S., Han C., Patkar A.A., Lee S.J., Park M.H., Pae C.U. Influence of TPH2 variants on diagnosis and response to treatment in patients with major depression, bipolar disorder and schizophrenia // *Psychiatry Res.* 2011. V. 30. № 189(1). P. 26–32.
54. Sheehan K., Lowe N., Kirley A., Mullins C., Fitzgerald M., Gill M., Hawi Z. Tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene variants associated with ADHD // *Mol. Psychiatry.* 2005. № 10(10). P. 944–999.
55. Shirowa K., Hishimoto A., Mouri K., Fukutake M., Supriyanto I., Nishiguchi N., Shirakawa O. Common genetic variations in TPH1/TPH2 genes are not associat-

- ed with schizophrenia in Japanese population // *Neurosci. Lett.* 2010. V. 26. № 472(3). P. 194–198.
56. Van Den Bogaert A., Slegers K., De Zutter S., Heyrman L., Norrback K.F., Adolfsson R., Van Broeckhoven C., Del-Favero J. Association of brain-specific tryptophan hydroxylase, TPH2, with unipolar and bipolar disorder in a Northern Swedish, isolated population // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2006. № 63(10). P. 1103–1110.
 57. Walther D.J., Peter J.U., Bashammakh S., Hortnagl H., Voits M., Fink H., Bader M. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform // *Science.* 2003. V. 3. № 299 (5603):76.
 58. Wang H.C., Yeh T.L., Chang H.H., Gean P.W., Chi M.H., Yang Y.K., Lu R.B., Chen P.S. TPH1 is associated with major depressive disorder but not with SSRI/SNRI response in Taiwanese patients // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2011. № 213(4). P. 773–779.
 59. Yi Z., Zhang C., Lu W., Song L., Liu D., Xu Y., Fang Y. Common variants in the TPH2 promoter confer susceptibility to paranoid schizophrenia // *J. Mol. Neurosci.* 2012. № 47(3). P. 465–469.
 60. Yoon H.K., Lee H.J., Kim L., Lee M.S., Ham B.J. Impact of tryptophan hydroxylase 2 G-703T polymorphism on anger-related personality traits and orbitofrontal cortex // *Behav. Brain Res.* 2012. № 231(1). P. 105–110.
 61. Young S.N. How to increase serotonin in the human brain without drugs // *J. Psychiatry. Neurosci.* 2007. № 32 (6). P. 394–399.
 62. Zhang X., Beaulieu J.M., Sotnikova T.D., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis // *Science.* 2004. V. 9. № 305 (5681): 217.
 63. Zhang X., Gainetdinov R.R., Beaulieu J.M., Sotnikova T.D., Burch L.H., Williams R.B., Schwartz D.A., Krishnan K.R., Caron M.G. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression // *Neuron.* 2005. V. 6. № 45(1). P. 11–16.
 64. Zhao Z.Q., Scott M., Chiechio S., Wang J.S., Renner K.J., Gereau R.W., Johnson R.L., Deneris E.S., Chen Z.F. Lmx1b is required for maintenance of central serotonergic neurons and mice lacking central serotonergic system exhibit normal locomotor activity // *J. Neurosci.* 2006. V. 6. № 26(49). P. 12781–12788.
 65. Zill P., Büttner A., Eisenmenger W., Möller H.J., Ackenheil M., Bondy B. Analysis of tryptophan hydroxylase I and II mRNA expression in the human brain: a post-mortem study // *J. Psychiatr. Res.* 2007. № 41(1–2). P. 168–173.
 66. GeneCards: режим доступа: <https://www.genecards.org>
 67. SNPedia: режим доступа: <https://www.snpedia.com>

Association of Polymorphism of *TPH1* and *TPH2* Genes with Risk of Psychoneurological Disorders Development

P. V. Moskaleva^{1, 2}, N. A. Shnayder^{1, 2}, D. V. Dmitrenko², O. S. Shilkina²,
N. G. Neznanov¹, R. F. Nasyrova^{1, *}

¹V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology,
St. Petersburg, 192019 Russian Federation

²Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University,
Krasnoyarsk, 660022 Russian Federation

*e-mail: nreginaf77@gmail.com

Abstract—The issue of the involvement of melatonin and its precursors (tryptophan and serotonin) metabolic disorders in the neuropsychiatric disorders development has been actively discussed recently. Melatonergic and serotonergic systems play an important role in pathogenetic links of these diseases. Also, it's important to study the genetic predisposition to disorders at various stages of said neurotransmitters' metabolism (from synthesis to elimination). This review elucidated the first stage of the melatonin metabolism — its synthesis, namely, the first of the reaction cascade, which is the key and limiting in the formation of melatonin precursor — serotonin. In humans, two types of tryptophan hydroxylase (the enzyme that catalyze this process) have been identified. Enzymes are encoded, respectively, by the *TPH1* and *TPH2* genes. In recent years, the results of associative molecular genetic studies have shown a link between the carriage of number of SNPs of the *TPH1* and *TPH2* genes with higher risk of development of schizophrenia, bipolar-affective disorders, anxiety-depressive disorders, obsessive-compulsive disorders, attention deficit disorder and hyperactivity, epilepsy. However, results of some works are contradictory, which can be explained by various research projects, the small number of patients in most of them, as well as different socio-geographical characteristics (race, ethnicity, nationality) of participants. The registration of genetically determined disorders of melatonin synthesis first stage can help find new approaches to pathogenetic and disease-modifying treatment in real clinical practice, which corresponds to the modern positions of personalized medicine.

Keywords: melatonin, serotonin, tryptophan, synthesis, central nervous system, tryptophan hydroxylase, gene, *TPH1*, *TPH2*, single nucleotide polymorphism, schizophrenia, bipolar-affective disorder, obsessive-compulsive disorder, epilepsy, depression, anxiety, attention deficit hyperactivity disorder

УДК 611.81

ФАКТОРЫ РИСКА И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© 2021 г. К. А. Дворникова^а, *, Е. Ю. Быстрова^а, О. Н. Платонова^а, А. Д. Ноздрачев^а

^аЛаборатория интероцепции, ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: 691442@gmail.com

Поступила в редакцию 20.10.2020 г.

После доработки 01.11.2020 г.

Принята к публикации 12.01.2021 г.

За последнее время возросло количество молекулярно-биологических и генетических исследований, направленных на системное изучение этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний кишечника, в первую очередь болезни Крона и язвенного колита. Активно изучаются факторы риска и генетические предпосылки развития воспалительных заболеваний кишечника. В частности, проводится поиск возможных ассоциаций болезни Крона и язвенного колита с экспрессией генов рецепторов врожденного иммунитета, например, Toll-подобных рецепторов (TLRs), а также с их полиморфизмом (SNP). Согласно последним данным, можно говорить о существовании определенной корреляции между наличием конкретных SNP в генах TLRs и дебютом болезни Крона и/или язвенного колита. В настоящей работе рассматриваются результаты современных исследований по изучению патогенеза, этиологии и генетики воспалительных заболеваний кишечника — болезни Крона и язвенного колита, в том числе в контексте существующих ассоциаций с TLRs и SNP в генах TLRs.

Ключевые слова: Toll-подобные рецепторы (TLRs), однонуклеотидный полиморфизм (SNP), воспалительные заболевания кишечника (IBD), болезнь Крона (CD), язвенный колит (UC)

DOI: 10.31857/S0301179821010045

ВВЕДЕНИЕ

За последнее время возросло количество молекулярно-биологических и генетических исследований, направленных на системное изучение этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний кишечника (inflammatory bowel disease, IBD). Активно изучаются возможные ассоциации IBD с экспрессией генов рецепторов врожденного иммунитета, в первую очередь, Toll-подобных рецепторов (TLRs), а также с их полиморфизмом (SNP) [146]. Поиск ассоциаций между заболеваниями, TLRs и SNP в генах TLRs позволяет формировать понимание путей и механизмов развития IBD, в том числе на ранних стадиях. Установлено, что наличие конкретных SNP в генах TLRs может приводить к нарушению функционирования некоторых ключевых сигнальных путей и повышает риск развития аутоиммунных, онкологических и желудочно-кишечных заболеваний, вследствие существования определенных ассоциаций между ними [1, 31]. Обнаружение и изучение SNP в рецепторных структурах желудочно-кишечного тракта является важным направлением

исследований [89]. На сегодняшний день можно говорить о возрастающем интересе к изучению SNP в TLRs, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника.

В настоящей работе рассматриваются результаты современных исследований по изучению патогенеза, этиологии и генетики воспалительных заболеваний кишечника — болезни Крона и язвенного колита в контексте существующих ассоциаций с TLRs и SNP в генах TLRs. Также рассматриваются существующие методы терапии заболеваний. Приводятся сведения о возможных механизмах и роли TLRs и SNP в генах TLRs в развитии болезни Крона и язвенного колита.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНИ КРОНА И ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

IBD — группа хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта, этиология которых в настоящее время остается до конца неясной. Однако с каждым годом выполняется все больше исследований, направленных на изучение природы

IBD. Так, проведенный анализ позволил всесторонне изучить глобальную патофизиологию IBD, в результате чего удалось обнаружить существенный сдвиг: заболеваемость в западных странах стабилизировалась, но в активно развивающихся индустриальных странах наблюдается рост случаев воспалительных заболеваний кишечника [93]. При этом распространенность заболеваний остается высокой во всем мире. Дебют IBD обычно отмечается в подростковом возрасте, и, как правило, впоследствии приводит к развитию рецидивирующего и хронического заболевания. IBD включают два основных типа расстройств: язвенный колит (Ulcerative colitis, UC) и болезнь Крона (Crohn's disease, CD). Между собой эти заболевания отличаются очагом поражения, патофизиологией, симптомами, течением заболевания, лечением и возможными осложнениями, но при этом этиология обоих заболеваний до сих пор до конца не изучена. Интересно, что пациенты с UC и CD имеют более высокий риск развития коло ректальной карциномы по сравнению с общей популяцией [74]. UC характеризуется постоянным поражением только толстой кишки, воспаление носит поверхностный характер, что может приводить к эрозиям, язвам, диарее, появлению крови и слизи в стуле. UC характеризуется повышением уровня эйкозаноидов, которые играют патофизиологическую роль в воспалении. Обычное клиническое течение UC представлено периодами обострения и ремиссии. В фазе обострения может наблюдаться рост С-реактивного белка (C-reactive protein, CRP), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), увеличение производства основных провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8) и фактор некроза опухоли- α (TNF- α)), а также снижение гемоглобина (Hb). Однако, не было обнаружено, что уровни гемоглобина, СОЭ, CRP и провоспалительных цитокинов являются значимыми предикторами рецидива. Предикторами рецидива и тяжести заболевания являются нейтрофилы, плазматические клетки и эозинофилы. При этом существуют противоречия в представлениях о циркулирующих цитокинах при IBD. Однако профиль цитокинов показывает, что UC и CD иммунологически различны [68]. UC характеризуется преобладанием цитокинов, связанных с клетками Th2 (Т-хелперы 2), а при CD преобладают Th1-ассоциированные цитокины. Терапия UC включает пероральное или местное применение 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) и кортикостероидов, но такое лечение доступно только в случае легкого и умеренного рецидивирующего хода заболевания. Поэтому очень важно запланировать оптимальную поддерживающую терапию до рецидива. Также трансплантация фекальной микробиоты (FMT) рассматривается в

качестве новой перспективной терапии IBD, оказавшейся эффективной для индукции ремиссии при UC [25].

CD характеризуется кишечными повреждениями в любом сегменте желудочно-кишечного тракта (от ротовой полости до анального отверстия) и включает хроническое рецидивирующее трансмуральное воспаление, которое может привести к хронической боли в животе, диарее, обструкции или периаанальным поражениям [110]. CD возникает в результате чрезмерного ответа клеток Th1 (Т-хелперы 1) и Th17 (Т-хелперы 17) на провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины IL-12, IL-18 и IL-23, которые продуцируются антигенпрезентирующими клетками и макрофагами [142]. У 21–47% пациентов CD может выражаться внекишечными проявлениями (extraintestinal manifestations, EIMs). EIM может затрагивать любую систему органов, включая костно-мышечную, дерматологическую, почечную, гепатопанкреатобилиарную, легочную и зрительную системы [9]. Например, прогрессирующий анкилозирующий спондилит (AS) у пациентов с CD встречается в 25–75% случаев [45]. У 50% в течение 10 лет после постановки диагноза CD могут развиваться кишечные осложнения — стриктуры или фистулы [6]. Дебют CD отмечается у пациентов моложе 30 лет, однако заболеваемость увеличивается и у пожилых людей. При исследовании CD в западных странах не было обнаружено половых различий в заболеваемости, но, в свою очередь, результаты исследований на азиатских популяциях продемонстрировали преобладание заболеваемости CD среди мужчин [101]. В целом, наблюдается увеличение заболеваемости CD во всем мире, в частности, промышленно развитые страны (страны Европы и Северной Америки) имеют наивысшую распространенность CD, наименьший уровень CD в популяции характерен для стран Африки, Южной Америки и Азии [92].

При CD существует острая необходимость в рациональной и оптимизированной противовоспалительной терапии для предотвращения прогрессирования и последующих осложнений заболевания. Ранее лечение было направлено на смягчение только клинических симптомов, однако за последнее время были разработаны новые эффективные методы лечения, направленные на выход в клиническую ремиссию (в том числе без стероидов) и трансмуральное заживление слизистой оболочки кишечника [66]. Разработка биологических методов, направленных против специфических медиаторов воспалительного процесса, стало прорывом в лечении CD. Так, антитела против TNF (анти-TNF- α терапия) стали первым классом веществ, одобренным для лечения CD, а в дальнейшем были одобрены антитела против интегрин $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab), IL-12 и

IL-23 [35]. Однако не все пациенты с CD проявляют клинический ответ на это лечение. В свою очередь, предполагается, что антитела против IL-23 у пациентов с резистентностью к TNF, помогут создать терапевтические подходы, основанные на понимании молекулярного фенотипа CD [120]. Но на данный момент нет клинически совместимых прогностических биомаркеров для индивидуального руководства лекарственной терапией. Тем не менее, терапия CD продолжает активно развиваться. Для измерения повреждения кишечника, связанного с CD и оценки прогрессирования повреждения в течении определенного периода времени, которое может быть обратимым с помощью анти-TNF- α терапии, применяется индекс Лемана [36]. Индекс Лемана может иметь ключевое значение в лечении заболевания. Ошибка в диагностике CD может иметь серьезные последствия в связи с использованием анти-TNF- α терапии для лечения заболевания.

Важно отметить, что существует сходство между CD и кишечным туберкулезом (Intestinal tuberculosis, ITB). В настоящее время дифференциация этих заболеваний остается основной диагностической проблемой. Препараты, используемые для лечения CD, могут оказаться фатальными при ошибочно диагностируемом ITB. Хотя между заболеваниями существуют определенные клинические, эндоскопические, гистологические, серологические различия, при этом между CD и ITB единственными отличительными признаками в диагностике являются казеозный гранулематозный некроз при биопсии, положительный мазок на кислотоустойчивую культуру бацилл (AFB) и некротический лимфатический узел при визуализации поперечного сечения в ITB. Однако эти особенности ограничены низкой чувствительностью [58]. Недавно была разработана диагностическая модель прогнозирования, с помощью которой возможно повысить точность и практическую ценность в дифференцировке CD и ITB [48].

Изучение механизмов и патофизиологии IBD является основой для понимания путей развития CD и UC, и формирования методов эффективной терапии. На сегодняшний день известно, что воспаление при IBD включает нарушение кишечной барьерной функции, нарушения в регуляции врожденных и адаптивных иммунных реакций, а также изменение состава кишечной микробиоты [110].

Кишечная барьерная функция

Обычно термином “кишечный барьер” обозначают слизистую оболочку кишечника, а также биохимические и иммунологические элементы слизистой оболочки и подслизистого слоя. Кишечная барьерная функция заключается в способности кишечного эпителия ограничивать сво-

бодный обмен водой, ионами и макромолекулами между просветом кишечника и подлежащими тканями [96]. Важно, что на сегодняшний день нет доступных терапевтических методов, позволяющих клинически восстановить эпителиальный барьер. Однако продолжают исследования новых перспективных подходов, в частности, на основе трансмембранных белков — клаудинов. На примере клаудина-2 (Claudin-2), который способен усиливать межклеточную диффузию ионов Ca^{2+} в кишечнике, был предложен альтернативный подход в поддержке кишечного барьера — нацеливание на поры. В этом случае с помощью клаудина-2 возможно регулирование плотности соединения эпителия кишечника [96]. Известно, что плотные соединения пор являются важным фактором барьерной функции в эпителии кишечника. Также изучается путь параклеточной проницаемости на примере киназы легких цепей миозина (MLCK) [42, 96]. Клаудин-2 и MLCK являются потенциальными терапевтическими мишенями для модуляции проницаемости пор. Кишечный барьер, включающий кишечные эпителиальные клетки (intestinal epithelial cells, IECs), иммунные клетки врожденного иммунитета, интраэпителиальные лимфоциты (intraepithelial lymphocytes, IELs) и слизистые оболочки, является первым физическим и химическим барьером, с которым сталкиваются кишечные бактерии, патогены и пищевые антигены, и находится в постоянном гомеостазе с содержимым кишечного просвета [18, 104, 113]. Связь между кишечным барьером и дисфункцией кишечника была впервые обнаружена в исследованиях *ex vivo* [50]. Было установлено, что возникновение проблем в одном из компонентов кишечного барьера может привести к обратной функции кишечного барьера — повышенной проницаемости, что является признаком IBD. Например, в случае активной формы CD, наблюдается сниженная экспрессия герметизирующего белка клаудина-8 (Claudin-8) и повышенная экспрессия порообразующего белка клаудина-5 (Claudin-5) в IECs. Установлено, что нарушения секреторной активности клеток Панета, специализированных IECs и присутствующих в основании кишечных крипт в тонкой кишке, могут приводить к развитию CD [137].

IELs находятся между эпителиальными клетками кишечника и являются первыми клетками, которые вступают в контакт с люминальным антигеном, который пересекает слизистую оболочку. Большинство IELs представляют собой CD8^{+} Т-лимфоциты, играющие решающую роль в поддержании гомеостаза кишечника [64]. Однако роль IELs в патогенезе CD недостаточно изучена. Приводятся сведения, в которых отражается провоспалительная роль IELs в CD. Так, в одном исследовании была продемонстрирована повышенная продукция IL-17A, IFN γ и TNF в IELs у

пациентов с CD [109]. В частности, дисфункция IELs может способствовать развитию CD [20].

*Врожденный иммунитет
(Toll-подобные рецепторы)*

Иммунные клетки врожденного иммунитета экспрессируют различные паттерн-распознающие рецепторы (Pattern recognition receptors, PRRs), ключевыми из них являются Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLRs). TLRs распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (Pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), происходящие из микроорганизмов или представляющие собой эндогенные молекулы, приводя к активации врожденного иммунного ответа [121]. TLRs играют важную роль в поддержании кишечного гомеостаза, в созревании дендритных клеток (Dendritic cells, DC), индукции пролиферации и дифференцировке Th-клеток (Th1, Th2) [146].

Врожденный иммунитет играет роль в установлении видового разнообразия микробиоты каждого человека [51]. Дефекты врожденной иммунной системы могут привести к дисбиозу кишечной микробиоты. Поэтому для поддержания гомеостаза кишечника важно взаимодействие между иммунной системой человека и кишечной комменсальной микробиотой, которое опосредуется частично через TLR. Установлено, что большинство сигнальных путей TLRs участвуют в прогрессировании IBD [76]. TLRs служат центром иммунных ответов на микроорганизмы в кишечнике, а активация передачи сигналов TLR запускает каскад сигнальных путей, которые играют важную роль в развитии IBD. Установлено, что ингибирование передачи сигналов TLR2/TLR6 снижает прогрессирование IBD [85, 126]. Сообщается о сверхэкспрессии TLR6 в кишечнике пациентов с IBD. TLR6 оказался ключевой движущей силой ответа Th1 и Th17 [85]. При дефиците TLR6 наблюдалось снижение Th1 и Th17 ответов в лимфоидной ткани, связанной с кишечником. Это может свидетельствовать о потенциальной мишени TLR6 для будущего лечения IBD. В другом исследовании было установлено, что сигнальный путь TLR1 имеет решающее значение для предотвращения хронического воспаления толстой кишки при IBD и защиты слизистой оболочки от инфекции, вызванной *Yersinia enterocolitica* [135]. Отсутствие или сниженная экспрессия TLR1 при острой желудочно-кишечной инфекции может привести к хронической иммунной активации и трансмутации в составе комменсальных бактерий [55]. Известно, что TLR4 важен для индукции воспалительного ответа, поскольку обеспечивает защиту от проникновения патогенных бактерий и поддерживает целостность слизистой оболочки. Однако установлена отрицатель-

ную роль сигнального пути TLR4 в IBD. В частности, сообщается об участии TLR4 в развитии IBD и разрушительном воздействии на ткани кишечного эпителия и образование язв у пациентов с UC. Также сообщается о способности стимулированных кишечных глиальных клеток выделять оксид азота через TLR4, приводя к усугублению провоспалительных цитокинов, усугубляющих воспаление кишечника [81]. Но при этом роль TLR4 при UC может быть защитной или разрушительной в зависимости от стимула. TLR2-зависимые цитопротективные ответы от резидентных клеток ткани поддерживают целостность слизистой оболочки против летальных TLR4-зависимых воспалительных реакций гемопоэтических клеток [41]. TLR5 распознает бактериальный флагеллин, и играет ряд важных защитных и вредных ролей в кишечном гомеостазе и заболеваниях, в частности IBD. Было показано, что введение флагеллина защищает от радиационно-индуцированного повреждения кишечника [125]. Установлено, что экспрессия TLR5 в IECs регулирует состав и локализацию кишечной микробиоты, а также предотвращает заболевания, связанные с воспалением кишечника. В частности, при отсутствии TLR5 наблюдается изменение кишечной микробиоты, развивается слабое воспаление и подверженность колиту [21]. Согласно имеющимся сведениям, TLR5 может быть использован в целях разработки терапевтической стратегии против IBD. Ранее было установлено, что TLR3 у пациентов с активным IBD значительно подавляется в IECs. Однако позже оказалось, что комбинированные генетические вариации TLR3 и TLR7 значительно повлияли на тяжесть язвенного колита у пациентов с IBD [157]. Агонисты TLR3 и TLR7 стимулировали секрецию интерферона- β (IFN- β) плазмцитоподобными дендритными клетками (pDCs), способствуя защитному иммунитету при воспалительных состояниях. В другом исследовании были представлены сведения об индукции интерферона I типа (IFN α и IFN β) агонистами TLR9, TLR3 и TLR7 и дальнейшем предотвращением экспериментального колита [112]. Местное применение Имиквимода (низкомолекулярного соединения, которое действует как модификатор местного иммунного ответа и проявляет противовирусные и противоопухолевые эффекты) также уменьшало колит путем индукции экспрессии IFN α и IFN β в слизистой оболочке толстой кишки. Однако никаких доказательств системного ответа IFN α и IFN β не наблюдалось. Была продемонстрирована защитная функция TLR9. Оказалось, что экспрессия TLR2, TLR4, TLR8 и TLR9 увеличивается у пациентов с активным UC. В частности, уровни мРНК положительно коррелировали с тяжестью воспаления кишечника и экспрессией TLR9 [114]. Также было установлено, что активация TLR9 предотвращает

развитие воспаления слизистой оболочки и способствует заживлению ран на некоторых моделях колита [151]. В свою очередь, активация сигнального пути TLR9 его агонистом DIMS0150 продемонстрировала улучшения в клинической ремиссии UC с заживлением слизистой оболочки и уменьшением симптомов. Это позволяет предположить, что применение агониста DIMS0150 может быть перспективным с точки зрения терапевтического лечения пациентов с хронической активностью UC [11].

Известно, что регенерирующие белки Reg защищают кишечник от вторжения патогенов. Так, повышенная экспрессия белков Reg у пациентов с IBD может ограничивать проникновение в слизистую оболочку кишечных микроорганизмов. TLRs обладают способностью стимулировать IECs и клетки Панета к продуцированию белков Reg3 β и Reg3 γ , которые специфически нацелены на грамположительные бактерии [153]. Лечение антибиотиками уменьшало общее количество бактерий. Стимуляция TLR после лечения антибиотиками увеличивала активность связывания ДНК NF- κ B и снижала содержание *Klebsiella pneumoniae*. Врожденный иммунитет и сигнальные пути TLRs в генерации IBD имеют важное значение. TLRs и некоторые компоненты сигнального пути являются мишенями и могут применяться в терапии в качестве агонистов и антагонистов. Подавляющее большинство членов семейства TLRs вовлечены в прогрессирование IBD.

Адаптивный иммунитет

Система адаптивного иммунитета — комплекс специализированных клеток и процессов, направленных на устранение болезнетворных микроорганизмов [91]. Важно, что адаптивный и врожденный иммунитет тесно взаимосвязаны и некоторые сигнальные пути происходят под действием факторов врожденного иммунитета и наоборот. Известно, что большинство лимфоцитов активируются в кишечной лимфоидной ткани и рециркулируют в места воспаления. Сообщается о взаимосвязи адаптивного иммунитета с IBD, в частности, о стойкой иммунной активации Т-клеток при IBD [27]. Ранее сообщалось, что дебют CD может быть ассоциирован с чрезмерным ответом клеток Th1 и Th17 на провоспалительные цитокины, такие как IL-12, IL-18 и IL-23, которые продуцируются антигенпрезентирующими клетками и макрофагами [142]. При этом клетки Th1 и Th17 секретируют провоспалительные цитокины IL-17, IFN γ и TNF, которые способствуют воспалению, стимулируя выработку TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 и IL-18 макрофагами, эндотелиальными клетками и моноцитами [102]. Активность эффекторных Т-клеток регулируется регуляторными Т-клетка-

ми (Tregs-клетками), подавляющим подмножеством CD4⁺ Т-клеток, которые играют роль в поддержании иммунного гомеостаза в кишечнике и других тканях и органах. Установлено, что эффекторные Т-клетки слизистой оболочки у пациентов с IBD могут быть устойчивыми или менее чувствительными к подавлению, опосредованному Tregs-клетками. В свою очередь, продукция IL-10 Tregs-клетками может быть необходима для предотвращения воспаления кишечника [163].

Интерлейкин (IL) является эффективным цитокином, участвующим в сигнальном пути TLRs и играющим ключевую роль в патогенезе и прогрессировании IBD. Подтипы семейства IL обладают дихотомическими функциями: от поддержания нормального кишечного гомеостаза до хронического кишечного воспаления [75]. В том числе, подтипы IL имеют важные последствия, касающиеся профилактики и лечения CD и UC. В частности, IL-18 может ингибировать созревание бокаловидных клеток (enterocytus caliciformis, ECs), регулируя транскрипционные механизмы развития этих клеток. Установлено, что дисфункция ECs может способствовать основной патологии IBD [94]. Существуют сведения, указывающие на защитные функции IL в патогенезе IBD. В результате контроля пути TLR7/IL-22 происходит восстановление иммуноопосредованной устойчивости к колонизации против высокоустойчивого к антибиотикам бактериального патогена [3]. Терапевтические средства, которые нарушают передачу сигналов TLR2, могут быть неэффективны для пациентов с UC. В свою очередь, IL-11 может помочь таким пациентам, стимулируя защитные реакции цитокинов [41]. В другом исследовании было установлено, что IL-17 и IL-22, продуцируемые лимфоцитами Th17, активируют защитные пути в IECs [145]. Считается, что TLR-индуцированная активация CD3^{neg}CD127⁺ клеток и продуцирование Th17-связанных цитокинов могут иметь решающее значение для ранней защиты от проникновения патогенов в слизистую оболочку кишки. Однако некоторые IL могут способствовать воспалению и ускорять развитие IBD. В частности, IL-6 увеличивает выработку патогенных цитокинов кишечными внутренними лимфоцитами при хроническом кишечном воспалении. IL-6 способствует активации рецепторов, отрицательных по отношению к рецепторам естественной цитотоксичности толстой кишки, путем увеличения IL-23 и IL-1 α -индуцированной продукции IL-17A и IL-22. На основе этого пути возможна разработка новых стратегий лечения IBD, направленных на внутренние лимфоциты или сигналы цитокинов [107]. IL-12 и IL-23 вырабатываются макрофагами, дендритными клетками и нейтрофилами, являются центральными факторами воспаления кишечника и основными медиаторами воспаления при IBD [110].

При этом IL-23 имеет особую важность. IL-23 передает сигналы через гетеродимерный рецептор, состоящий из IL-23R и IL-12R β 1, и экспрессируется $\alpha\beta$ и $\gamma\delta$ Т-клетками. Установлено, что нацеленное на IL-12 и IL-23 моноклональное анти-p40-антитело, а также несколько специфически нацеленных на IL-23 анти-p19-антител, продемонстрировали эффективность при лечении CD [115]. При этом, было показано, что IL-23 активирует патогенные CD4⁺ лимфоциты, продуцирующие гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор и IFN γ , и может ингибировать Tregs-клетки кишечника [142]. Сигнальный путь IL-10 ингибирует высвобождение нескольких ключевых цитокинов и оказывает противовоспалительное действие в желудочно-кишечном тракте. Важно, что мутации в генах IL-10 и рецепторе IL-10R оказались связаны с IBD с очень ранним началом (VEO-IBD), вызывая повторные приступы диареи с примесью крови, потерю веса, задержку роста и рецидивирующие перианальные проблемы, включая абсцессы, свищи и трещины. Известно, что интегрины α L β 2, α 4 β 1, α 4 β 7 и α E β 7 играют ключевую роль на поверхности лейкоцитов, позволяя им связываться с молекулами клеточной адгезии на поверхности эндотелиальных клеток кишечника. Так, была обнаружена эффективность моноклональных анти- α 4 β 7-интегриновых и анти- α 4-интегриновых антител при лечении CD [34, 35].

TNF- α — провоспалительный цитокин, способствующий острым реакциям и повреждению, является основной целью биологической терапии при CD. Ранее сообщалось о анти-TNF- α терапии, которая может работать частично путем подавления IL-22BP и обеспечить эффективное лечение IBD [103]. Установлено, что макрофаги из периферической крови пациентов с CD ослабляли высвобождение TNF- α . В результате была подтверждена гипотеза о дефектной секреции провоспалительных цитокинов и врожденном иммунодефиците при CD [122].

Дисбиоз микробиоты

Микробиота кишечника человека (human gut microbiota, hGM) состоит из бактерий, вирусов, грибов, простейших и архей, которые в совокупности могут выполнять функционально различную провоспалительную или противовоспалительную роль [108]. Функциональное состояние бактериальной микробиоты при IBD тщательно изучено, за исключением некоторых видов микроорганизмов, значение и роль которых до сих пор окончательно не установлены. Дисбаланс микробиоты характеризуется сниженным биоразнообразием, уменьшением бактерий типа *Firmicutes* и увеличением некоторых бактерий, принадлежащих к *Proteobacteria* [40]. Но, в свою оче-

редь, остается неясным, является ли дисбиоз микробиоты причиной или следствием IBD. Известно, что состав и количество микробиоты кишечника человека изменяются с возрастом. В частности, у детей микробиота кишечника значительно менее разнообразна, чем у взрослых. Микробиом, связанный со слизистой оболочкой прямой кишки, является надежным предиктором IBD. Показано, что развитие IBD тесно связано с общей повышенной распространенностью *Proteobacteria* и общим снижением видового разнообразия микробиоты. Так, в исследовании было показано, что у пациентов с активной формой CD наблюдается значительно меньшее видовое разнообразие кишечных бактерий по сравнению с здоровым контролем [83]. В частности, наблюдается значительное снижение *Firmicutes*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidales* [83], а также *Clostridiales* — бактерий, продуцирующих бутират, что может объяснять уменьшение количества короткоцепочечных жирных кислот в образцах фекалий у пациентов с IBD [40]. Известно, что бутират усиливает барьерную функцию слизистой оболочки, индуцируя выработку муцина и антимикробных пептидов. Позже была установлена связь между IBD и снижением распространенности бутират-продуцирующего *Faecalibacterium prausnitzii* [130]. Ассоциированная с UC *Escherichia coli*, продуцирующая α -гемолизин, способна вызывать быструю потерю целостности плотного соединения в дифференцированных монослоях клеток Caco-2. Предполагается, что высокая экспрессия α -гемолизина может быть механизмом, способствующим дисфункции эпителиального барьера и патофизиологии IBD. Существуют свидетельства роли грибковой микробиоты в патогенезе IBD [130]. Так, *Dectin-1* и *Card9* — IBD-ассоциированные гены, участвуют в распознавании грибковой микробиоты. В частности, при отсутствии этих генов наблюдается распространение грибковой микробиоты и восприимчивость к UC, что может указывать на связь между микромицетами и патогенезом IBD. Интересно, что у пациентов с IBD и у здорового контроля в грибковой микробиоте доминируют аскомицеты и базидиомицеты (*Ascomycota* и *Basidiomycota phyla*), при этом наиболее распространены представители родов *Saccharomyces*, *Debaryomyces*, *Kluyveromyces*, *Penicillium* и *Candida*. Важно, что три первых рода содержатся в продуктах питания и в случае формирования правильной диеты, основанной на регулярном употреблении специфичных для этих родов продуктов питания, возможно оказать влияние на IBD [130].

Показано, что кишечный микробиом с течением времени способен изменять состояние: от дисбиоза до полного выздоровления [44]. Эти результаты могут помочь в разработке терапии для поддержания ремиссии при IBD. Ранее было по-

казано, что антитела против *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) оказались ассоциированы с CD. При этом антибиотики усиливают дисбактериоз, связанный с CD [40]. Установлено, что трансплантация фекальной микробиоты (FMT) может быть использована для устранения дисбиоза кишечника у пациентов с IBD [10]. Однако FMT в лечении IBD менее эффективна, чем в лечении рецидивирующей инфекции *Clostridioides difficile* (CDI) [100]. Был идентифицирован доминирующий видовой состав при CD, в котором выделили виды, увеличивающиеся при CD: *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *Haemophilus parainfluenzae* (Pasteurellaceae), *Veillonella parvula*, *Eikenella corrodens* (Neisseriaceae), и *Gemella moribundum*; а также виды, уменьшающиеся при CD: *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides caccae*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium dentum*, *Blautia hansenii*, *Ruminococcus gnavus*, *Clostridium nexile*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus torques*, *Clostridium bolteae*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia intestinalis* и *Coprococcus comes* [40]. Детекция видового состава микробиома кишечника является ключевым маркером для дальнейшей функциональной характеристики этих организмов и установления их роли в патогенезе IBD.

Важным открытием было установление роли аутофагии в развитии IBD. Аутофагия представляет собой процесс разложения цитоплазматических материалов внутри лизосомы и является врожденным защитным механизмом, который действует как клеточно-автономная система для уничтожения внутриклеточных патогенов [69]. Аутофагия имеет решающее значение для поддержания гомеостаза кишечника, регуляции экологии кишечника, соответствующих иммунных реакций кишечника и антимикробной защиты [69]. Стало известно, что дефектная аутофагия может приводить к нарушению функции кишечного эпителия, дисбиозу кишечника, дефекту антимикробной секреции пептидов клетками Панета, стрессовой реакции эндоплазматического ретикулума и aberrантным иммунным ответам на патогенные бактерии, а также оказывать сильное влияние на IBD, усиливая воспаление кишечника. Аутофагия необходима для внутриклеточной бактериальной обработки, ингибирования продукции провоспалительных цитокинов в IECs и иммунных клетках. Модуляция аутофагии с целью минимизации или предотвращения токсических эффектов, позволит разработать эффективную терапию для лечения IBD [69].

На течение IBD также может влиять беременность. Беременность и IBD имеют схожесть в иммунологических и микробиомных изменениях. Было обнаружено, что уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 и TNF- α) в сыворотке заметно снижаются при зачатии у бе-

ременных с IBD, а разнообразие кишечного микробиома нормализуется во время второго и третьего триместра беременности [144]. У пациентов с UC и CD проявляется специфичный для болезни микробиом до и во время ранних сроков беременности. При беременности наблюдается увеличение рода *Bilophila* у пациентов с CD и UC. Рост *Bilophila* усиливается при воспалительных и патологических состояниях, таких как воспалительные заболевания и аппендицит. *F. prausnitzii* был чрезмерно представлен у пациентов с UC без рецидивов. *F. prausnitzii* обладает противовоспалительными свойствами и может иметь клинический потенциал при IBD [129]. Обилие *Faecalibacterium* связано с уменьшением обилия *Roseburia*. Количество *Oscillospira* снижается, а *Actinomyces* увеличивается при IBD. В результате было установлено, что беременность является безопасной для пациентов с IBD и даже потенциально полезной с иммунологической и микробиологической точки зрения. В свою очередь, микробиом-направленные вмешательства во время беременности не рекомендуются во избежание осложнений с IBD. В другом исследовании, у детей, рожденных женщинами с IBD и у беременных женщин с IBD, наблюдалось более низкое бактериальное разнообразие, и измененный бактериальный состав по сравнению с контрольной группой женщин и детей [140]. В частности, у детей преобладали *Gammaproteobacteria* над *Bifidobacteria*. Также было обнаружено меньшее количество В-клеток памяти и регуляторных Т-клеток в толстой кишке.

Установлено, что грудное вскармливание позволяет предотвратить CD и UC [155]. Это может объясняться улучшением развития иммунитета слизистой оболочки кишечника через взаимодействие с микробиомом. При отсутствии грудного вскармливания наблюдается колонизация *Clostridium difficile* и развитие иммуноопосредованных заболеваний. Отдельно отмечается связь кесарева сечения с развитием CD, но не с UC [57].

ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА И ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Существует риск возникновения и прогрессирования IBD у генетически восприимчивого человека под действием множества факторов окружающей среды [38].

Генетический фактор

Для IBD характерно семейное наследование. Среди монозиготных близнецов частота совпадений выше для CD (50%), чем для UC (15%) [110]. Проводятся генетические исследования, направленные на выявление локусов восприимчивости к CD и UC. Более 50% локусов чувствительности IBD также связаны с другими воспалительными и

аутоиммунными заболеваниями [63]. В частности, в подавляющем большинстве локусы риска CD незначительно увеличивают относительный риск развития воспалений и являются общими для широкого спектра иммуномедицинских заболеваний [33]. Например, вариант *PTPN22 (R620W)* является сильным фактором риска для развития диабета 1 типа и ревматоидного артрита, но при этом *PTPN22 (R620W)* защищает от CD [148]. Локусы, содержащие гены *MST1*, *IL-2*, *CARD9* и *REL*, ассоциированы с UC и с его осложнением — первичным склерозирующим холангитом (PSC), что, в свою очередь, позволяет выявить угрозу PSC для пациентов с UC. Для того, чтобы установить точную биологию заболеваний, важно изучение и понимание функций общих генов. Но при этом нельзя забывать, что генетические варианты CD могут иметь этническую специфичность и функциональные отличия.

Ранее было сделано основополагающее открытие кодирующей вариации в гене рецептора *NOD2 (CARD15)*, который избирательно связан с риском развития CD [52]. Известно, что взаимодействия между *NOD2* и TLRs играют важную роль в защите от бактериальной инфекции [134]. *NOD2* является одним из ключевых генетических факторов, связанных с риском развития CD подвздошной кишки. При дефиците *NOD2* у IECs нарушается способность уничтожать бактерии, что может приводить к нарушенным взаимодействиям между микробиотой подвздошной кишки и иммунными клетками слизистой оболочки. В свою очередь, изучение генетических мутаций в CD является главным инструментом исследования, имеющим перспективу в диагностике, прогнозировании и лечении. Выделяют три наиболее распространенных CD-ассоциированных мутации в *NOD2 (Arg702Trp, Gly908Arg и Leu1007fsinsC)*, которые играют ключевую роль в распознавании и восприятии микробиоты. Также важную роль играют гены *IL23-R* и *ATG16L1*, увеличивающие риск CD и UC [52]. В частности, открытие варианта *Thr300Ala* гена *ATG16L1* вместе с вариантом *3019–3020insC* гена *NOD2* позволило выявить новые механизмы заболевания. Оказалось, что обнаруженные мутации являются CD-специфичными, участвуют в нарушении распознавания бактерий и аутофагии, а также имеют главное значение в патогенезе CD. Ген *IL23-R* также имеет значение в патогенезе CD, участвуя в дифференцировке Th-17 лимфоцитов и приводя к дисрегуляции продукции цитокинов. В свою очередь, *ATG16L1* и *IRGM* являются генами аутофагии, которые были идентифицированы как генетические факторы риска развития CD [69]. *LRRK2* и *MUC19* — еще 2 гена CD, связанных с аутофагией. Дисфункция *LRRK2* приводит к нарушениям в переносе аутофагосом в лизосомы и увеличению апоптоза и окислительного повре-

ждения. Важно отметить, что в японской популяции *TNFSF15* оказался ключевым локусом риска CD и его эффект превышает *NOD2* в других популяциях [73, 92].

На сегодняшний день полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies, GWA study, GWAS) является главным инструментом в поиске и идентификации новых генетических локусов предрасположенности к различным заболеваниям, в том числе — к желудочно-кишечным. Благодаря GWAS возможен анализ генетических факторов риска, изучение молекулярных механизмов заболеваний и выявление новых мишеней для разрабатываемых лекарственных препаратов [19]. Проведение широкомасштабных исследований GWAS на больших выборках позволяют получать данные об обнаруженных локусах в различных этнических группах и в дальнейшем объединять идентифицированные локусы, характерные для общей популяции. В свою очередь, большинство связанных с заболеванием локусов находятся в некодирующих областях генома. Остается неясным, какие гены они регулируют и в каких типах клеток это регулирование происходит. Известно, что генетическая вариация может не проявляться в зависимости от популяции.

Было проведено большое исследование GWAS, направленное на поиск и обнаружение локусов, связанных с IBD среди европейских и неевропейских групп [73]. Анализ ассоциаций позволил выявить 38 локусов чувствительности к IBD: 25 из 38 локусов перекрываются с ранее зарегистрированными для других признаков, включая иммуопосредованные заболевания, 13 ранее не ассоциировались с каким-либо заболеванием или признаком, 27 из 38 новых локусов ассоциированы с CD и с UC, но у семи из них выявлена неоднородность эффекта между двумя заболеваниями. У 11 локусов семь были классифицированы как специфичные для CD и четыре — для неспецифического UC. В результате были отобраны гены-кандидаты в локусах чувствительности IBD: *LY75*, *CD28*, *CCL20*, *NFKBIZ*, *AHR* и *NFATC1*, которые модулируют специфические аспекты ответа Т-клеток; *OSMR*, кодирующий рецептор онкостатина М, компонент рецептора цитокина — при биопсии у пациентов с активным IBD уровни онкостатина М повышаются и увеличивают барьерную функцию кишечного эпителия при воспалении кишечника; *PTK2B*, играющий роль в миграции моноцитов и дегрануляции нейтрофилов. Наличие общих локусов риска IBD среди европейских и неевропейских популяций позволяет предположить, что объединение данных генотипов по этническим группам в дальнейшем даст возможность обнаружить дополнительные локусы, связанные с IBD. В другом исследовании GWAS был обнаружен функциональный вариант *Arg381Gln IL-23R* на хромосоме 1p31, демонстри-

рующий пониженный риск развития CD [97]. Известно, что IL-23 действует вместе с другими цитокинами, в частности, с IL-12 и факторами транскрипции *STAT3*, *JAK2*, и является связанным с восприимчивостью к CD. Изучаются факторы транскрипции, в том числе и *STAT3* — кодирующий ген, который находится внутри IBD-ассоциированного локуса. Установлено, что *STAT3* активируется в IECs при IBD, но при этом специфическая для IECs делеция *Stat3* может оказывать влияние на восстановление эпителия [105]. Другие факторы транскрипции — *HNF4A* и *NKX2-3* участвуют в регенерации эпителия и контролируют пролиферацию клеток крипты, и дифференцировку IECs. UC встречается при специфической для IECs делеции *Hnf4a*, что указывает на возможную взаимосвязь заболевания и гена.

Изучение белков-транспортёров карнитина и органических катионов *SLC22/OCTN* позволило определить вариант *SLC22A4/A5* как ассоциированный с CD [97]. При исследовании человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), который кодирует белки клеточной поверхности, отвечающие за регуляцию иммунной системы, были определены аллели риска (*DRB1*07*) и защиты CD (*DRB*0301*) [149]. Эти аллели важны для определения паттерна фенотипа.

Факторы окружающей среды

Установлено, что множественные факторы окружающей среды связаны с развитием IBD [106].

Гигиена и условия жизни. Низкий уровень гигиены окружающей среды — проживание с сельскохозяйственными и домашними животными, проживание в семье и совместное использование общественных мест (туалет, ванная, кухня, спальня), наличие двух и более братьев и сестер, играет защитную роль при CD [23]. Воздействие этих факторов модифицирует риск иммуноопосредованных заболеваний, в частности IBD. Так, в случае отсутствия в детстве воздействия инфекционных антигенов, будет стимулироваться не доминирующий иммунный ответ Th-1 (TNF- α , IFN- γ , IL-2), а Th-2-опосредованный, который продуцирует IL-4, IL-5, IL-6, IL-13. В свою очередь, возможны другие механизмы воздействия. Например, антигенная конкуренция и влияние на Tregs-клеток. В эндемичных зонах у пациентов с IBD преобладают высокие уровни IL-10 и Tregs-клеток, но низкие уровни провоспалительных цитокинов [77]. Еще один механизм такого воздействия может быть связан с модификацией кишечного микробиома. Известно, что уменьшение видового разнообразия в микробиоме кишечника лежит в основе развития IBD [40]. Урбанизация является важным фактором риска развития IBD. Сообщается, что городская жизнь связана с разви-

тием IBD: в большей степени CD и в меньшей — UC [131]. В частности, такая экологическая детерминанта, как загрязнение воздуха в городах, тесно связано с IBD у детей. В том числе, профессии водителя и работника на заводских производствах в городе являются фактором риска развития IBD [131].

Вредные привычки. Среди вредных привычек курение является модифицируемым фактором риска развития CD. Давно известно, что курение (в том числе пассивное курение) вызывает увеличение риска развития CD в 2 раза [67]. Но при этом длительность воздействия курения или пассивного вдыхания дыма зависит от степени влияния на развитие IBD: в частности, курение в дородовой период и пассивное курение в детском возрасте не вызвали ассоциации с CD или UC [67]. В результате курения, в раннем начале CD может наблюдаться большое количество рецидивов, повышенная необходимость в хирургических вмешательствах и иммуносупрессии. Установлено, что никотин изменяет тонус гладкой мускулатуры, влияет на эндотелиальную функцию посредством производства оксида азота, влияет на целостность слизистой оболочки кишечника и вызывает окислительный стресс. Важно, что курение уменьшает разнообразие кишечного микробиома [119]. В частности, наблюдается увеличение *Proteobacteria* и *Bacteroidetes phyla*, *Clostridium*, *Bacteroides* и *Prevotella*, и уменьшение *Actinobacteria* и *Firmicutes phyla*, *Bifidobacteria* и *Lactococcus*. Курение повышает относительную распространенность *Bacteroidetes* при CD. Разнообразие кишечного микробиома увеличивается после прекращения курения, что выражается в увеличении ключевых представителей типа *Firmicutes* (*Clostridium coccoides*, *Eubacterium rectale* и *Clostridium leptum*) и *Actinobacteria* (*HGC* и *Bifidobacteria*), а также уменьшении *Bacteroidetes* (*Prevotella spp.* и *Bacteroides spp.*) и *Proteobacteria* (β - и γ -подгруппы *Proteobacteria*) [119].

Было установлено, что употребление алкоголя может способствовать развитию IBD. Известно, что употребление алкоголя является разрушительным для барьерной физической и иммунологической функции кишечника, создаваемой IECs и кишечной лимфоидной тканью [132]. Согласно результатам исследований, алкоголь может вызывать симптомы и/или рецидив IBD, однако влияние на патогенез CD и UC в большей степени выражено у взрослых. У пациентов с IBD и у больных алкоголизмом выражен кишечный бактериальный дисбиоз [59]. В свою очередь, дисбиоз позволяет патогенам колонизироваться и размножаться, что повышает риск инфекций. Отдельно сообщается о влиянии на симптомы IBD не самого алкоголя, а отдельных ингредиентов. Так, высокое потребление сульфита — добавки, используемой в алкогольных напитках, было связано с высоким

риском рецидивов и повышенной активностью IBD, а высокое содержание сахара в алкоголе оказалось ассоциировано с распространенностью болей в животе [59].

Употребление наркотиков является одним из самых существенных факторов, осложняющих IBD. Известно, что значительная часть пациентов с IBD, употребляющих наркотики, подходит под критерии лекарственной зависимости. При этом употребление наркотиков среди пациентов с IBD связано с активностью заболевания, ухудшением качества жизни, а также психологической дисфункцией [16]. Согласно статистике, 5–13% пациентов с IBD хронически принимают наркотики в амбулаторных условиях [78]. В том числе, пациенты с IBD обращаются за наркотиками в качестве альтернативы нормальной терапии [60]. При этом наблюдаются симптоматические улучшения после использования марихуаны и каннабиса у пациентов с UC, но не с CD, при котором развивается худший прогноз заболевания [60].

Диета. Установлено, что долгосрочная диета влияет на структуру и активность микроорганизмов в кишечнике. В микробиоме кишечника происходят кратковременные изменения под влиянием макроэлементов, поступающих из пищи. В свою очередь, известно, что диета играет важную роль в патогенезе IBD [136]. В частности, при IBD необходимо соблюдение диеты с достаточным количеством железа, кальция, цинка, фолиевой кислоты, витаминов D и B12 [136]. За последнее время был проведен ряд исследований по изучению эффективности диетических стратегий при IBD: от изучения отдельных пищевых групп до конкретных питательных веществ. Причинно-следственные связи между диетой и IBD не всегда очевидны [61]. Так, эксклюзивное энтеральное питание (EEN), предполагающее использование полноценной жидкой диеты, назначаемой вместо твердых веществ и жидкостей (кроме воды) сроком до 8 нед., имеет преимущества для индукции ремиссии CD (в том числе при сложной CD) и уменьшения воспаления кишечника [4]. EEN модулирует бактериальную флору в просвете кишечника, снижая IBD, а компоненты EEN оказывают прямое противовоспалительное действие на IECs, что приводит к подавлению провоспалительных цитокинов слизистой оболочки. EEN играет роль в разрешении орофациального гранулематоза (Orofacial granulomatosis, OFG) у пациентов с CD в течение 2 дней после начала элементарной диеты [90]. EEN вызывает клиническую и биохимическую ремиссию CD у 85% пациентов и рекомендуется в качестве первоочередной терапии активной CD для детей и подростков. В другом исследовании у 3 из 14 детей с CD наблюдалось полное трансмуральное заживление [43]. EEN имеет отличный профиль безопасности, который значительно выше, чем у кортикостероидов.

В свою очередь, ранее был продемонстрирован эквивалентный ответ EEN на кортикостероиды у детей с активной CD. Обычно при возвращении на нормальную диету, проводится дополнительное EEN для поддержания ремиссии. В подавляющем большинстве случаев необходима поддерживающая медикаментозная терапия детям до или после завершения EEN. Также существует частичное энтеральное питание (Partial enteral nutrition, PEN) с 50% калорий в рационе со свободной диетой, однако согласно результатам исследований, PEN является неэффективным для индукции ремиссии CD. Предполагается, что механизм зависит от исключения свободной диеты [127].

Исключающая диета CD (CDED) — новая полноценная диета в сочетании с PEN, была разработана для уменьшения негативного воздействия компонентов питания на микробиом, кишечный барьер и иммунитет [70, 71]. CDED в сочетании с PEN переносится лучше, чем EEN [71]. CDED заключается в высоком потреблении фруктов и овощей, и низком потреблении красного и обработанного мяса. В результате CDED наблюдаются снижение *Haemophilus*, *Veillonella*, *Anaerostipes*, *Prevotella*, *Roseburia* и увеличение *Oscillibacter*. CDED продемонстрировала устойчивую ремиссию CD и снизила воспаление у детей и взрослых с CD и вторичной потерей ответа на анти-TNF- α терапию [127, 128]. Таким образом, CDED является перспективным диетическим вариантом питания для уменьшения воспаления при CD.

Диета на основе животного или растительного происхождения изменяет структуру микробных сообществ и подавляет межиндивидуальные различия в экспрессии микробных генов [26]. Было показано, что питание продуктами на основе животных увеличивало количество толерантных к желчи микроорганизмов (*Alistipes*, *Bilophila*, *Bacteroides*), в частности *Bilophila wadsworthia*, поддерживающую связь между диетическим жиром, желчными кислотами и нарастанием микробиома, способных вызывать воспалительные заболевания кишечника [28], а также снижало *Firmicutes*, которые метаболизируют полисахариды пищевых растений (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* и *Ruminococcus bromii*). Долгосрочное потребление пищевых волокон, полученных из фруктов, связано с низким риском развития CD [8]. Предполагается, что в основе этого защитного эффекта может лежать метаболизм клетчатки в короткоцепочечные жирные кислоты (SCFA), которые ингибируют транскрипцию провоспалительных медиаторов. В том числе, клетчатка способствует поддержанию целостности эпителиального барьера и уменьшает транслокацию *E. coli*. В свою очередь, высокое потребление полиненасыщенных жирных кислот омега-6 PUFA и низкое потребление омега-3 PUFA, оказалось ассоциировано с повышенным риском развития CD [38].

В результате диета на основе продуктов животного происхождения продемонстрировала большее влияние на микробиоту кишечника, чем растительная диета. В зависимости от диеты, наблюдается разница в ферментации углеводов и белков [88].

Средиземноморская диета (MedDiet) считается одной из самых здоровых в мире моделей питания благодаря сочетанию продуктов, богатых антиоксидантами и противовоспалительными веществами [39]. Было установлено, что MedDiet связана с низким риском поздней CD и играет важную роль в патогенезе IBD [62]. Также эта диета пересекается с CDED по рациону. В свою очередь, сообщается о положительных эффектах модифицированной углеводной диеты (SCD) и низкоферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов (FODMAP) на IBD. SCD и FODMAP являются хорошей дополнительной терапией в периоды обострения CD [24]. Однако еще неизвестны механизмы, лежащие в основе эффективности SCD у детей с CD.

Физическая активность. Достоверно установлено, что физическая активность защищает от последующего CD, но не от UC [150]. К тому же, физическая активность может восстанавливать дефектную аутофагию при CD и снижать уровни провоспалительных процессов [47, 95]. Отмечается связь индекса массы тела (ИМТ) с IBD [30]. Так, ИМТ оказался ниже у пациентов с CD, чем у здорового контроля и пациентов с UC. Важно, что медикаментозная терапия не позволит улучшить ИМТ пациентов с IBD.

Витамины и антибиотики. Витамин D, образующийся в результате эндогенного производства под воздействием солнечного света и поглощенный из рациона, метаболизируется в печени до 25-гидроксивитамина D (25(OH)D). 25(OH)D является основной циркулирующей формой витамина D, а также используется для определения статуса витамина D в клинической практике [87]. Витамин D может влиять на врожденный иммунитет, а также играть иммунологическую роль при CD и UC. Проводятся исследования влияния витамина D на риск развития CD и UC. Так, ранее был продемонстрирован положительный эффект введения витамина D, который уменьшал воспаление при UC, подавляя экспрессию провоспалительных генов, включая TNF. В свою очередь, дефицит витамина D или нокаут его рецептора повышал риск развития UC. При этом среди пациентов с IBD дефицит витамина D встречается чаще, чем у здорового контроля [87]. Дефициту может способствовать несколько факторов: недостаточное воздействие солнечного света, связанное с образом жизни или постоянными симптомами IBD, ограничивающего физическую активность, недостаточное потребление пищи из-за

симптомов IBD, нарушение всасывания и превращения витамина D в его активные продукты, увеличение катаболизма и усиление выведения. В другом исследовании было установлено, что высокие прогнозируемые уровни 25(OH)D в плазме у женщин значительно снижают риск развития CD и несущественно снижают риск развития UC [5]. Позже было продемонстрировано, что низкий уровень 25(OH)D связан с повышенным риском госпитализации и хирургического вмешательства при CD и UC, а нормализация уровня 25(OH)D снижала риск проведения хирургического вмешательства, связанного с CD [7]. На данном этапе исследований можно предположить возможную связь между статусом витамина D и активностью CD и UC. Было показано, что витамин D и куркумин могут вызывать аутофагию [32, 123]. В свою очередь, дефицит витамина D является критическим фактором в патологии IBD, но лечение IECs витамином D может усилить активацию аутофагии.

Сообщается о негативном воздействии антибиотиков в детском возрасте, что может повышать риск развития CD [46, 106]. Нестабильность микробиоты кишечника в раннем детстве может повышать восприимчивость к IBD [124]. Антибиотики показаны в случае перианальных осложнений, таких как абсцессы, однако нет доказательств эффективности антибиотиков в уменьшении воспаления при CD [110]. При этом существуют исследования на азиатских популяциях, в которых сообщается о защитной связи между воздействием антибиотиков и развитием IBD [40]. Кроме того, установлено, что оральные контрацептивы, аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты (NSAIDs) также могут повышать риск CD [84, 98].

Вирусные инфекции. Вследствие нарушения иммуноактивации и чрезмерного ответа цитокинов у пациентов с IBD, вирусные инфекции могут осложнять течение CD и UC. Сообщается, что первичная цитомегаловирусная инфекция (CMV) может вызывать тяжелые заболевания у пациентов с IBD, в особенности получающих иммуносупрессию [111]. Вирус Эпштейна-Барра (EBV), который связан с несколькими злокачественными новообразованиями, также оказался ассоциирован с IBD из-за присутствия вирусных агентов в ткани толстой кишки [12]. Показано, что вирусная репликация EBV и пролиферирующие В-клетки были увеличены у пациентов с IBD. Также сообщается о способности обострять IBD у парвовируса B19 (семейство *Parvoviridae*) и норовирусов (семейство *Calviviridae*). Парвовирус B19 локализуется в слизистой оболочке кишечника и вызывает тяжелые осложнения IBD. В свою очередь, норовирусы, которые являются основной причиной небактериального острого гастроэнтерита, также приводят к обострению

IBD [53]. Следует отметить, что у пациентов с IBD наблюдается повышенная экспрессия входных молекул ACE2 и TMPRSS2 в кишечнике, с которыми связывается коронавирус SARS-CoV-2. Это может свидетельствовать о более тяжелом протекании инфекции у пациентов с IBD и возможным усугублении течения IBD [17]. Кроме того, можно ожидать, что любые вирусные инфекции, в той или иной степени поражающие ткани кишки, могут являться пусковым механизмом для дебюта IBD у индивидуумов, имеющих генетическую предрасположенность и/или риск развития воспалительного заболевания кишечника, ассоциированный с другими факторами.

В последние десятилетия появились данные, свидетельствующие о том, что одним из факторов риска развития IBD является наличие генетических изменений (в частности, однонуклеотидного полиморфизма (Single Nucleotide Polymorphism, SNP)) в генах, ассоциированных с CD и UC. В связи с этим представляет интерес выяснение возможной роли SNP в патогенезе IBD.

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРУКТУРЕ SNP

SNP возникает в результате точечных мутаций и представляет замену одного нуклеотида на другой [118]. Также существует однонуклеотидная вариация (Single Nucleotide Variant, SNV), представляющая собой короткие (≤ 50 п.н.) делеции, вставки и другие небольшие генетические изменения. SNV встречается значительно реже SNP. SNP является наиболее частым геномным вариантом, происходящим в ДНК человека с частотой 1 на 1000 оснований и встречающимся более чем у 1% населения в целом [143].

SNP могут быть в кодирующих и не кодирующих участках. Известно, что в подавляющем большинстве SNP в кодирующих последовательностях не имеют функциональных последствий для генома, а в не кодирующих наоборот — могут влиять на процессы деградации, вырезание нуклеотидов и т.д. SNP подразделяются на синонимичные (sSNP) и не синонимичные (nsSNP): sSNP не вносят изменения в аминокислотную последовательность, а nsSNP — вносят. Также nsSNP являются полезными маркерами для ассоциативных исследований для выявления генетических вариаций, связанных с фенотипическими признаками. Изменения в последовательности происходят в зависимости от вида не синонимичного SNP: сайленс (без изменений в последовательности), нонсенс (образуются стоп-кодоны) и миссенс (изменение в последовательности).

У SNP существует номенклатура. Каждому SNP присваивается уникальный ссылочный номер (rs, RefSNP), который является идентификатором

всех SNP в базах данных, формируя полную карту генетических различий. Каталог RefSNP значительно облегчает проведение широкомасштабных генетических, медицинских, фармакогенетических и эволюционных исследований, позволяет отслеживать молекулярные последствия, находить редкие клинические фенотипы и сообщать о новых результатах исследований. Помимо ссылочного номера указываются вариации SNP — аллели, генотип и частота, отражающие нуклеотид или аминокислоту дикого типа и измененную. На сегодняшний день базы данных (OMIM, dbSNP, SNPedia, Variant Annotation Integrator, Variant Effect Predictor) содержат более полумиллиарда записей SNP.

Определять SNP позволяет анализ гаплотипов. Для детекции SNP используются гибридизационные (молекулярные маяки, SNP микрочипы, динамическая аллель-специфическая гибридизация (Dynamic allele-specific hybridization, DASH)), ферментативные (ПЦР, полиморфизм длин рестрикционных фрагментов (Restriction fragment length polymorphism, RFLP), эндонуклеаза-1 (Flap endonucleases, FEN), гель-электрофорез, удлинение праймеров, TaqMan пробы) и физические методы (масс-спектрометрия, одноцепочечный конформационный полиморфизм (Single Strand Conformation Polymorphism, SSCP), электрофорез по градиенту температур (Temperature gradient gel electrophoresis, TGGE), денатурирующая высокоэффективная жидкостная хроматография (Denaturing high performance liquid chromatography, DHPLC), генотипирование SNPlex, Сюрвейерский нуклеазный анализ (Surveyor nuclease assay)), а также методы секвенирования нового поколения (Next generation sequencing, NGS) [72, 138].

Создание новых маркеров SNP позволяет автоматизировать и повысить эффективность анализа генотипов. Разрабатываются новые методы работы с гаплотипами с целью оптимизации процесса анализа SNP. В частности, проводятся исследования, направленные на создание оптимальных методов сортировки SNP для удаления избыточных и менее информативных SNP, и сохранением набора наиболее полезных генетических гаплотипов SNP [143]. Также была разработана новая технология генотипирования SNP-seq, которая имеет высокую точность при генотипировании генома с высоким SNP и консервативными фланкирующими последовательностями [161]. В дальнейшем эта технология может быть использована для генотипирования SNP человека и животных.

SNP имеет важное практическое и научное значение. SNP выступает маркером в генетических, медицинских, фармакогенетических исследованиях, направленных на изучение этиологии, патофизиологии и патогенеза различных заболе-

ваний, анализ фармакокинетики лекарственных препаратов, создание новых перспективных методов диагностики, эффективной терапии и лечения. Также SNP играет ключевую роль для GWAS: значительно упрощается поиск локусов предрасположенности к заболеваниям в различных этнических группах. Анализ SNP имеет важное значение для судебно-медицинских исследований [56]. Короткие tandemные повторы (short tandem repeat, STR – микросателлит с короткими повторяющимися единицами (2–6 п.н.)) ранее широко использовались при генетической идентификации личности. STR являются высокоинформативными из-за большого количества аллелей, присутствующих даже в генетически однородных популяциях. Однако STR имеют ограничения, в частности, требуемый большой размер ампликона, высокую частоту мутаций и артефактов [65]. В результате решением этих ограничений стало применение SNP для генетической идентификации. SNP по сравнению с STR имеют низкую частоту мутаций, быстрое генотипирование, высокую распространенность в геноме и простое обнаружение с использованием высокопроизводительных технологий [99]. В области судебной медицины разработка новых и мощных технологий играет ключевую роль как в генетической идентификации, так и в скорости расследования. Создаются мощные индивидуальные идентификационные SNP (Individual Identification Single Nucleotide Polymorphism, IISNP) панели для разных групп населения в мире [152]. Эти панели позволяют проводить мультиплексный анализ для однозначной идентификации личности по образцам ДНК и РНК. В последнее время рассматривается разработка глобальной панели IISNP с большим количеством маркеров [159].

Существует ряд исследований, направленных на изучение этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний кишечника, в частности исследований SNP в генах TLRs и поиска ассоциаций с CD. Интерес основан на отсутствии четкого понимания этиологии заболевания и возможности обнаружить ассоциации SNP с CD, а также на установлении механизмов развития патологии.

SNP В ГЕНАХ TLRs, АССОЦИИРОВАННЫЕ С БОЛЕЗНЬЮ КРОНА И ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Известно, что SNP в генах TLRs могут возникнуть из-за различных процессов, включая дупликацию, делецию или мутацию, спровоцированных факторами окружающей среды, патогенными процессами в организме, стрессом и многими другими факторами [146]. В результате полиморфизм, образовавшийся в генах TLRs, может привести к нарушению функционирования некоторых ключевых сигнальных путей и в конечном

итоге повысить риск развития аутоиммунных, онкологических и желудочно-кишечных заболеваний, вследствие существования определенных ассоциаций между ними [1, 31]. SNP в TLRs в основном нарушают способность распознавания патогена и иммунные функции этих рецепторов. Такие SNP были обнаружены во внеклеточном и внутриклеточном домене TLR [13, 133, 154]. Важно, что каждый отдельно взятый SNP может быть ассоциирован сразу с несколькими воспалительными расстройствами [31]. Такая полиморфность может объясняться схожестью этиологии и патогенеза заболеваний. Но у подавляющего большинства обнаруженных SNP в генах TLRs до сих пор не известны функции. Такие SNP могут оставаться нефункционирующими и не причинять вред здоровью человека, либо могут играть решающую роль в защите или восприимчивости к инфекционным заболеваниям. Подобные SNP используются в качестве маркера в исследованиях, направленных на изучение патофизиологии и генетики заболеваний. В дальнейшем на основе полученных сведений станет возможным создание лечебных препаратов на основе генной терапии. Однако существуют SNP, которые могут влиять на рецидив существующих заболеваний или развитие новых. На данный момент, таких SNP идентифицировано больше, чем SNP с положительным эффектом. В свою очередь, SNP с негативным воздействием на здоровье человека позволяют проще проводить дифференцировку носителей таких аллелей от общей популяции, лучше понимать этиологию заболеваний и разрабатывать новые методы лечения.

Обнаружение и изучение SNP в рецепторных структурах желудочно-кишечного тракта остается важным направлением исследований [89]. На сегодняшний день можно говорить о возрастающем интересе к изучению SNP в TLRs, ассоциированных с IBD (табл.1).

Существует ряд выявленных аллелей, наличие которых единично, или в составе комплекса других SNP в генах TLRs, может означать большую предрасположенность и восприимчивость к CD и UC, чем у не носителей этих аллелей. Но также отдельно выделяют аллели, наличие которых может формировать защиту на уровне генов от развития этого заболевания. Так, ранее было установлено, что наличие аллелей *Asp299Gly* (rs4986790) и *Thr399Ile* (rs4986791) в TLR4 обуславливает более высокий риск развития заболеваний кишечника, включая CD [37, 158] (рис. 1).

Позже также было показано, что SNP rs4986790 в TLR4 связан с повышенной восприимчивостью к CD [49]. Однако результаты, полученные в исследовании на корейской популяции, показали, что у пациентов с CD не было обнаружено SNP rs4986790 в TLR4 и, соответственно, такая генетическая вариация может не проявляться в зависимости от популяции, следовательно rs4986790 нельзя назвать полиморфизмом, ас-

Таблица 1. SNP в TLRs и ассоциированные воспалительные заболевания кишечника

Рецептор	Идентификатор и генотип SNP	Заболевание	Ссылка
TLR1	rs5743618 (<i>I602S</i>)	CD	[156]
TLR4	rs4986790 (<i>Asp299Gly</i> (+896 A/G)) rs4986791 (<i>Thr399Ile</i> (1196 C/T))	CD, UC CD, UC	[37], [49], [80], [147], [158] [80], [158]
TLR5	rs5744168 (<i>392^{STOP};R392X</i>) rs2072493 (<i>N592S</i>) rs5744174 (<i>L616F</i>)	CD, UC UC CD	[82] [82] [125]
TLR8	rs2109134 (A/T) rs1548731 (+3121T > C)	CD CD	[117] [117]
TLR9	rs5743836 (–1237C)	CD	[139]
TLR10	rs7658893 (G/A) rs7653908 (C > G)	CD CD	[2] [2]

Примечание. UC – язвенный колит; CD – болезнь Крона.

социированным с CD для общей популяции [158]. В свою очередь, SNP rs4986790 оказался достоверно связан с MAP-положительными пациентами с CD по сравнению с MAP-отрицательными пациентами с CD [147]. Известно, что подвид патогенных микобактерий – *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* (MAP) участвует в патогенезе CD. В результате проведенного исследования предполагается, что CD может приводить к тому, что ряд специфических SNP предрасполагает человека к заболеванию, а последующее заражение одним или несколькими конкретными бактериями будет вызывать начало заболевания. Интересно, что между SNP rs4986790 и rs4986791 в TLR4, и SNP rs2066844 (*R702W*) и rs2066845 (*G908R*) в *NOD2*, обнаружена эпистатическая связь [80]. Эти SNP увеличивают риск развития CD в испанской популяции. У пациентов с SNP в *NOD2* увеличивается восприимчивость к CD и заболеваемость подвздошной кишки, которая в присутствии вариантов SNP в TLR4 усиливает воспаление. Проведение генотипирования при диагностике CD может позволить выявить заболевание на ранней стадии и предупредить серьезные воспаления.

SNP rs5743618 (*I602S*) в гене TLR1 показал ассоциацию с CD, оказывая влияние на функцию и экспрессию рецептора на клеточной поверхности, а также на процессы его транспортировки к клеточной мембране [156] (рис. 1). Предполагается, что нефункциональный генотип *602S/S* в TLR1 связан со сниженным риском *Helicobacter pylori*-индуцированных желудочных заболеваний через уменьшение Th-1 ответа.

Роль TLR5 в воспалении кишечника и гомеостазе остается неясной. В свою очередь, SNP rs5744168 (*392^{STOP}(R392X)*) в TLR5 может защищать лиц еврейской национальности от CD (рис. 1). Это относительно распространенный полиморфизм с частотой аллеля 5%. Для rs5744168 характерен стоп-кодон, делающий TLR5 неактивным. Одна-

ко частота rs5744168 значительно ниже у пациентов с CD. SNP rs5744168 и rs2072493 (*N592S*) в TLR5 оказались связаны с UC в американских и индийских популяциях [82]. Уровень цитокинов оказался значительно модулирован у пациентов с разными генотипами SNP rs5744168 и rs2072493. У SNP rs5744174 (*L616F*) в TLR5 была обнаружена слабая связь с развитием CD у детей [125]. SNP rs5744174 оказался связан с повышенной экспрессией хемокина CCL20 в ответ на флагеллин, но при этом различий в экспрессии IL-8 или активации NF-κB не наблюдалось. В целом, большая функциональная активность rs5744174 является фактором риска развития CD у детей.

В свою очередь, SNP rs2109134 (A/T) и rs1548731 (+3121T>C) в TLR8 в блоке гаплотипа 1 (H1) оказались достоверно ассоциированы с CD у женщин [117] (рис. 1). Частота H1 составляла 72% в контроле, 59% с CD, 59% с UC и 59% в IBD, что может свидетельствовать о защитном эффекте SNP. Таким образом, TLR8 является геном восприимчивости к IBD, связанным с X-хромосомой.

Ранее было установлено, что TLR9 может играть роль при заболеваниях с врожденными иммунными реакциями, таких как астма (рис. 1). Также сообщается о роли SNP в генах TLR9 в развитии IBD. В частности, аллель –1237C в TLR9 значительно чаще обнаруживается у пациентов с CD, что может свидетельствовать о корреляции наличия этого SNP с высокой предрасположенностью к развитию заболевания [139].

Генетическая изменчивость в TLR10 играет роль в межиндивидуальных различиях в восприимчивости к CD и клиническом исходе. Была обнаружена восприимчивость к CD при наличии SNP rs7658893 и rs7653908 в TLR10 в популяции Новой Зеландии [2] (рис. 1). При этом такой эффект TLR10 оказался независимым от *NOD2*, что предполагает разные пути передачи сигналов для обоих генов.

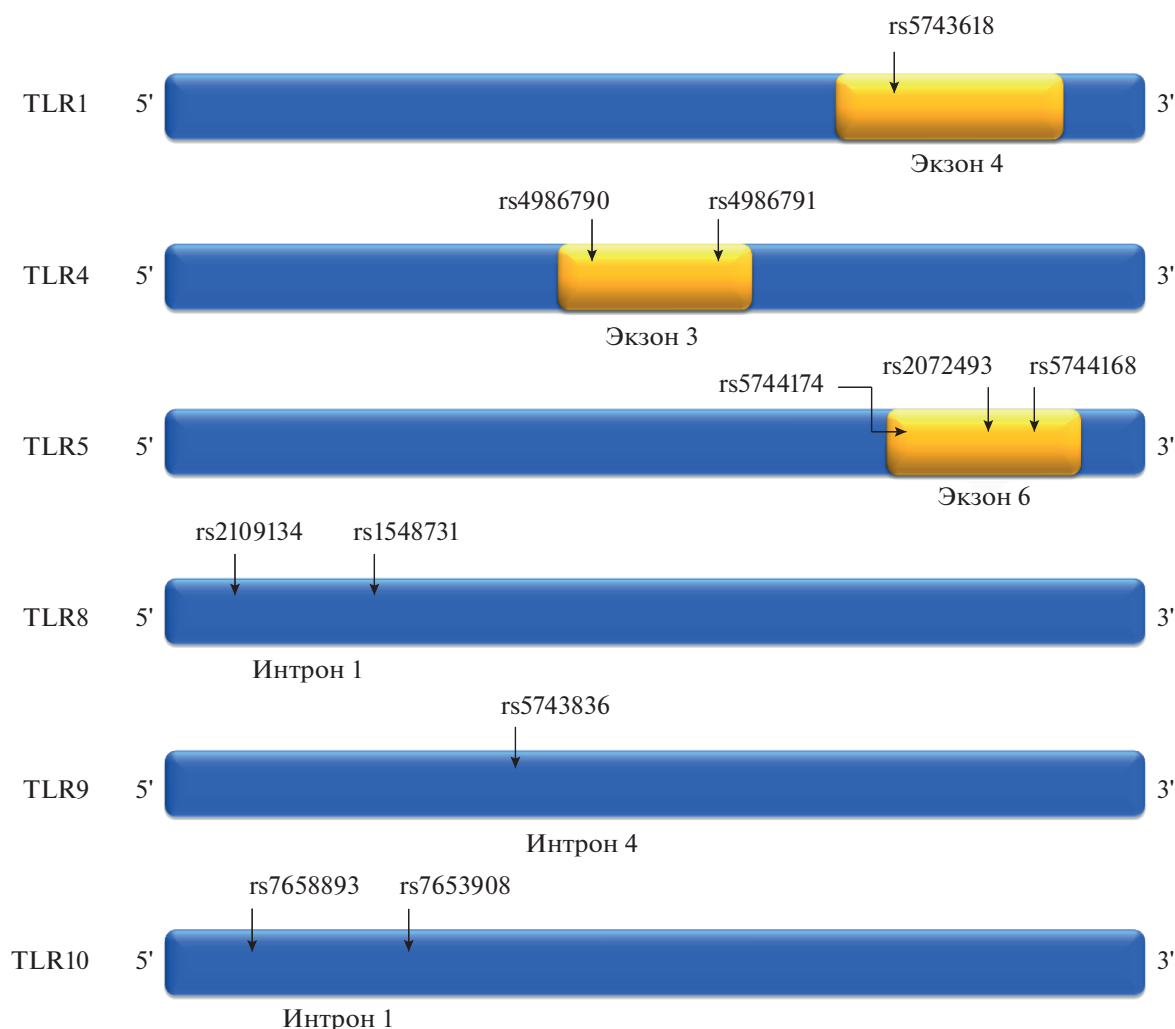


Рис. 1. Схематичное изображение расположения разных SNP в генах TLR1, TLR 4, TLR 5, TLR 8, TLR 9, TLR10. Желтые блоки — экзоны (не в масштабе) в генах TLRs, синяя область — интроны. Стрелки показывают расположение однонуклеотидного полиморфизма TLRs.

SNP в других генах

Следует отдельно отметить функциональное значение SNP rs11209026 (*1142G>A;R381Q*) в кодирующей последовательности рецептора интерлейкина-23 (IL-23R) [116]. Оказалось, что rs11209026 обеспечивает защиту от CD и UC, а также от аутоиммунных реакций, приводя к снижению первичных функциональных ответов CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток. SNP rs11209026 является одним из наиболее значительных SNP при аутоиммунных патологиях.

SNP в *NOD2* (*CARD15*) представляет особый интерес. Известно, что SNP в *NOD2* включают мутацию сдвига рамки (*L1007fsinsC*), которая приводит к усеченному белку *NOD2* и двум аминокислотным заменам (*R702W* и *G908R*), которые тесно связаны с началом развития CD [134]. SNP в *NOD2* расположены в богатом лейцином повто-

ряющемся домене, который является микро-ассоциированной областью распознавания молекулярных паттернов и имеет молекулярную структуру, сходную с богатыми лейцином повторяющимися доменами TLRs [134]. Полученные данные могут указывать на существование общих сигнальных путей разных рецепторов и генов, оказывающих влияние на развитие IBD.

Ранее сообщалось, что нарушения секреторной активности клеток Панета, специализированных IECs и присутствующих в основании кишечных крипт в тонкой кишке, могут приводить к развитию CD. Важно, что указанные нарушения могут возникать вследствие наличия SNP в генах *NOD2*, *ATG16L1*, *IRGM* и *LRRK2* [137, 162]. SNP в *ATG16L1* (*Thr300Ala*) в IECs показал значительную связь с CD независимо от статуса *NOD2* или IL-23R [79]. При этом ингибитор *NF-κB*-киназы-α (*IKKα*) фосфорилирует *ATG16L1* и



Рис. 2. Возможные механизмы взаимодействия между TLRs, SNP и IBD.

предотвращает его деградацию, при отсутствии которой фермент IRE1 α накапливает и передает патологический белковый ответ (UPR) [29]. Гиперактивация IRE1 α , в свою очередь, может спровоцировать спонтанный илеит, определяющий ключевые особенности CD [141].

В свою очередь, SNP в генах аутофагии *ATG16L1* и *IRGM* были идентифицированы как генетические факторы риска развития CD. В частности, SNP в гене *ATG16L1* (*Thr300Ala*) был идентифицирован как аллель риска CD, выраженный в аутофагической активности при ксенофагии. SNP *IRGM* (*313C>T*) представляет аллель, связанный с CD, который приводит к потере свя-

зывания микроРНК-196. Кроме того, микроРНК-196 сверхэкспрессируется в воспаленном эпителии пациентов с CD и подавляет защитный вариант *IRGM* [14]. Кроме того, *IRGM* играет главную роль в формировании и активации комплекса инициации аутофагии, включая *ULK1* и *BECN1*, и соединяется с *NOD2* и *ATG16L1*, что имеет важное значение для антимикробных и противовоспалительных функций аутофагии [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ исследований факторов риска и генетических предпосылок развития IBD

позволил выявить некоторые функциональные последствия в генах TLRs и других генах (рис. 2). В частности, была рассмотрена роль ассоциаций SNP в генах TLRs и других генах в развитии, патогенезе и генетике CD и UC. Однако существующих исследований в области SNP генов TLRs недостаточно для однозначного понимания взаимосвязи между генетической изменчивостью и IBD, так как большинство проанализированных исследований были проведены на небольших выборках, принадлежащих к одной этнической группе. Поэтому нельзя утверждать, что результаты являются надежными и применимыми для IBD в общей популяции.

Тем не менее, согласно исследованиям, можно говорить о существующей тенденции к корреляции между SNP в генах TLRs и CD, и UC. В частности, эта корреляция основана на обнаруженных локусах риска CD и UC, которые могут увеличивать или снижать относительный риск развития воспалений. Установлено, что SNP в генах TLRs может проявляться в виде измененной клеточной продукции цитокинов и хемокинов, а связь между SNP в генах TLRs и IBD может быть опосредована явлением перекрестной иммунореактивности (перекрестной специфичности) с экзогенными антигенами.

Важно, что локусы SNP могут являться общими для широкого спектра иммуномедицинских заболеваний, что может вызывать определенные проблемы в идентификации, классификации, диагностике и терапии IBD. Такая полиморфность может объясняться схожестью этиологии и патогенеза заболеваний. Но у подавляющего большинства обнаруженных SNP в генах TLRs до сих пор не известны функции.

Изучение механизмов и патофизиологии является основой для понимания путей становления и развития IBD, формирования методов эффективной терапии. На сегодняшний день нет четкого понимания этиологии и патогенеза CD и UC. Однако известно, что воспаление при CD включает нарушение кишечной барьерной функции, нарушения в регуляции врожденных и адаптивных иммунных реакций, и кишечной микробиоты, а UC характеризуется постоянным поражением только толстой кишки и воспаление носит поверхностный характер. При этом, наличие факторов риска (недостаточная физическая активность, неполноценная диета, перенесенные вирусные или бактериальные инфекции, вредные привычки, условия жизни, прием антибиотиков и витамина D) у индивидуума, имеющего генетическую предрасположенность, в том числе ассоциированную с SNP в генах TLRs, может послужить пусковым механизмом для дебюта заболевания.

Проведение дальнейших исследований позволит получить новые сведения о роли SNP в генах TLRs в этиологии и патогенезе CD и UC. В свою очередь, использование SNP в качестве маркера в эпидемиологических и генетических исследова-

ниях позволит создать эффективные методы генной терапии IBD.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дворникова К.А., Быстрова Е.Ю., Платонова О.Н., Ноздрачев А.Д. Полиморфизм генов Toll-подобных рецепторов и ассоциированные с ним заболевания // Молекулярная медицина. 2019. Т. 17. № 6. С. 5–12.
2. Abad C., González-Escribano M.F., Diaz-Gallo L.M. et al. Association of Toll-like receptor 10 and susceptibility to Crohn's disease independent of NOD2 // Genes Immun. 2011. V. 12. P. 635–642.
3. Abt M.C., Buffie C.G., Sušac B. et al. TLR-7 activation enhances IL-22-mediated colonization resistance against vancomycin-resistant enterococcus // Science Translational Medicine. 2016. V. 8. № 327. P. 1–12.
4. Adamji M., Day A.S. An overview of the role of exclusive enteral nutrition for complicated Crohn's disease // In-test Res. 2019. V. 17. № 2. P. 171–176.
5. Ananthakrishnan A. N., Khalili H., Higuchi L.M. et al. Higher Predicted Vitamin D Status Is Associated With Reduced Risk of Crohn's Disease // Gastroenterology. 2012. V. 142. № 3. P. 482–489.
6. Ananthakrishnan A.N., Bernstein C.N., Iliopoulos D. et al. Environmental triggers in IBD: a review of progress and evidence // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2018. V. 15. № 1. P. 39–49.
7. Ananthakrishnan A.N., Cagan A., Gainer V.S. et al. Normalization of plasma 25-hydroxy vitamin D is associated with reduced risk of surgery in Crohn's disease // Inflamm. Bowel Dis. 2013. V. 19. № 9. P. 1921–1927.
8. Ananthakrishnan A.N., Khalili H., Konijeti G.G. et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis // Gastroenterology. 2013. V. 145. № 5. P. 970–977.
9. Annese V.A. Review of Extraintestinal Manifestations and Complications of Inflammatory Bowel Disease // Saudi J. Med. Med. Sci. 2019 V. 7. № 2. P. 66–73.
10. Antushevich H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy // Clinica Chimica Acta. 2020. V. 503. P. 90–98.
11. Atreya R., Bloom S., Scaldaferrri F. et al. Clinical Effects of a Topically Applied Toll-like Receptor 9 Agonist in Active Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis // J. Crohn's and Colitis. 2016. V. 10. № 11. P. 1294–1302.
12. Bedri S., Sultan A.A., Alkhalaf M. et al. Epstein-Barr virus (EBV) status in colorectal cancer: a mini review // Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2018. V. 15. № 3. P. 603–610.
13. Bharti D., Kumar A., Mahla R.S. et al. The role of TLR9 polymorphism in susceptibility to pulmonary tuberculosis // Immunogenetics. 2014. V. 66. P. 675–681.
14. Brest P., Lapaquette P., Souidi M. et al. A synonymous variant in IRGM alters a binding site for miR-196 and causes deregulation of IRGM-dependent xenophagy in Crohn's disease // Nature Genetics. 2011. V. 43. № 3. P. 242–245.
15. Bruce A., Black M., Bhattacharya S. Mode of delivery and risk of inflammatory bowel disease in the offspring: systematic review and meta-analysis of observational studies // Inflamm. Bowel Dis. 2014. V. 20. P. 1217–1226.

16. Buckley J.P., Cook S.F., Allen J.K., Kappelman M.D. Prevalence of Chronic Narcotic Use Among Children With Inflammatory Bowel Disease // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2015. V. 13. № 2. P. 310–315.
17. Burgueño J.F., Reich A., Hazime H. et al. Expression of SARS-CoV-2 Entry Molecules ACE2 and TMPRSS2 in the Gut of Patients With IBD // *Inflam. Bowel Diseases*. 2020. V. 26. № 6. P. 797–808.
18. Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans // *Gut*. 2019. V. 68. P. 1516–1526.
19. Cano-Gamez E., Trynka G. From GWAS to Function: Using Functional Genomics to Identify the Mechanisms Underlying Complex Diseases // *Frontiers in Genetics*. 2020. V. 11. № 424. P. 1–21.
20. Catalan-Serra I., Sandvik A.K., Bruland T. et al. T cells in Crohn's disease: a new player in the disease pathogenesis? // *J. Crohns Colitis*. 2017. V. 11. P. 1135–1145.
21. Chassaing B., Ley R.E., Gewirtz A.T. Intestinal Epithelial Cell Toll-like Receptor 5 Regulates the Intestinal Microbiota to Prevent Low-Grade Inflammation and Metabolic Syndrome in Mice // *Gastroenterology*. 2014. V. 147. № 6. P. 1363–1377.
22. Chauhan S., Mandell M.A., Deretic V. IRGM Governs the Core Autophagy Machinery to Conduct Antimicrobial Defense // *Molecular Cell*. 2015. V. 58. № 3. P. 507–521.
23. Cholakpranee A., Ananthakrishnan A.N. Environmental hygiene and risk of inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis // *Inflamm. Bowel Dis*. 2016. V. 22. P. 2191–2199.
24. Cohen S.A., Gold B.D., Oliva S. et al. Clinical and Mucosal Improvement With Specific Carbohydrate Diet in Pediatric Crohn Disease // *J. Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2014. V. 59. № 4. P. 516–521.
25. Costello S.P., Soo W., Bryant R.V. et al. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2017. V. 46. № 3. P. 213–224.
26. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature*. 2013. V. 505. № 7484. P. 559–563.
27. de Souza H.S.P., Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2016. V. 13. P. 13–27.
28. Devkota S., Wang Y., Musch M.W. et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *Il10*^{-/-} mice // *Nature*. 2012. V. 487. № 7405. P. 104–108.
29. Diamanti M.A., Gupta J., Bennecke M. et al. IKKα controls ATG16L1 degradation to prevent ER stress during inflammation // *J. Exp. Med*. 2017. V. 214. P. 423–437.
30. Dong J., Chen Y., Tang Y. et al. Body mass index is associated with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 12. e0144872.
31. Dvornikova, K.A., Bystrova, E.Y., Platonova, O.N., Churilov, L.P. Polymorphism of toll-like receptor genes and autoimmune endocrine diseases // *Autoimmunity Reviews*. 2020. V. 19. № 4. P. 1–14.
32. El-Khider F., McDonald C. Links of Autophagy Dysfunction to Inflammatory Bowel Disease Onset // *Digestive Diseases*. 2016. V. 34. № 1–2. P. 27–34.
33. Ellinghaus D., Jostins L., Spain S.L. et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci // *Nat. Genet*. 2016. V. 48. P. 510–518.
34. Feagan B.G., Sandborn W.J., D'Haens G. et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study // *Lancet*. 2017. V. 389. P. 1699–1709.
35. Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C. et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease // *New England J. Medicine*. 2016. V. 375. № 20. P. 1946–1960.
36. Fiorino G., Bonifacio C., Peyrin-Biroulet L., Danese S. Preventing collateral damage in Crohn's disease: the Lémann index // *J. Crohns Colitis*. 2016. V. 10. P. 495–500.
37. Franchimont D., Vermeire S., Housni E.H. et al. Deficient host–bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis // *Gut*. 2004. V. 53. P. 987–992.
38. Gajendran M., Loganathan P., Catinella A.P., Hashash, J.G. A comprehensive review and update on Crohn's disease // *Disease-a-Month*. 2018. V. 64. № 2. P. 20–57.
39. Galbete C., Schwingshackl L., Schwedhelm C. et al. Evaluating Mediterranean diet and risk of chronic disease in cohort studies: an umbrella review of meta-analyses // *European Journal of Epidemiology*. 2018. V. 33. № 10. P. 909–931.
40. Gevers D., Kugathasan S., Denson L.A. et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease // *Cell Host Microbe*. 2014. V. 15. № 3. P. 382–392.
41. Gibson D.L., Montero M., Ropeleski M.J. et al. Interleukin-11 Reduces TLR4-Induced Colitis in TLR2-Deficient Mice and Restores Intestinal STAT3 Signaling // *Gastroenterology*. 2010. V. 139. № 4. P. 1277–1288.
42. Gopalakrishnan S., Durai M., Kitchens K. et al. Larazotide acetate regulates epithelial tight junctions in vitro and in vivo // *Peptides*. 2012. V. 35. № 1. P. 86–94.
43. Grover Z., Muir R., Lewindon P. Exclusive enteral nutrition induces early clinical, mucosal and transmural remission in paediatric Crohn's disease // *Journal of Gastroenterology*. 2013. V. 49. № 4. P. 638–645.
44. Halfvarson J., Brislawn C.J., Lamendella R. et al. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease // *Nature Microbiology*. 2017. V. 2. № 5. P. 1–15.
45. Harbord M., Annesse V., Vavricka S.R., Allez M. et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease // *J. Crohn's and Colitis*. 2015. V. 10. № 3. P. 239–254.
46. Hashash J.G., Chintamaneni P., Ramos Rivers C.M. et al. Patterns of antibiotic exposure and clinical disease activity in inflammatory bowel disease: a 4-year prospective study // *Inflamm. Bowel Dis*. 2015. V. 21. № 11. P. 2576–2582.
47. He C., Bassik M.C., Moresi V. et al. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glu-

- cose homeostasis // *Nature*. 2012. V. 481. № 7382. P. 511–515.
48. He Y., Zhu Z., Chen Y. et al. Development and Validation of a Novel Diagnostic Nomogram to Differentiate Between Intestinal Tuberculosis and Crohn's Disease // *The American Journal of Gastroenterology*. 2019. V. 114. № 3. P. 490–499.
 49. Hold G.L., Smith M.G., McColl K.E., El-Omar E.M. A functional Toll-like receptor 4 polymorphism increases the risk of H. pylori-induced pre-malignant changes in the stomach // *Gastroenterology*. 2003. V. 124. P. 18–25.
 50. Hollander D. Intestinal permeability barrier in Crohn's disease: the difficulty in shifting the paradigm // *Dig Dis Sci*. 2013. V. 58. № 7. P. 1827–9.
 51. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions Between the Microbiota and the Immune System // *Science*. 2012. V. 336. № 6086. P. 1268–1273.
 52. Huang H., Fang M., Jostins L. et al. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution // *Nature*. 2017. V. 547. P. 173–178.
 53. Hubbard V.M., Cadwell K. Viruses, Autophagy Genes, and Crohn's Disease // *Viruses*. 2011. V. 3. № 7. P. 1281–1311.
 54. Jostins L. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease // 2012. V. 491 P. 119–124.
 55. Kamdar K., Khakpour S., Chen J. et al. Genetic and Metabolic Signals during Acute Enteric Bacterial Infection Alter the Microbiota and Drive Progression to Chronic Inflammatory Disease // *Cell Host & Microbe*. 2016. V. 19. № 1. P. 21–31.
 56. Kayser M., de Knijff P. Improving human forensics through advances in genetics, genomics and molecular biology // *Nature Reviews Genetics*. 2011. V. 12. № 3. P. 179–192.
 57. Keag O.E., Norman J.E., Stock S.J. Long-term risks and benefits associated with cesarean delivery for mother, baby, and subsequent pregnancies: systematic review and meta-analysis // *PLoS Med*. 2018. V. 15. № 1. e1002494.
 58. Kedia S., Das P., Madhusudhan K. S. et al. Differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis // *World Journal of Gastroenterology*. 2019. V. 25. № 4. P. 418–432.
 59. Keefer L., Taft T. A systematic review of disease-related stigmatization in patients living with inflammatory bowel disease // *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2016. V. 49. P. 49–58.
 60. Kerlin A.M., Long M., Kappelman M. et al. Profiles of Patients Who Use Marijuana for Inflammatory Bowel Disease // *Digestive Diseases and Sciences*. 2018. V. 63. № 6. P. 1600–1604.
 61. Khalili H., Chan S.S.M., Lochhead P. et al. The role of diet in the aetiopathogenesis of inflammatory bowel disease // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2018. V. 15. P. 525–35.
 62. Khalili H., Håkansson N., Chan S.S. et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with a lower risk of later-onset Crohn's disease: results from two large prospective cohort studies // *Gut*. 2020. V. 0. P. 1–8.
 63. Khor B., Gardet A., Xavier R.J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease // *Nature*. 2011. V. 474. № 7351. P. 307–317.
 64. Kim C.H., Shanahan F. The Gastrointestinal Immune System* // *Comprehensive Toxicology*. 2010. V. 10. P. 39–52.
 65. Kim S.M., Yoo S.Y., Nam S.H. et al. Identification of Korean-specific SNP markers from whole-exome sequencing data // *Int. J. Legal Med*. 2016. V. 130. № 3. P. 669–77.
 66. Klenske E., Bojarski C., Waldner M., Rath T. et al. Targeting mucosal healing in Crohn's disease: what the clinician needs to know // *Ther Adv. Gastroenterol*. 2019. V. 12. P. 1–11.
 67. Kondo K., Ohfuji S., Watanabe K. et al. The association between environmental factors and the development of Crohn's disease with focusing on passive smoking: A multicenter case-control study in Japan // *PLoS One*. 2019. V. 14. № 6. e0216429.
 68. Korolkova O.Y., Myers J.N., Pellom S.T., Wang L., M'koma A.E. Characterization of Serum Cytokine Profile in Predominantly Colonic Inflammatory Bowel Disease to Delineate Ulcerative and Crohn's Colitides // *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*. 2015. V. 8. P. 29–44.
 69. Larabi A., Barnich N., Nguyen H.T.T. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD // *Autophagy*. 2019. V. 16. № 1. P. 38–51.
 70. Levine A., Sigall Boneh R., Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases // *Gut*. 2018. V. 67. P. 1726–1738.
 71. Levine A., Wine E. Effects of enteral nutrition on Crohn's disease: clues to the impact of diet on disease pathogenesis // *Inflamm. Bowel Dis*. 2013. V. 19. P. 1322–1329.
 72. Liao P.Y., Lee K.H. From SNPs to functional polymorphism: The insight into biotechnology applications // *Biochemical Engineering J*. 2010. V. 49. № 2. P. 149–158.
 73. Liu J.Z., van Sommeren S., Huang H. et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations // *Nat. Genet*. 2015. V. 47 № 9. P. 979–986.
 74. Long A.G., Lundsmith E.T., Hamilton K.E. Inflammation and Colorectal Cancer // *Current Colorectal Cancer Reports*. 2017. V. 13 № 4. P. 341–351.
 75. Lopetuso L.R., Chowdhry S., Pizarro T.T. Opposing Functions of Classic and Novel IL-1 Family Members in Gut Health and Disease // *Frontiers in Immunology*. 2013. V. 4. № 181. P. 1–21.
 76. Lu Y., Li X., Liu S. et al. Toll-like Receptors and Inflammatory Bowel Disease // *Frontiers in Immunology*. 2018. V. 9. № 72. P. 1–9.
 77. Maizels R.M., McSorley H.J., Smyth D.J. Helminths in the hygiene hypothesis: sooner or later? // *Clinical & Experimental Immunology*. 2014. V. 177. № 1. P. 38–46.
 78. Mantzouranis G., Faflora E., Saridi M. et al. Alcohol and narcotics use in inflammatory bowel disease // *Ann. Gastroenterol*. 2018. V. 31. № 6. P. 649–658.
 79. Márquez A., Núñez C., Martínez A. et al. Role of ATG16L1 Thr300Ala polymorphism in inflammatory bowel disease: A Study in the Spanish population and a meta-analysis // *Inflamm. Bowel Diseases*. 2009. V. 15. № 11. P. 1697–1704.
 80. Martínez-Chamorro A., Moreno A., Gómez-García M. et al. Epistatic interaction between TLR4 and NOD2

- in patients with Crohn's Disease: relation with risk and phenotype in a Spanish cohort // *Immunobiology*. 2016. V. 221. № 9. P. 927–933.
81. McKernan D.P., Finn D.P. An apPEAling new therapeutic for ulcerative colitis? // *Gut*. 2013. V. 63. № 8. P. 1207–1208.
 82. Meena N.K., Ahuja V., Meena K., Paul J. Association of TLR5 Gene Polymorphisms in Ulcerative Colitis Patients of North India and Their Role in Cytokine Homeostasis // *PloS One*. 2015. V. 10. № 3. e0120697.
 83. Mirsepassi-Lauridsen H.C., Vrankx K., Engberg J. et al. Disease-Specific Enteric Microbiome Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease // *Frontiers in Medicine*. 2018. V. 5. № 304. P. 1–8.
 84. Moninuola O.O., Milligan W., Lochhead P., Khalili, H. Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018. V. 47. P. 1428–1439.
 85. Morgan M.E., Koelink P.J., Zheng B. et al. Toll-like receptor 6 stimulation promotes T-helper 1 and 17 responses in gastrointestinal-associated lymphoid tissue and modulates murine experimental colitis // *Mucosal Immunology*. 2014. V. 7. № 5. P. 1266–1277.
 86. Morgan X.C., Tickle T.L., Sokol H. et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment // *Genome Biology*. 2012. V. 13. № 9. P. 1–18.
 87. Mouli V.P., Ananthakrishnan A.N. Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases // *Aliment Pharmacol Ther.* 2014. V. 39. № 2. P. 125–136.
 88. Muegge B.D., Kuczynski J., Knights D. et al. Diet Drives Convergence in Gut Microbiome Functions Across Mammalian Phylogeny and Within Humans // *Science*. 2011. V. 332. № 6032. P. 970–974.
 89. Mukherjee S., Huda S., Sinha Babu S.P. Toll-like receptor polymorphism in host immune response to infectious diseases: A review // *Scandinavian Journal of Immunology*. 2019. V. 90. № 1. e12771.
 90. Mutalib M., Bezanti K., Elawad M., Kiparissi F. The role of exclusive enteral nutrition in the management of orofacial granulomatosis in children // *World Journal of Pediatrics*. 2016. V. 12. № 4. P. 421–424.
 91. Natoli G., Ostuni R. Adaptation and memory in immune responses // *Nature Immunology*. 2019. V. 20. № 7. P. 783–792.
 92. Ng S.C., Leung W.K., Shi H.Y. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease from 1981 to 2014: results from a territory-wide population-based registry in Hong Kong // *Inflamm. Bowel Dis*. 2016. V. 22. P. 1954–1960.
 93. Ng S.C., Shi H.Y., Hamidi N., Underwood F.E. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies // *Lancet*. 2018. V. 390. № 10114. P. 2769–2778.
 94. Nowarski R., Jackson R., Gagliani N. et al. Epithelial IL-18 Equilibrium Controls Barrier Function in Colitis // *Cell*. 2015. V. 163. № 6. P. 1444–1456.
 95. Nys K., Agostinis P., Vermeire S. Autophagy: a new target or an old strategy for the treatment of Crohn's disease? // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. V. 10. P. 395–401.
 96. Odenwald M.A., Turner J.R. The intestinal epithelial barrier: a therapeutic target? // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. V. 14. P. 9–21.
 97. Okazaki T., Wang M.H., Rawsthorne P. et al. Contributions of IBD5, IL23R, ATG16L1, and NOD2 to Crohn's disease risk in a population-based case-control study: evidence of gene-gene interactions // *Inflamm Bowel Dis*. 2008. V. 14. № 11. P. 1528–41.
 98. Ortizo R., Lee S.Y., Nguyen E.T. et al. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. V. 29. P. 1064–1070.
 99. Pakstis A.J., Speed W.C., Fang R. et al. SNPs for a universal individual identification panel // *Hum. Genet.* 2010. V. 127. № 3. P. 315–24.
 100. Paramsothy S., Paramsothy R., Rubin D.T. et al. Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis // *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017. V. 11. № 10. P. 1180–1199.
 101. Park S.H., Kim Y.J., Rhee K.H. et al. A 30-year trend analysis in the epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district of Seoul, Korea in 1986–2015 // *J. Crohns Colitis*. 2019. V. 13. P. 1410–1417.
 102. Pazmandi J., Kalinichenko A., Ardy R.C., Boztug, K. Early-onset inflammatory bowel disease as a model disease to identify key regulators of immune homeostasis mechanisms // *Immunol.* 2019. V. 287. P. 162–185.
 103. Pelczar P., Witkowski M., Perez L.G. et al. A pathogenic role for T cell-derived IL-22BP in inflammatory bowel disease // *Science*. 2016. V. 354. № 6310. P. 358–362.
 104. Peterson L.W., Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis // *Nat. Rev. Immunol.* 2014. V. 14. P. 141–153.
 105. Pickert G., Neufert C., Leppkes M. et al. STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing // *The J. Experimental Medicine*. 2009. V. 206. № 7. P. 1465–1472.
 106. Piovani D., Danese S., Peyrin-Biroulet L. et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses // *Gastroenterology*. 2019. V. 157. P. 647–659.
 107. Powell N., Lo J.W., Biancheri P. et al. Interleukin 6 Increases Production of Cytokines by Colonic Innate Lymphoid Cells in Mice and Patients With Chronic Intestinal Inflammation // *Gastroenterology*. 2015. V. 149. № 2. P. 456–467.
 108. Quraishi M.N., Shaheen W., Oo Y.H., Iqbal T.H. Immunological mechanisms underpinning faecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease // *Clinical & Experimental Immunology*. 2019. V. 199. P. 24–38.
 109. Regner E.H., Ohri N., Stahly A. et al. Functional intraepithelial lymphocyte changes in inflammatory bowel disease and spondyloarthritis have disease specific correlations with intestinal microbiota // *Arthritis Res. Ther.* 2018. V. 20. № 149. P. 1–13.
 110. Roda G., Chien Ng S., Kotze P.G. et al. Crohn's disease // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2020. V. 6. № 22. P. 1–19.
 111. Rowan C., Judge C., Cannon M.D. et al. Severe Symptomatic Primary CMV Infection in Inflammatory Bowel Disease Patients with Low Population Sero-

- prevalence // *Gastroenterology Research and Practice*. 2018. V. 2018. № 1029401. P. 1–5.
112. *Sainathan S.K., Bishnupuri K.S., Aden K. et al.* Toll-like receptor-7 ligand imiquimod induces type I interferon and antimicrobial peptides to ameliorate dextran sodium sulfate-induced acute colitis // *Inflam. Bowel Diseases*. 2012. V. 18. № 5. P. 955–967.
 113. *Salvo R.E., Alonso C.C., Pardo C.C. et al.* The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2015. V. 107. № 11. P. 686–96.
 114. *Sánchez M.F., Fonseca C.G., Villeda R.M.A. et al.* Transcript levels of Toll-Like receptors 5, 8 and 9 correlate with inflammatory activity in Ulcerative Colitis // *BMC Gastroenterology*. 2011. V. 11. № 138. P. 1–9.
 115. *Sands B.E., Chen J., Feagan B.G. et al.* Efficacy and safety of MEDI2070, an antibody against interleukin 23, in patients with moderate to severe Crohn's disease: a phase 2a study // *Gastroenterology*. 2017. V. 153. P. 77–86.
 116. *Sarin R., Wu X., Abraham C.* Inflammatory disease protective R381Q IL23 receptor polymorphism results in decreased primary CD4+ and CD8+ human T-cell functional responses // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2011. V. 108. P. 9560–9565.
 117. *Saruta M., Targan S.R., Mei L. et al.* High-frequency Haplotypes in the X Chromosome Locus TLR8 Are Associated With Both CD and UC in Females // *Inflam. Bowel Diseases*. 2009. V. 15. № 3. P. 321–327.
 118. *Sato-Otsubo A., Sanada M., Ogawa S.* Single-Nucleotide Polymorphism Array Karyotyping in Clinical Practice: Where, When, and How? // *Seminars in Oncology*. 2012. V. 39. № 1. P. 13–25.
 119. *Savin Z., Kivity S., Yonath H., Yehuda S.* Smoking and the intestinal microbiome // *Archives of Microbiology*. 2018. V. 200. № 5. P. 677–684.
 120. *Schmitt H., Neufert C., Neurath M.F., Atreya R.* Resolution of Crohn's disease // *Seminars in Immunopathology*. 2019. V. 41. № 6. P. 737–746.
 121. *Seeley J.J., Ghosh S.* Molecular mechanisms of innate memory and tolerance to LPS // *Journal of Leukocyte Biology*. 2016. V. 101. № 1. P. 107–119.
 122. *Sewell G.W., Rahman F.Z., Levine A.P. et al.* Defective tumor necrosis factor release from Crohn's disease macrophages in response to toll-like receptor activation: Relationship to phenotype and genome-wide association susceptibility loci // *Inflam. Bowel Diseases*. 2012. V. 18. № 11. P. 2120–2127.
 123. *Shakeri A., Cicero A.F.G., Panahi Y. et al.* Curcumin: A naturally occurring autophagy modulator // *Journal of Cellular Physiology*. 2018. V. 234. № 5. P. 5643–5654.
 124. *Shaw S.Y., Blanchard J.F., Bernstein C.N.* Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. V. 105. № 12. P. 2687–2692.
 125. *Sheridan J., Mack D.R., Amre D.K. et al.* A Non-Synonymous Coding Variant (L616F) in the TLR5 Gene Is Potentially Associated with Crohn's Disease and Influences Responses to Bacterial Flagellin // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 4. e61326.
 126. *Shmuel-Galia L., Aychek T., Fink A. et al.* Neutralization of pro-inflammatory monocytes by targeting TLR2 dimerization ameliorates colitis // *The EMBO J.* 2016. V. 35. № 6. P. 685–698.
 127. *Sigall-Boneh R., Pfeffer G.T., Segal I. et al.* Partial enteral nutrition with a Crohn's Disease exclusion diet is effective for induction of remission in children and young adults with Crohn's disease // *Inflam. Bowel Dis.* 2014. V. 20. P. 1353–1360.
 128. *Sigall-Boneh R., Sarbagili S.C., Yanai H. et al.* Dietary therapy with the Crohn's Disease exclusion diet is a successful strategy for induction of remission in children and adults failing biological therapy // *J. Crohns Colitis*. 2017. V. 11. P. 1205–1212.
 129. *Sitkin S., Pokrotnieks J.* Clinical Potential of Anti-inflammatory Effects of Faecalibacterium prausnitzii and Butyrate in Inflammatory Bowel Disease // *Inflam. Bowel Diseases*. 2018. V. 25. № 4. e40–e41.
 130. *Sokol H., Leducq V., Aschard H., Pham H.P. et al.* Fungal microbiota dysbiosis in IBD // *Gut*. 2016. V. 66. № 6. P. 1039–1048.
 131. *Song C., Yang J., Ye W. et al.* Urban-rural environmental exposure during childhood and subsequent risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis // *Expert Rev. Gastroenterol Hepatol.* 2019. V. 13. P. 591–602.
 132. *Sonnenberg G.F., Artis D.* Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation // *Nature Medicine*. 2015. V. 21. № 7. P. 698–708.
 133. *Stappers M., Thys Y., Oosting M. et al.* TLR1, TLR2, and TLR6 gene polymorphisms are associated with increased susceptibility to complicated skin and skin structure infections // *J. Infect. Dis.* 2014. V. 210. P. 311–318.
 134. *Strober W., Watanabe T.* NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease // *Mucosal Immunology*. 2011. V. 4. № 5. P. 484–495.
 135. *Sugiura Y., Kamdar K., Khakpour S. et al.* TLR1-induced chemokine production is critical for mucosal immunity against *Yersinia enterocolitica* // *Mucosal Immunology*. 2013. V. 6. № 6. P. 1101–1109.
 136. *Svolos V., Hansen R., Nichols B. et al.* Treatment of Active Crohn's Disease With an Ordinary Food-based Diet That Replicates Exclusive Enteral Nutrition // *Gastroenterology*. 2019. V. 156. P. 1354–67.
 137. *Thachil E., Hugot J.P., Arbeille B. et al.* Abnormal activation of autophagy-induced crinophagy in Paneth cells from patients with Crohn's disease // *Gastroenterology*. 2012. V. 142. P. 1097–1099.
 138. *Thomson M.J.* High-throughput SNP genotyping to accelerate crop improvement // *Plant. Breed. Biotechnol.* 2014. V. 2. P. 195–212.
 139. *Török H.P., Glas J., Tonenchi L. et al.* Crohn's disease is associated with a toll-like receptor-9 polymorphism // *Gastroenterology*. 2004. V. 127. P. 365–366.
 140. *Torres J., Hu J., Seki A. et al.* Infants born to mothers with IBD present with altered gut microbiome that transfers abnormalities of the adaptive immune system to germ-free mice // *Gut*. 2019. V. 0. P. 1–10.
 141. *Tschurtschenthaler M. et al.* Defective ATG16L1-mediated removal of IRE1 α drives Crohn's disease-like ileitis // *J. Exp. Med.* 2017. V. 214. P. 401–422.
 142. *Uhlig H.H., Powrie F.* Translating immunology into therapeutic concepts for inflammatory bowel disease // *Annu. Rev. Immunol.* 2018. V. 36. P. 755–781.
 143. *Vadva L., Propp T. et al.* A New Pedigree-Based SNP Haplotype Method for Genomic Polymorphism and Genetic Studies // *Cells*. 2019. V. 8. № 835. P. 1–17.

144. Van der Giessen J., Binyamin D., Belogolovski A. et al. Modulation of cytokine patterns and microbiome during pregnancy in IBD // *Gut*. 2019. V. 69. P. 473–486.
145. Van Maele L., Carnoy C., Cayet D. et al. TLR5 Signaling Stimulates the Innate Production of IL-17 and IL-22 by CD3negCD127+ Immune Cells in Spleen and Mucosa // *The Journal of Immunology*. 2010. V. 185. № 2. P. 1177–1185.
146. Vijay K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: Past, present, and future // *International Immunopharmacology*. 2018. V. 59. P. 391–412.
147. Wagner J., Skinner N.A., Catto-Smith A.G. et al. TLR4, IL10RA, and NOD2 mutation in paediatric Crohn's disease patients: an association with *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and TLR4 and IL10RA expression // *Medical Microbiology and Immunology*. 2013. V. 202. № 4. P. 267–276.
148. Wang K., Baldassano R., Zhang H. et al. Comparative genetic analysis of inflammatory bowel disease and type 1 diabetes implicates multiple loci with opposite effects // *Human Molecular Genetics*. 2010. V. 19. № 10. P. 2059–2067.
149. Wang M.H., Picco M.F. Crohn's Disease // *Gastroenterology Clinics of North America*. 2017. V. 46. № 3. P. 449–461.
150. Wang Q., Xu K.Q., Qin X.R. et al. Association between physical activity and inflammatory bowel disease risk: a meta-analysis // *Dig. Liver Dis.* 2016. V. 48. P. 1425–1431.
151. Weber A., Wasiliew P., Kracht M. Interleukin-1 (IL-1) Pathway // *Science Signaling*. 2010. V. 3. № 105. P. 1–6.
152. Wei Y.L., Qin C.J., Liu H.B. et al. Validation of 58 autosomal individual identification SNPs in three Chinese populations // *Croat. Med J.* 2014. V. 55. № 1. P. 10–3.
153. Wu Y.Y., Hsu C.M., Chen P.H. et al. Toll-Like Receptor Stimulation Induces Nondefensin Protein Expression and Reverses Antibiotic-Induced Gut Defense Impairment // *Infection and Immunity*. 2014. V. 82. № 5. P. 1994–2005.
154. Xie X., Shi X., Liu M. THE roles of TLR gene polymorphisms in atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis of 35,317 subjects // *Scand. J. Immunol.* 2017. V. 86. P. 50–58.
155. Xu L., Lochhead P., Ko Y. et al. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis // *Aliment Pharmacol. Ther.* 2017. V. 46. P. 780–789.
156. Yang C.A., Scheibenbogen C., Bauer S. et al. A frequent Toll-like receptor 1 gene polymorphism affects NK- and T-cell INF- γ production and is associated with *Helicobacter pylori*-induced gastric disease // *Helicobacter*. 2013. V. 18. P. 13–21.
157. Yang J.Y., Kim M.S., Kim E. et al. Enteric Viruses Ameliorate Gut Inflammation via Toll-like Receptor 3 and Toll-like Receptor 7-Mediated Interferon- β Production // *Immunity*. 2016. V. 44. № 4. P. 889–900.
158. Ye B.D., Yang S.K., Song K. et al. Association of Toll-Like Receptor Gene with Crohn's Disease in Koreans // *The Korean Journal of Gastroenterology*. 2009. V. 54. № 6. P. 377–383.
159. Yousefi S., Abbassi D.T., Kraaijenbrink T. et al. A SNP panel for identification of DNA and RNA specimens // *BMC Genomics*. 2018. V. 19. № 90. P. 1–12.
160. Zeng Z., Zhu Z., Yang Y. et al. Incidence and clinical characteristics of inflammatory bowel disease in a developed region of Guangdong province, China: a prospective populationbased study // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. V. 28. P. 1148–1153.
161. Zhang J., Yang J., Zhang L. et al. A new SNP genotyping technology Target SNP-seq and its application in genetic analysis of cucumber varieties // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 5623. P. 1–11.
162. Zhang Q. et al. Commensal bacteria direct selective cargo sorting to promote symbiosis // *Nat. Immunol.* 2015. V. 16. P. 918–926.
163. Zhu L. et al. IL-10 and IL-10 receptor mutations in very early onset inflammatory bowel disease // *Gastroenterology Res.* 2017. V. 10. P. 65–69.

Risk Factors and Genetic Prerequisites for the Development of Inflammatory Bowel Diseases: Current Status of the Problem

K. A. Dvornikova^{1,*}, E. Yu. Bystrova¹, O. N. Platonova¹, A. D. Nozdrachev¹

¹Laboratory of Interoception, I.P. Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: 691442@gmail.com

Abstract—Recently, the number of molecular biological and genetic studies aimed at a systematic study of the etiology and pathogenesis of inflammatory bowel diseases, primarily Crohn's disease and ulcerative colitis, has increased. Risk factors and genetic prerequisites for the development of inflammatory bowel diseases are being actively studied. In particular, a search is underway for possible associations of Crohn's disease and ulcerative colitis with the expression of innate immunity receptor genes, for example, Toll-like receptors (TLRs), as well as their polymorphism (SNP). According to recent data, we can talk about the existence of a definite correlation between the presence of specific SNP in TLRs and the debut of Crohn's disease and/or ulcerative colitis. This paper discusses the results of modern research on the pathogenesis, etiology and genetics of inflammatory bowel diseases – Crohn's disease and ulcerative colitis, in particular, in the context of existing associations with TLRs and SNP in TLRs.

Keywords: Toll-like receptors (TLRs), single nucleotide polymorphism (SNP), Inflammatory bowel disease (IBD), Crohn's disease (CD), Ulcerative colitis (UC)

УДК 612.821:612.822.3

НЕЙРОИНТЕРФЕЙСЫ НА ОСНОВЕ ЭНДОГЕННЫХ РИТМОВ ОРГАНИЗМА ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЕГО КОГНИТИВНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

© 2021 г. А. И. Федотчев^а, *, С. Б. Парин^б, С. А. Полевая^с

^аИнститут биофизики клетки РАН — обособленное подразделение ФГБУН ФИЦ
“Пушкинский научный центр биологических исследований РАН”,
г. Пущино, Московской области, 142290 Россия

^бНижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского,
г. Нижний Новгород, 603950 Россия

^сНижегородская государственная медицинская академия,
г. Нижний Новгород, 603005 Россия

*e-mail: fedotchev@mail.ru

Поступила в редакцию 03.08.2020 г.

После доработки 08.09.2020 г.

Принята к публикации 14.10.2020 г.

Представлен анализ исследований последних 5 лет по проблеме конструирования и управления в техногенных системах — нейроинтерфейсах и системах нейробиоуправления. Рассмотрены современные подходы к использованию нейроинтерфейсов в медицине, инженерной психологии и в когнитивной реабилитации человека. Основное внимание уделено нейроинтерфейсам, основанным на использовании системообразующих эндогенных ритмов организма — ритмов электроэнцефалограммы (ЭЭГ), ритма сердцебиений и ритма дыхания. Анализируются достоинства, состояние и проблемы данной линии исследований, намечаются перспективные пути решения ее ключевых вопросов. Представлены результаты собственных разработок авторов в этом направлении.

Ключевые слова: интерфейс мозг—компьютер, биоуправление с обратной связью, электроэнцефалограмма (ЭЭГ), системообразующие эндогенные ритмы, музыкальный нейроинтерфейс, коррекция состояний

DOI: 10.31857/S030117982102003X

1. ВВЕДЕНИЕ

Многие факторы современной жизни — острая актуальность проблемы образования, стремительное внедрение компьютерных и информационных технологий, необходимость переквалификации и освоения новых профессий, существенное повышение требований к надежности и безопасности деятельности специалиста — оказывают повышенную нагрузку на когнитивную сферу человека и диктуют необходимость ее совершенствования. Это происходит на фоне ежедневного стресса от конфликтных и экстремальных ситуаций, террористических актов, экономического кризиса, природных и техногенных катастроф, транспортных происшествий, насилия и других социальных явлений. Перечисленные факторы приводят к формированию множественных функциональных расстройств, а при комплексном хроническом воздействии — к отказу защитных систем организма и развитию серьезных болезней. Фармакологическая коррекция таких неблагопри-

ятных функциональных состояний может ухудшать когнитивные функции человека и часто сопровождается привыканием и побочными эффектами, что делает медикаментозный путь терапии не всегда возможным. Поэтому крайне востребованными являются нелекарственные средства системного воздействия, направленные на совершенствование когнитивной деятельности человека, а также на своевременную коррекцию психогенных функциональных нарушений и когнитивную реабилитацию специалиста.

В настоящее время безусловное лидерство в разработке таких средств принадлежит технологиям нейроинтерфейсов, включая интерфейсы мозг—компьютер (ИМК) и технологии биоуправления с обратной связью (БОС). ИМК представляют собой компьютерные информационно-управляющие системы, которые опосредуют сигнализацию между мозгом и различными технологическими устройствами, автоматически управляя исполнительными средствами

или модулируя параметры лечебных воздействий на основе собственных биофизических характеристик пациента [40, 91]. В технологиях БОС разнообразные биофизические характеристики организма человека преобразуются в информационные сигналы обратной связи для его обучения навыку произвольной регуляции различных функций [3, 55].

В настоящее время наблюдается повышенный интерес к исследованиям в области технологий нейроинтерфейсов. Это нашло отражение в 2–3-кратном увеличении за последние 5 лет общего количества публикаций по ИМК и БОС в международной базе данных Pubmed. Такой экспоненциальный рост исследований обусловлен неэффективностью традиционных фармакологических подходов и бурным ростом вычислительных мощностей, робототехники, методов записи сигналов мозга и математических алгоритмов для их декодирования [7].

Обилие недавних публикаций и большое разнообразие конкретных приложений технологий ИМК и БОС делают необходимым обобщение литературных данных о современном состоянии и перспективных направлениях развития технологий нейроинтерфейсов. В связи с этим в представленном обзоре анализируются современные подходы к использованию нейроинтерфейсов в медицине, инженерной психологии и в когнитивной реабилитации человека. Основное внимание уделено рассмотрению нейроинтерфейсов, основанных на использовании системобразующих эндогенных ритмов организма — ритмов электроэнцефалограммы (ЭЭГ), ритма сердцебиений и ритма дыхания. Анализируются проблемы и перспективы развития технологий нейроинтерфейсов, представлены результаты собственных исследований авторов в этом направлении.

2. НЕЙРОИНТЕРФЕЙСЫ В РЕГУЛЯЦИИ И ОПТИМИЗАЦИИ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

Современные технические средства позволяют регистрировать параметры функционирования практически любой ткани или органа человека. Поэтому спектр используемых в технологиях ИМК и БОС параметров организма чрезвычайно широк — от электрических и вибротактильных характеристик мышц [51] и физических характеристик кожи [74] до температуры тела [90] и показателей гемодинамики [64].

Важным направлением развития технологий нейроинтерфейсов является использование в качестве сигнала обратной связи электрических потенциалов мышц, регистрируемых с помощью электромиограммы (ЭМГ). Поверхностная ЭМГ позволяет пациенту и врачу иметь прямой и непосредственный доступ к мышечной функции, что

невозможно при ручной пальпации или визуальном наблюдении [47, 75]. Целью таких нейроинтерфейсов является создание приспособлений для передвижения или общения пациентов, которые не могут двигаться и общаться с помощью обычных путей [28]. Такие подходы включают трансляцию записанных ЭМГ сигналов в команды навигации или выбора, что позволяет пользователю перемещаться в виртуальной или реальной среде или выбирать буквы, чтобы напечатать их для целей коммуникации. Получены позитивные результаты применения ЭМГ-БОС для снижения нагрузки на мышцы и лечения хронических болей, формируемых при неправильной осанке во время набора текста на компьютере [46].

Нейроинтерфейсы, основанные на обратной связи от электрокожной активности, оказались эффективными для борьбы со стрессом у кризисных менеджеров [61] и коррекции психофизиологического состояния больных эпилепсией [65]. Для снижения стресса в современном обществе предложены нейроинтерфейсы, использующие игровые приложения для мобильных телефонов или смартфонов [41]. Авторы продемонстрировали перспективность сочетания смартфонных игровых приложений с процедурой БОС по электрической проводимости кожи в качестве инструмента для снижения стресса.

Рассмотренные примеры демонстрируют применимость современных подходов к созданию нейроинтерфейсов, использующих биоэлектрические процессы человека для направленной регуляции и оптимизации функций организма. Однако наиболее разработанным подходом является использование сигналов обратной связи от системобразующих ритмических процессов человека — ритмов его электроэнцефалограммы (ЭЭГ), ритма сердечных сокращений и ритма дыхания.

3. НЕЙРОИНТЕРФЕЙСЫ НА ОСНОВЕ ЭНДОГЕННЫХ РИТМОВ ЧЕЛОВЕКА

Организм человека представляет собой множество колебательных систем, объединенных прямыми и обратными связями в сложную, иерархически построенную структуру. Особую роль в этой структуре играют эндогенные ритмы основных жизнеобразующих систем организма — системы биопотенциалов мозга, отражаемых в ЭЭГ, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Эти ритмические процессы тесно взаимосвязаны и составляют основу природной гомеостатической регуляции функций [2, 49, 52]. Они демонстрируют явления синхронизации и резонанса и характеризуются высокой чувствительностью к действию внешних факторов [56]. Благодаря этому даже низкоинтенсивные, но ритмически организованные сигналы при условии совпадения их частоты с эндогенными ритмами

организма могут сопровождаться выраженными физиологическими эффектами, обусловленными резонансными механизмами смены биологических состояний [76].

Перечисленные и другие свойства эндогенных ритмов обусловили широкое распространение и растущую популярность разнообразных нейроинтерфейсов, использующих сигналы обратной связи от этих физиологических параметров человека для восстановления нарушенных функций и его когнитивной реабилитации. Ниже будут рассмотрены примеры использования каждого из системообразующих ритмов организма в современных технологиях ИМК и БОС.

3.1. Нейроинтерфейсы на основе ритма сердечных сокращений

Частота сердечных сокращений является результатом собственного автоматизма синоатриального узла и модулирующего влияния вегетативной нервной системы, но может произвольно управляться человеком при наличии определенных условий. Наиболее распространенным средством направленной регуляции ритма сердцебиений и функционального состояния человека являются процедуры БОС, основанные на показателях вариабельности сердечного ритма (ВСР).

ВСР представляет собой небольшие изменения в промежутках времени между смежными сердечными сокращениями. При проведении процедур БОС в качестве управляемого параметра используются характеристики ВСР, которые определяются в результате спектрального анализа кардиоинтервалограмм [85]. Наиболее часто применяются такие показатели ВСР, как суммарная мощность спектра ВСР, мощность спектра ритмограмм в области низких и высоких частот, а также соотношение мощностей спектра ритмограмм в области низких и высоких частот, или коэффициент вегетативного баланса [12].

Биоуправление на основе показателей ВСР является активным когнитивным процессом поиска требуемой информации, выделения существенных признаков, сличения их между собой, что предполагает участие многих функциональных систем организма человека и формирование оптимальной для данного индивида функциональной организации корково-подкорковых взаимодействий [6]. Благодаря этим свойствам процедуры ВСР-БОС были успешно использованы для лечения наркозависимости [42], для устранения психотических расстройств [38] и для подавления состояний тревоги и стресса [39, 50].

Процедуры ВСР-БОС могут также способствовать увеличению когнитивной активности специалиста. Считается, что обратная связь от ритма сердцебиений может улучшать эмоцио-

нальное обучение и память [80]. Для когнитивной реабилитации пожилых людей предложен подход, сочетающий ВСР-БОС и движения рук в технологической системе, спроектированной на основе робота [67]. Авторы утверждают, что пожилые люди под влиянием лечебных процедур продемонстрировали увеличение когнитивной активности и высказали удовлетворение по поводу потребительских свойств предложенного устройства.

3.2. Нейроинтерфейсы на основе ритма дыхания

Использование ритма дыхания в нейроинтерфейсах основано на концепции, согласно которой дыхание через множественные сенсорные связи осуществляет значимое влияние на кортикальную активность [57, 58], а также на концепции кардиореспираторного синхронизма, предполагающей тесную взаимосвязь между деятельностью сердечно-сосудистой и дыхательной систем в регуляции физиологического статуса организма [81].

В качестве целевого параметра процедур респираторного БОС чаще всего используется такой показатель, как резонансное или замедленное дыхание [79, 88, 92]. В этих работах показано, что выработка устойчивого навыка спокойного диафрагмального дыхания с замедленным выдохом обеспечивают нормализацию баланса автономной нервной системы, улучшение работы дыхательной системы и общего самочувствия. В других работах процедуры БОС по обучению резонансному дыханию успешно использованы для лечения гипертонии [33], тревожности [62] и в спорте высоких достижений [53].

Ранее нами был разработан оригинальный нейроинтерфейс, в котором параметры обезболивающей электростимуляции управляются ритмом дыхания пациента [18]. В данном подходе использовали датчик дыхания, который крепился на груди человека и модулировал амплитуду электрических импульсов от обезболивающего нейростимулятора в строгом соответствии с ритмом дыхания обследуемого. Разработанный нейроинтерфейс был успешно применен для устранения рисков надежности специалистов высокотехнологичных видов деятельности, у которых в результате чрезмерного напряжения малых групп мышц при интенсивной работе на компьютере формировались стойкие болевые синдромы [44].

3.3. Нейроинтерфейсы на основе ЭЭГ

К настоящему времени наиболее широкое признание имеют технологии ИМК и БОС, использующие различные параметры электрической активности мозга в виде ЭЭГ. В основе этого лежит тот факт, что головной мозг человека явля-

ется органом, осуществляющим синтез информации, контроль и регуляцию всех функций организма [4, 9, 60]. Направленная модификация ритмической структуры биоэлектрических процессов с помощью нейроинтерфейсов вызывает нейропластические перестройки в заинтересованных структурах мозга, одновременно изменяя состояние и других систем организма — дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной, сенсомоторной и др., приводя к требуемым лечебным эффектам [82].

Применение технологий ИМК в нейрореабилитации — новая и бурно развивающаяся область исследований [11, 13]. Они позволяют человеку научиться управлять внешними исполнительными устройствами посредством произвольной модификации собственной ЭЭГ напрямую от мозга без привлечения в этот процесс нервов и мышц [5]. Это достоинство ИМК было успешно применено для реабилитации пациентов с выраженным гемипарезом вследствие очагового повреждения головного мозга [8, 27]. Авторы исходили из того, что воображение движений может стимулировать те же нейропластические механизмы мозга, что и их реальное исполнение [14]. В упомянутых работах использовался ИМК, который преобразует ЭЭГ-сигналы мозга, возникающие при воображении движения, в команды внешнему устройству.

Хотя вопросы разработки ИМК для нейрореабилитации занимают центральное место в современных исследованиях [35], в последнее время особый интерес вызывают возможности ИМК для усиления когнитивной активности специалиста [29, 72]. Отмечается, что современное состояние технологий ИМК позволяет ставить цели повышения производительности умственного труда и формирования лидерства у здоровых лиц [70], а также открывает возможности создания когнитивных ИМК [1].

Технологии БОС, основанные на ЭЭГ, также получили широкое признание как средства модуляции когнитивных функций и поведения человека [43, 86]. Обычно в процедурах ЭЭГ-БОС, которые в зарубежной литературе называются нейробиоуправлением (НБУ), используется тот или иной ЭЭГ ритм, текущая амплитуда которого отражается в параметрах звуковых или световых сигналов обратной связи, предъявляемых пациенту с целью произвольного контроля выраженности данных ритмических компонентов (волн) ЭЭГ для получения требуемых эффектов [77]. Анализ литературы показывает, что в зависимости от используемого ЭЭГ ритма и особенностей процедур биоуправления могут наблюдаться самые разнообразные реабилитационные и когнитивные эффекты.

Так, для совершенствования процессов обучения и памяти у человека могут использоваться

тренировки ЭЭГ-БОС на увеличение мощности сенсомоторного (12–15 Гц) и бета-1 (15–18 Гц) ритмов [54]. Один из наиболее распространенных вариантов ЭЭГ-БОС заключается в обучении пациентов увеличивать выраженность собственного альфа-ритма (8–13 Гц) ЭЭГ. Исходными для данного подхода послужили экспериментальные факты и представления о том, что при произвольной активации альфа-ритма у пациентов может формироваться так называемое “альфа-состояние”, характеризующееся общей релаксацией, спокойствием, приятными ощущениями и активизацией различных аспектов когнитивной активности человека [45]. Позитивные результаты получены также при лечении депрессивных и тревожных состояний с помощью процедур ЭЭГ-БОС на сочетанное изменение бета, альфа и тета ритмов [36].

В последнее время все большее признание приобретают процедуры ЭЭГ-БОС, в которых требуется направленно изменять не весь диапазон определенного ЭЭГ ритма, а его более узко-частотные компоненты. Так, например, при направленности процедур ЭЭГ-БОС на увеличение выраженности только высокочастотной части (10–12 Гц) альфа-ритма ЭЭГ индивида отмечено повышение когнитивной активности, улучшение показателей мысленного вращения фигур и увеличение показателей рабочей памяти [32, 63].

4. ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗРАБОТКИ НЕЙРОИНТЕРФЕЙСОВ, ОСНОВАННЫХ НА ЭНДОГЕННЫХ РИТМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ЧЕЛОВЕКА

Несмотря на большую популярность и экспоненциальный рост исследований по проблеме нейроинтерфейсов, их эффективность пока остается под вопросом [69, 89], и в исследованиях ИМК и БОС существует ряд проблем, требующих своего решения [30, 71]. Среди наиболее актуальных выделяется проблема адекватного выбора мозговых сигналов, используемых для контроля интерфейсов мозг—компьютер [87]. Эта же проблема характерна для нейробиоуправления, где требуется найти наиболее подходящее решение вопроса о том, на какие аспекты кортикальной активности ориентироваться, где и как их использовать [78].

Дело в том, что для разных систем организма существуют свои резонансные частоты, играющие координирующую роль в настройке организма на оптимальное функционирование. Конкретные параметры эндогенных ритмов значительно варьируют от индивида к индивиду, но демонстрируют высокую стабильность у каждого данного человека [31, 84]. Поэтому все большее признание получают представления о необходимости использовать не заранее заданные ритмы, а ха-

рактерные и значимые для данного субъекта узконастроенные спектральные компоненты — эндогенные осцилляторы индивида [15, 73]. Это особенно важно при создании современных нейроинтерфейсов, где использование традиционных ритмов ЭЭГ или заранее заданных параметров ВСР можно рассматривать как игру на пианино в рукавицах — пытаясь нажимать на нужные клавиши, пианист неизбежно будет также нажимать на соседние и вызвать какофонию звуков.

В наших исследованиях данная проблема решается путем использования специально созданных средств анализа ВСР [10] и ЭЭГ [16]. Эти средства позволяют в реальном времени выявлять узкочастотные эндогенные ВСР и ЭЭГ осцилляторы индивида, текущие параметры которых применяются в качестве управляющих сигналов во всех разрабатываемых нейроинтерфейсах.

Крайне важной и актуальной при создании нейроинтерфейсов является также проблема выбора и оптимальной организации сигналов обратной связи как важнейшего фактора, определяющего успешность биоуправления [25]. В наших исследованиях данная проблема решается в двух направлениях. Во-первых, исследован вопрос об оптимальных временных параметрах сигналов обратной связи [19]. Установлено, что наибольшая эффективность сеансов биоуправления наблюдается при минимальных (0.01 с) задержках сигналов обратной связи от ЭЭГ человека, а при их отставлении (на 2.56 с) эффективность биоуправления значительно снижается. Во-вторых, исследована применимость и эффективность использования в нейроинтерфейсах музыкальных или музыкоподобных сигналов обратной связи. Показано, что музыкальные [22] или музыкоподобные [17] воздействия, которые организуются в строгом соответствии с текущими значениями характерных и значимых для индивида узкочастотных ЭЭГ осцилляторов, выявляемых в реальном времени, значительно повышают эффективность процедур биоуправления.

Перспективными тенденциями современных исследований является сочетание разных вариантов технологии нейроинтерфейсов или одновременное использование разных эндогенных ритмов. Как показывает анализ литературы, такие мультимодальные [59, 68], мультисенсорные [83] или гибридные [34] нейроинтерфейсы позволяют применять комплексную обратную связь от эндогенных ритмических процессов индивида и дополнительно задействовать интегративные и адаптационные механизмы деятельности центральной нервной системы. Ярким примером такого подхода является предложенный для мониторинга и коррекции функционального состояния человека нейроинтерфейс “Biomusic” [37]. Авторы исходили из того, что физиологические

сигналы вегетативной нервной системы свидетельствуют о функциональном состоянии организма, но их обычно трудно интерпретировать. В разработанном нейроинтерфейсе эти физиологические сигналы преобразуются в музыкальные (электродермальная активность в мелодию, температура кожи — в музыкальную тональность, частота сердечных сокращений — в звуки барабана, а дыхание — в приятные подсвистывания, напоминающие звуки при выдохе).

Еще одна прогрессивная тенденция в развитии нейроинтерфейсов заключается в применении методов адаптивной нейростимуляции, при которых параметры сенсорной стимуляции автоматически, без осознания человеком, управляются сигналами обратной связи от его электрофизиологических характеристик [48, 66].

В соответствии с этими прогрессивными тенденциями, нами разработан музыкальный нейроинтерфейс на основе обратной связи от биопотенциалов мозга и сердца человека, сочетающий предельную индивидуальность ЭЭГ биоуправления с достоинством неосознаваемого восприятия воздействий, характерного для музыкальной терапии [24]. Его главным преимуществом является возможность применения в условиях, не требующих осознанных усилий испытуемых, что особенно важно при проведении лечебных сеансов с детьми и с пациентами, для которых характерны измененные психические состояния или противопоказана медикаментозная терапия. К настоящему времени музыкальный нейроинтерфейс успешно опробован для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей [20] и устранения рисков функциональной надежности специалиста [21]. Кроме того, разработан и успешно опробован [23, 26] нейроинтерфейс, осуществляющий аудио-визуальную стимуляцию, автоматически управляемую биопотенциалами мозга и сердца человека, для устранения стресс-вызванных расстройств.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предпринятый анализ литературы показывает, что технологии нейроинтерфейсов уже в настоящее время играют значительную роль в арсенале нелекарственных средств оптимизации функционального состояния и когнитивной реабилитации человека. Особое место в данной линии разработок принадлежит нейроинтерфейсам, использующим эндогенные ритмы биоэлектрической активности мозга, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Эти ритмические процессы тесно взаимосвязаны и составляют основу природной гомеостатической регуляции функций, они демонстрируют явления синхронизации и резонанса и характеризуются высокой чувствительностью к действию внешних факторов. Благодаря этому нейроинтер-

фейсы на основе эндогенных ритмов обладают повышенной эффективностью за счет ориентации на природные механизмы регуляции и пластичности мозга.

Система биопотенциалов мозга, сердечно-сосудистая и дыхательная системы характеризуются собственными резонансными частотами, которые играют координирующую роль в настройке организма на оптимальное функционирование. Конкретные параметры эндогенных ритмов и резонансных частот значительно варьируют от индивида к индивиду, но демонстрируют высокую стабильность у каждого данного человека. Это означает, что при создании современных нейроинтерфейсов необходимо использовать не заранее заданные и излишне широкополосные ритмические диапазоны, а характерные и значимые для данного субъекта узконастроенные эндогенные осцилляторы. При этом особенно важным является одновременное комплексное использование осцилляторов из разных частотных диапазонов или отражающих активность разных систем организма.

Именно на разработку таких нейроинтерфейсов направлены собственные исследования авторов по определению условий оптимальной организации сигналов обратной связи от эндогенных ритмов организма, разработке методов выявления и комплексного использования эндогенных осцилляторов. Показано, что такие нейроинтерфейсы обладают повышенной эффективностью за счет активного вовлечения резонансных, интеграционных и адаптационных механизмов деятельности центральной нервной системы.

Дальнейшие исследования в этом направлении и многопрофильное сотрудничество физиков, инженеров, математиков, психофизиологов и врачей позволят создать инструментарий для совершенствования когнитивной, мыслительной и мнестической деятельности человека, оптимизации режимов работы его мозга. Разработанные нейроинтерфейсы найдут применение в реабилитационных мероприятиях широкого профиля, в кабинетах психологической разгрузки на производстве, в образовательных учреждениях для активизации познавательной деятельности человека и процессов его обучения, в военной и спортивной медицине, медицине катастроф, научных исследованиях.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований, гранты РФФИ №№ 18-013-01225, 18-413-520006, 19-013-00095.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атанов М.С., Иваницкий Г.А., Иваницкий А.М. Когнитивный интерфейс мозг-компьютер и перспективы его практического использования // Физио-

логия человека. 2016. Т. 42. № 3. С. 5–11.
<https://doi.org/10.7868/S0131164616030036>

2. Берестнева О.Г., Уразаев А.М., Шевелев Г.Е. Биологические ритмы человека и их адаптационная динамика // Совр. пробл. науки и образования. 2014. № 2. С. 496–505.
<http://elibrary.ru/item.asp?id=21471494>.
3. Джос Ю.С., Меньшикова И.А. Возможности применения нейробиоуправления для повышения функциональных способностей головного мозга (обзор) // Журн. медико-биологических исследований. 2019. Т. 7. № 3. С. 338–348.
<https://doi.org/10.17238/issn2542-1298.2019.7.3.338>
4. Дик О.Е., Ноздрачев А.Д. Динамика паттернов электрической активности мозга при нарушениях его функционального состояния // Успехи физиол.наук. 2020. Т. 51. № 2. С. 68–87.
<https://doi.org/10.31857/S0301179820020046>
5. Каплан А.Я. Нейрофизиологические основания и практические реализации технологии мозг-машинных интерфейсов в неврологической реабилитации. Физиология человека // 2016. Т. 42. № 1. С. 118–127.
<https://doi.org/10.7868/S0131164616010100>
6. Кривоногова Е.В., Поскотинова Л.В., Демин Д.Б. Индивидуально-типологические варианты реактивности ЭЭГ колебаний при биоуправлении параметрами ритма сердца у подростков и молодых лиц на Севере // Журн. высш. нервн. деят. 2015. Т. 65. № 2. С. 203–211.
<https://doi.org/10.7868/S0044467715020069>
7. Левицкая О.С., Лебедев М.А. Интерфейс мозг-компьютер: будущее в настоящем // Вестн. Российского гос. мед. ун-ва. 2016. № 2. С. 4–16.
<http://elibrary.ru/item.asp?id=26020709>.
8. Мокиенко О.А., Люкманов Р.Х., Черникова Л.А. и др. Интерфейс мозг-компьютер: первый опыт клинического применения в России // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 1. С. 31–39.
<https://doi.org/10.7868/S0131164616010136>
9. Новикова С.И. Ритмы ЭЭГ и когнитивные процессы // Психологическая наука и образование. 2015. Т. 4. № 1. С. 91–108.
<http://psyjournals.ru/jmfp/2015/n1/76178.shtml>.
10. Парин С.Б., Ветюгов В.В., Бахчина А.В., Полевая С.А. Роль эндогенной опиоидной системы в управлении вариабельностью сердечного ритма в контексте когнитивных нагрузок разного уровня // Современные технологии в медицине. 2014. Т. 6. № 4. С. 116–126.
<http://elibrary.ru/item.asp?id=22804316>.
11. Пирадов М.А., Черникова Л.А., Супонев Н.А. Пластичность мозга и современные технологии нейрореабилитации // Вестник РАН. 2018. Т. 88. № 4. С. 299–312.
<https://doi.org/10.7868/S0869587318040023>
12. Полевая С.А., Еремин Е.В., Буланов Н.А., Бахчина А.В., Ковальчук А.В., Парин С.Б. Событийно-связанная телеметрия ритма сердца для персонифицированного дистанционного мониторинга когнитивных функций и стресса в условиях естественной деятельности // Современные технологии в медици-

- не. 2019. Т. 11. № 1. С. 1009–1015.
<https://doi.org/10.17691/stm2019.11.1.13>
13. Романчук Р.П., Романчук П.И. Нейрофизиология и нейрореабилитация когнитивных нарушений и расстройств // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. № 11. С. 176–196.
<https://doi.org/10.33619/2414-948/48/19>
14. Столбков Ю.К., Мошонкина Т.Р., Орлов И.В., Козловская И.Б., Герасименко Ю.П. Воображаемые движения как средство совершенствования и реабилитации моторных функций. Успехи физиол. наук. 2019. Т. 49. № 2. С. 45–59.
<https://doi.org/10.7868/S0301179818020030>
15. Федотчев А.И., Бондарь А.Т. Метод двойной обратной связи от ЭЭГ осцилляторов пациента для коррекции стресс-вызванных функциональных расстройств // Журн. высш. нервн. деят. 2008. Т. 58. № 3. С. 376–381.
<http://elibrary.ru/item.asp?id=10008461>.
16. Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Бахчина А.В., Парин С.Б., Полевая С.А., Радченко Г.С. Музыкально-акустические воздействия, управляемые биопотенциалами мозга, в коррекции неблагоприятных функциональных состояний // Успехи физиологических наук. 2016. Т. 47. № 1. С. 69–79.
<http://elibrary.ru/item.asp?id=25849416>.
17. Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Бахчина А.В., Григорьева В.Н., Катаев А.А., Парин С.Б., Радченко Г.С., Полевая С.А. Трансформация ЭЭГ-осцилляторов пациента в музыкалоподобные сигналы при коррекции стресс-индуцированных функциональных состояний // Современные технологии в медицине. 2016. Т. 8. № 1. С. 93–98.
<http://elibrary.ru/item.asp?id=25733373>.
18. Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Семенов В.С. Обезболивающая электростимуляция, управляемая дыханием пациента // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2008. № 1–2. С. 10–18.
<http://elibrary.ru/item.asp?id=10026806>.
19. Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Сем?нов В.С. Эффективность фотостимуляции, автоматически формируемой на основе ЭЭГ субъекта, снижается при отставлении обратной связи // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 4. С. 38–42.
<http://elibrary.ru/item.asp?id=26368260>.
20. Федотчев А.И., Земляная А.А., Полевая С.А., Савчук Л.В. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью и современные возможности его лечения методом нейробиоуправления // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 16. № 5. С. 98–101. <http://elibrary.ru/item.asp?id=26165419>.
21. Федотчев А.И., Крук В.М., Семикин Г.И. Функциональная надежность специалиста: современные риски и возможности их устранения // Успехи физиол. наук. 2019. Т. 50. № 3. С. 92–102.
<https://doi.org/10.1134/S0301179819030044>
22. Федотчев А.И., О Сан Чжун, Семикин Г.И. Сочетание технологии ЭЭГ биоуправления с музыкальной терапией для эффективной коррекции стресс-вызванных расстройств // Современные технологии в медицине. 2014. Т. 6. № 3. С. 60–63.
<http://elibrary.ru/item.asp?id=21810654>.
23. Федотчев А.И., Парин С.Б., Громов К.Н., Савчук Л.В., Полевая С.А. Комплексная обратная связь от биопотенциалов мозга и сердца в коррекции стресс-индуцированных состояний // Журн. высш. нервн. деят. 2019. Т. 69. № 2. С. 187–193.
<https://doi.org/10.1134/S004467719020059>
24. Федотчев А.И., Парин С.Б., Полевая С.А. Нейроинтерфейсы, управляемые биопотенциалами мозга и сердца, в коррекции стресс-вызванных расстройств // Вестник РФФИ. Общественные и гуманитарные науки. 2019. № 1. С. 144–152.
<https://doi.org/10.22204/2587-8956-2019-094-01-144-152>
25. Федотчев А.И., Парин С.Б., Полевая С.А., Великова С.Д. Технологии “интерфейс мозг-компьютер” и нейробиоуправление: современное состояние, проблемы и возможности клинического применения // Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9. № 1. С. 175–184.
<https://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.01>
26. Федотчев А.И., Парин С.Б., Полевая С.А., Земляная А.А. Эффекты аудио-визуальной стимуляции, автоматически управляемой биопотенциалами мозга и сердца человека // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 5. С. 75–79.
<https://doi.org/10.1134/S0131164619050023>
27. Фролов А.А., Гусек Д., Сильченко А.В., Тингера Я., Рыдло Я. Изменения гемодинамической активности мозга при воображении движений в результате тренировки испытуемых на управление интерфейсом мозг-компьютер // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 1. С. 5–16.
<https://doi.org/10.7868/S0131164616010082>
28. Фролов А.А., Мокиенко О.А., Люкманов Р.Х. и др. Предварительные результаты контролируемого исследования эффективности технологии ИМК-экзоскелет при постинсультном парезе руки // Вестник Российского гос. мед. ун-ва. 2016. № 2. С. 17–25. <http://elibrary.ru/item.asp?id=26020710>.
29. Abiri R., Borhani S., Sellers E.W., Jiang Y., Zhao X. A comprehensive review of EEG-based brain-computer interface paradigms // J. Neural Eng. 2019. V. 16. № 1. P. 011001.
<https://doi.org/10.1088/1741-2552/aaf12e>
30. Alkoby O., Abu-Rmileh A., Shriki O., Todder D. Can we predict who will respond to neurofeedback? A review of the inefficacy problem and existing predictors for successful EEG neurofeedback learning // Neuroscience. 2018. V. 378. P. 155–164.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.12.050>
31. Baltus A., Herrmann C.S. The importance of individual frequencies of endogenous brain oscillations for auditory cognition – A short review // Brain Res. 2016. V. 1640. Pt B. P. 243–250.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.09.030>.
32. Bazanova O.M., Auer T., Sapina E.A. On the Efficiency of Individualized Theta/Beta Ratio Neurofeedback Combined with Forehead EMG Training in ADHD Children // Front Hum Neurosci. 2018. V. 12. P. 3.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00003>
33. Cernes R., Zimlichman R. RESPeRATE: the role of paced breathing in hypertension treatment // J. Am.

- Soc. Hypertens. 2015. V. 9. № 1. P. 38–47.
<https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.10.002>
34. Chai R., Naik G.R., Ling S.H., Nguyen H.T. Hybrid brain-computer interface for biomedical cyber-physical system application using wireless embedded EEG systems // Biomed. Eng. Online. 2017. V. 16. № 1. P. 5.
<https://doi.org/10.1186/s12938-016-0303-x>
 35. Chaudhary U., Xia B., Silvoni S., Cohen L.G., Birbaumer N. Brain-Computer Interface-Based Communication in the Completely Locked-In State // PLoS Biol. 2017. V. 15. № 1. P. e1002593.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002593>
 36. Cheon E.J., Koo B.H., Choi J.H. The Efficacy of Neurofeedback in Patients with Major Depressive Disorder: An Open Labeled Prospective Study // Appl. Psychophysiol. Biofeedback. 2016. V. 41. № 1. P. 103–110.
<https://doi.org/10.1007/s10484-015-9315-8>
 37. Cheung S., Han E., Kushki A., Anagnostou E., Biddiss E. Biomusic: An Auditory Interface for Detecting Physiological Indicators of Anxiety in Children // Front. Neurosci. 2016. V. 10. P. 401.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00401>
 38. Clamor A., Koenig J., Thayer J.F., Lincoln T.M. A randomized-controlled trial of heart rate variability biofeedback for psychotic symptoms // Behav. Res. Ther. 2016. V. 87. P. 207–215.
<https://doi.org/10.1016/j.brat.2016.10.003>
 39. Deschodt-Arsac V., Lalanne R., Spiluttini B., Bertin C., Arsac L.M. Effects of heart rate variability biofeedback training in athletes exposed to stress of university examinations // PLoS One. 2018. V. 13. № 7. P. e0201388.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201388>
 40. De Vico Fallani F., Bassett D.S. Network neuroscience for optimizing brain-computer interfaces // Phys. Life Rev. 2019. V. 31: P. 304–309.
<https://doi.org/10.1016/j.plrev.2018.10.001>
 41. Dillon A., Kelly M., Robertson I.H., Robertson D.A. Smartphone Applications Utilizing Biofeedback Can Aid Stress Reduction // Front. Psychol. 2016. V. 7. P. 832.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00832>
 42. Eddie D., Vaschillo E., Vaschillo B., Lehrer P. Heart rate variability biofeedback: Theoretical basis, delivery, and its potential for the treatment of substance use disorders // Addict. Res. Theory. 2015. V. 23. № 4. P. 266–272.
<https://doi.org/10.3109/16066359.2015.1011625>
 43. Enriquez-Geppert S., Huster R.J., Herrmann C.S. EEG-Neurofeedback as a Tool to Modulate Cognition and Behavior: A Review Tutorial // Front. Hum. Neurosci. 2017. V. 11. P. 51.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00051>
 44. Fedotchev A.I., Kruk V.M., Oh S.J., Semikin G.I. Eliminating the Risks of Specialist Functional Reliability via Utilization of Forward and Backward Links in the Man-Machine Systems // International J. Industrial Ergonomics. 2018. V. 68. P. 256–259.
<https://doi.org/10.1016/j.ergon.2018.08.004>
 45. Frederick J.A., Heim A.S., Dunn K.N., Powers C.D., Klein C.J. Generalization of skills between operant control and discrimination of EEG alpha // Conscious Cogn. 2016. V. 45. P. 226–234.
<https://doi.org/10.1016/j.concog.2016.09.009>
 46. Gaffney B.M., Maluf K.S., Davidson B.S. Evaluation of Novel EMG Biofeedback for Postural Correction During Computer Use // Appl. Psychophysiol. Biofeedback. 2016. V. 41. № 2. P. 181–189.
<https://doi.org/10.1007/s10484-015-9328-3>
 47. Gámez A.B., Hernandez M.J.J., Martínez G.J.L., Esparza F., Martínez C.M. The effect of surface electromyography biofeedback on the activity of extensor and dorsiflexor muscles in elderly adults: a randomized trial // Sci. Rep. 2019. V. 9. № 1. P. 13153.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-49720-x>
 48. Ganzer P.D., Sharma G. Opportunities and challenges for developing closed-loop bioelectronic medicines // Neural Regen. Res. 2019. 14. № 1. P. 46–50.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.243697>
 49. Gjorgjieva J., Evers J.F., Eglen S.J. Homeostatic Activity-Dependent Tuning of Recurrent Networks for Robust Propagation of Activity // J. Neurosci. 2016. V. 36. № 13. P. 3722–3734.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2511-15.2016>
 50. Goessl V.C., Curtiss J.E., Hofmann S.G. The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: a meta-analysis // Psychol. Med. 2017. V. 47. № 15. P. 2578–2586.
<https://doi.org/10.1017/S0033291717001003>
 51. Gonzalez-Rodriguez A., Ramon J.L., Morell V., Garcia G.J., Pomares J., Jara C.A., Ubeda A. Evaluation of Optimal Vibrotactile Feedback for Force-Controlled Upper Limb Myoelectric Prostheses // Sensors (Basel). 2019. V. 19. № 23. P. 5209.
<https://doi.org/10.3390/s19235209>
 52. Greco C.M., Sassone-Corsi P. Circadian blueprint of metabolic pathways in the brain // Nat. Rev. Neurosci. 2019. V. 20. № 2. P. 71–82.
<https://doi.org/10.1038/s41583-018-0096-y>
 53. Gross M.J., Shearer D.A., Bringer J.D., Hall R., Cook C.J., Kilduff L.P. Abbreviated Resonant Frequency Training to Augment Heart Rate Variability and Enhance On-Demand Emotional Regulation in Elite Sport Support Staff // Appl. Psychophysiol. Biofeedback. 2016. V. 41. № 3. P. 263–274.
<https://doi.org/10.1007/s10484-015-9330-9>
 54. Gruzelić J.H. EEG-neurofeedback for optimising performance. I: A review of cognitive and affective outcome in healthy participants // Neurosci. Biobehav. Rev. 2014. V. 44. P. 124–141.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.09.015>
 55. Hampson M., Ruiz S., Ushiba J. Neurofeedback // Neuroimage. 2019. P. 116473.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116473>
 56. Haegens S., Zion Golumbic E. Rhythmic facilitation of sensory processing: A critical review // Neurosci. Biobehav. Rev. 2018. V. 86. P. 150–165.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.12.002>
 57. Heck D.H., McAfee S.S., Liu Y., Babajani-Feremi A., Rezaie R., Freeman W.J., Wheless J.W., Papanicolaou A.C., Ruszinkó M., Sokolov Y., Kozma R. Breathing as a Fundamental Rhythm of Brain Function // Front. Neural Circuits. 2017. V. 10. P. 115.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2016.00115>
 58. Herrero J.L., Khuvis S., Yeagle E., Cerf M., Mehta A.D. Breathing above the brain stem: volitional control and

- attentional modulation in humans // *J. Neurophysiol.* 2018. V. 119. № 1. P. 145–159.
<https://doi.org/10.1152/jn.00551.2017>
59. *Hinterberger T., F rnrohr E.* The Sensorium: Psychophysiological Evaluation of Responses to a Multimodal Neurofeedback Environment // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.* 2016. V. 41. № 3. P. 315–329.
<https://doi.org/10.1007/s10484-016-9332-2>
60. *Jackson A.F., Bolger D.J.* The neurophysiological bases of EEG and EEG measurement: A review for the rest of us // *Psychophysiology.* 2014. V. 51. № 11. P. 1061–1071.
<https://doi.org/10.1111/psyp.12283>
61. *Janka A., Adler C., Brunner B., Oppenrieder S., Duschek S.* Biofeedback Training in Crisis Managers: A Randomized Controlled Trial // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.* 2017. V. 42. № 2. P. 117–125.
<https://doi.org/10.1007/s10484-017-9360-6>
62. *Jerath R., Crawford M.W., Barnes V.A., Harden K.* Self-regulation of breathing as a primary treatment for anxiety // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.* 2015. V. 40. № 2. P. 107–115.
<https://doi.org/10.1007/s10484-015-9279-8>
63. *Kober S.E., Schweiger D., Reichert J.L., Neuper C., Wood G.* Upper Alpha Based Neurofeedback Training in Chronic Stroke: Brain Plasticity Processes and Cognitive Effects // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.* 2017. V. 42. № 1. P. 69–83.
<https://doi.org/10.1007/s10484-017-9353-5>
64. *Kober S.E., Sp rk R., Bauernfeind G., Wood G.* Age-related differences in the within-session trainability of hemodynamic parameters: a near-infrared spectroscopy-based neurofeedback study // *Neurobiol. Aging.* 2019. V. 81. P. 127–137.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.05.022>
65. *Kotwas I., McGonigal A., Khalifa S., Bastien-Toniazzo M., Bartolomei F., Micoulaud-Franchi J.A.* A case-control study of skin conductance biofeedback on seizure frequency and emotion regulation in drug-resistant temporal lobe epilepsy // *Int. J. Psychophysiol.* 2018. V. 123. P. 103–110.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2017.10.005>
66. *Lo M.C., Widge A.S.* Closed-loop neuromodulation systems: next-generation treatments for psychiatric illness // *Int. Rev. Psychiatry.* 2017. V. 29. № 2. P. 191–204.
<https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1282438>
67. *Lopez-Samaniego L., Garcia-Zapirain B.* A Robot-Based Tool for Physical and Cognitive Rehabilitation of Elderly People Using Biofeedback // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2016. V. 13. № 12. P. 1176.
<https://doi.org/10.3390/ijerph13121176>
68. *Manor R., Mishali L., Geva A.B.* Multimodal Neural Network for Rapid Serial Visual Presentation Brain Computer Interface // *Front. Comput. Neurosci.* 2016. V. 10. P. 130.
<https://doi.org/10.3389/fncom.2016.00130>
69. *Marzbani H., Marateb H.R., Mansourian M.* Neurofeedback: A Comprehensive Review on System Design, Methodology and Clinical Applications // *Basic Clin. Neurosci.* 2016. V. 7. № 2. P. 143–158.
<https://doi.org/10.15412/J.BCN.03070208>
70. *Massaro S.* Neurofeedback in the workplace: from neurorehabilitation hope to neuroleadership hype? // *Int. J. Rehabil. Res.* 2015. V. 38. № 3. P. 276–278.
<https://doi.org/10.1097/MRR.0000000000000119>
71. *McFarland D.J., Vaughan T.M.* BCI in practice // *Prog. Brain Res.* 2016. V. 228. P. 389–404.
<https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2016.06.005>
72. *Miranda R.A., Casebeer W.D., Hein A.M. et al.* DARPA-funded efforts in the development of novel brain-computer interface technologies // *J. Neurosci. Methods.* 2015. V. 244. P. 52–67.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2014.07.019>
73. *Myrden A., Chau T.* Feature clustering for robust frequency-domain classification of EEG activity // *J. Neurosci. Methods.* 2016. V. 13. № 6. P. 066022.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.01.014>
74. *Nagai Y., Jones C.I., Sen A.* Galvanic Skin Response (GSR)/Electrodermal/Skin Conductance Biofeedback on Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front. Neurol.* 2019. V. 10. P. 377.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00377>
75. *Neblett R.* Surface Electromyographic (SEMG) Biofeedback for Chronic Low Back Pain // *Healthcare (Basel).* 2016. V. 4. № 2. P. 27.
<https://doi.org/10.3390/healthcare4020027>
76. *Nozaradan S., Peretz I., Keller P.E.* Individual Differences in Rhythmic Cortical Entrainment Correlate with Predictive Behavior in Sensorimotor Synchronization // *Sci Rep.* 2016. V. 6. P. 20612.
<https://doi.org/10.1038/srep20612>
77. *Omejc N., Rojc B., Battaglini P.P., Marusic U.* Review of the therapeutic neurofeedback method using electroencephalography: EEG Neurofeedback // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2019. V. 19. № 3. P. 213–220.
<https://doi.org/10.17305/bjbm.2018.3785>
78. *Papo D.* Neurofeedback: Principles, appraisal, and outstanding issues // *Eur. J. Neurosci.* 2019. V. 49. № 11. P. 1454–1469.
<https://doi.org/10.1111/ejn.14312>
79. *Petta L.M.* Resonance Frequency Breathing Biofeedback to Reduce Symptoms of Subthreshold PTSD with an Air Force Special Tactics Operator: A Case Study // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback.* 2017. V. 42. № 2. P. 139–146.
<https://doi.org/10.1007/s10484-017-9356-2>
80. *Pfeifer G., Garfinkel S.N., Gould van Praag C.D., Sahota K., Betka S., Critchley H.D.* Feedback from the heart: Emotional learning and memory is controlled by cardiac cycle, interoceptive accuracy and personality // *Biol. Psychol.* 2017. V. 126. P. 19–29.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2017.04.001>
81. *Pokrovskii V.M., Polischuk L.V.* Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status // *J. Integr. Neurosci.* 2016. V. 15. № 1. P. 19–35.
<https://doi.org/10.1142/S0219635216500060>
82. *Ros T., Baars B., Lanius R.A., Vuilleumier P.* Tuning pathological brain oscillations with neurofeedback: a systems neuroscience framework // *Front. Hum. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 1008.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.01008>
83. *Roy C., Lagarde J., Dotov D., Dalla Bella S.* Walking to a multisensory beat // *Brain Cogn.* 2017. V. 113. P. 172–183.
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2017.02.002>

84. *Shaffer F., Ginsberg J.P.* An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms // *Front. Public Health.* 2017. V. 5. P. 258.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
85. *Shaffer F., McCraty R., Zerr C.L.* A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability // *Front. Psychol.* 2014. V. 5. P. 1040.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>
86. *Sitaram R., Ros T., Stoeckel L., Haller S., Scharnowski F., Lewis-Peacock J., Weiskopf N., Blefari M.L., Rana M., Oblak E., Birbaumer N., Sulzer J.* Closed-loop brain training: the science of neurofeedback // *Nat. Rev. Neurosci.* 2017. V. 18. № 2. P. 86–100.
<https://doi.org/10.1038/nrn.2016.164>
87. *Slutzky M.W., Flint R.D.* Physiological properties of brain-machine interface input signals // *J. Neurophysiol.* 2017. V. 118. № 2. P. 1329–1343.
<https://doi.org/10.1152/jn.00070.2017>
88. *Steffen P.R., Austin T., DeBarros A., Brown T.* The Impact of Resonance Frequency Breathing on Measures of Heart Rate Variability, Blood Pressure, and Mood // *Front. Public Health.* 2017. V. 5. P. 222.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00222>
89. *Thibault R.T., Lifshitz M., Raz A.* The self-regulating brain and neurofeedback: experimental science and clinical promise // *Cortex.* 2016. V. 74. P. 247–261.
<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.10.024>
90. *Tolin D.F., Davies C.D., Moskow D.M., Hofmann S.G.* Biofeedback and Neurofeedback for Anxiety Disorders: A Quantitative and Qualitative Systematic Review // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020. V. 1191. P. 265–289.
https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_16
91. *Valeriani D., Cinel C., Poli R.* Brain-Computer Interfaces for Human Augmentation // *Brain Sci.* 2019. V. 9. № 2. P. 22.
<https://doi.org/10.3390/brainsci9020022>
92. *Zaccaro A., Piarulli A., Laurino M., Garbella E., Menicucci D., Neri B., Gemignani A.* How Breath-Control Can Change Your Life: A Systematic Review on Psycho-Physiological Correlates of Slow Breathing // *Front. Hum. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 353.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00353>

Neurointerfaces Based on Endogenous Rhythms of the Body to Optimize the Functional State of a Person and His Cognitive Rehabilitation

A. I. Fedotchev^{1, *}, S. B. Parin², S. A. Polevaya³

¹*Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino, Moscow region, 142290 Russia*

²*Nizhny Novgorod State University named after N.I. Lobachevsky, Nizhny Novgorod, 603950 Russia*

³*Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, 603005 Russia*

*e-mail: fedotchev@mail.ru

Abstract—The review of research papers of last 5 years on a problem of designing and management in technogenic systems - neurointerfaces and neurofeedback systems — is presented. Modern approaches to the use of neurointerfaces in medicine, engineering psychology and in cognitive rehabilitation of a person are considered. The main attention is paid to the neurointerfaces based on the use of system-forming endogenous rhythms of the body - the rhythms of the electroencephalogram (EEG), the rhythm of the heartbeats and the rhythm of breathing. The advantages, state of the art and the problems of this line of research are analyzed, and promising ways of solving its key issues are outlined. The results of the authors' own developments in this direction are presented.

Keywords: brain-computer interface, neurofeedback, electroencephalogram (EEG), system-forming endogenous rhythms, musical neurointerface, functional state correction

УДК 612.86

КОМПЛЕКСНЫЕ НАРУШЕНИЯ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ СЕНСОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

© 2021 г. Е. В. Бигдай^{а, *}, В. О. Самойлов^а, А. А. Синегубов^{а, б}

^аИнститут физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург, 199034 Россия

^бФедеральное государственное бюджетное учреждение “Национальный медицинский исследовательский центр
им. В.А. Алмазова” Министерства здравоохранения Российской Федерации,
г. Санкт-Петербург, 197341 Россия

*e-mail: bigday50@mail.ru

Поступила в редакцию 20.06.2020 г.

После доработки 30.09.2020 г.

Принята к публикации 02.11.2020 г.

В статье анализируются литературные данные, из которых следует, что функционирование обонятельной системы нарушается при шизофрении. Структурные и функциональные аномалии простираются от коры до периферического аппарата обонятельной сенсорной системы. Поскольку обонятельная сенсорная система анатомически наиболее тесно связана с височно-лимбическими и лобными долями, которые в наибольшей степени вовлечены в шизофрению и лежат в основе социальных, эмоциональных и когнитивных аномалий при данной патологии, исследования обоняния могут служить адекватным инструментом для оценки структурной и функциональной целостности данных патоморфологических нервных субстратов. Благодаря этой связи обонятельную дисфункцию можно использовать в качестве чувствительного индикатора как для ранней диагностики шизофрении, так и для дифференциальной диагностики, особенно у лиц с высоким генетическим риском заболевания. Особенный интерес представляет собой связь одного из ведущих патогенетических звеньев шизофрении — дефекта постнатального нейрогенеза — с формированием аномалий обонятельной системы. В последнее время в исследованиях шизофрении начала применяться биопсия обонятельного нейроэпителия, которая позволяет наблюдать молекулярные механизмы патогенеза заболевания в модельных культурах. Таким образом, обонятельный нейроэпителий может быть использован в качестве модели, которая позволяет не только облегчить идентификацию доклинических биомаркеров, но также связывать их с конкретными механизмами заболевания.

Ключевые слова: шизофрения, патофизиология, обоняние

DOI: 10.31857/S0301179821020028

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения — психическое расстройство (или группа психических расстройств) с полиморфной симптоматикой, характеризующееся постепенно нарастающими изменениями личности с негативными изменениями и различными по тяжести и выраженности продуктивными психопатологическими проявлениями. Шизофрения относится к десяти ведущим причинам инвалидности в мире. Так, в Отчете ВОЗ шизофрения входит в восьмерку заболеваний с самым высоким показателем инвалидизации в возрастной группе 15–44 лет. Более 60% больных шизофренией трудоспособного возраста являются инвалидами, в РФ эта цифра может достигать 265 тыс. чел. Суммарное бремя шизофрении в РФ составило 196.7 млрд рублей в 2009 году. Затраты на лечение составили 54 млрд рублей (27.5% бремени шизо-

френии), из которых 85% пришлось на больничное лечение. Социальные издержки связаны более чем на 90% с инвалидностью лиц трудоспособного возраста.

Одним из наиболее характерных клинических аспектов шизофрении является ее начало в раннем возрасте, сокращение продолжительности жизни на 20–30 лет. Кроме того, средний возраст поступления в дома престарелых на 15 лет раньше у пациентов с шизофренией по сравнению с общим населением (т.е. 65 лет против 80 лет), а риск поступления в дома престарелых почти в 4 раза выше у людей среднего возраста (40–64 года пациенты с шизофренией по сравнению с людьми того же возраста в общей популяции). В этом отчетливо проявляются признаки раннего старения. Olaoluwa O Okusaga [51] предложена теория, согласно которой ускоренное старение при ши-

зофрении обусловлено генерацией свободных радикалов в результате ослабления механизмов антиоксидантной защиты, повреждающих клетки и ткани. Полагают, что шизофрения является формой прогерии.

В настоящее время когнитивные расстройства признаны в качестве стержневых симптомов шизофрении [39]. Они обуславливаются нейроанатомическими и физиологическими аномалиями в лимбической коре, вентромедиальной височной доле, энторинальной коре, в передней поясной извилине, а также в гиппокампе, которые, как известно, играют важную роль в высших когнитивных функциях. Они обнаруживаются уже в первом психотическом эпизоде и выявляются также у не имеющих нарушений сиблингов [5, 10].

Из всех органов чувств обоняние наиболее тесно связано с этими нейроанатомическими областями. Поэтому структурные нарушения в них будут сопровождаться обонятельной дисфункцией, а при ослаблении обоняния, в свою очередь, ухудшается познавательная деятельность, рабочая память, развивается депрессия, изменяются эмоции [80]. Поскольку существует связь между потерей обонятельной функции и шизофренией, исследования обоняния могут быть хорошими инструментами для оценки структурной и функциональной целостности нервных субстратов, лежащих в основе когнитивных и эмоциональных нарушений, связанных с шизофренией, а, возможно, и предсказывать им, предупреждая о риске возможного заболевания [31, 56].

Следует отметить, что данные о нарушениях молекулярных и клеточных механизмов развития нервной ткани при шизофрении получают при изучении трупного материала, поскольку доступ к нейронам мозга затруднен или даже невозможен у живых пациентов. Необходимость в таких исследованиях привела к разработке методов получения биопсии обонятельного нейроэпителия живых пациентов [23], которая может быть надежно и безопасно использована в клинических испытаниях на людях [60]. Поэтому есть основания полагать, что периферический аппарат обонятельной сенсорной системы может быть мишенью исследований, расширяющей понимание лежащих в основе патологии шизофрении механизмов аномального развития мозга.

2. НЕЙРОАНАТОМИЯ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ СЕНСОРНОЙ СИСТЕМЫ

Обонятельная система обладает некоторыми особенностями, которые отличают ее от других сенсорных систем: она не имеет прямых проекций из обонятельной луковицы (ОЛ) в таламус [14, 38]. Обонятельные рецепторные нейроны — биполярные нейроны, аксоны которых формируют

немиелинизированные афферентные волокна, проходящие через решетчатую кость в полость черепа, где формируют нейриты с дендритами митральных и пучковых клеток — гломерулы. Из ОЛ аксоны нейронов второго порядка посылают прямые проекции в ипсилатеральную пириформную и энторинальную кору, миндалину, гиппокамп и орбитофронтальную кору, а также через переднюю комиссуру к обонятельным кортикальным зонам в контрлатеральном полушарии, обеспечивая интеграцию обонятельных входов с левой и правой стороны [49].

Следовательно, ОЛ посылает прямые проекции от аксонов обонятельных нейронов к нейроанатомическим субстратам, которые вовлечены в шизофрению. Следует отметить, что обонятельный эпителий подвергается непосредственному воздействию окружающей среды, а, следовательно, только через два синапса между обонятельными рецепторами и вторичными корковыми и подкорковыми зонами, обонятельная система обеспечивает наиболее прямой доступ из окружающей среды к тем областям коры, которые повреждаются при шизофрении.

В отличие от других сенсорных систем, в обонятельной системе протекает нейрогенез на протяжении всей жизни. Обонятельный эпителий регенерирует приблизительно каждые 2–3 мес. Базальные стволовые клетки делятся, давая начало новым незрелым нейронам, которые мигрируют к поверхности эпителия. Эти клетки дифференцируются в зрелые рецепторные нейроны, которые проецируют новые аксоны в гломерулы ОЛ и формируют новые синапсы с нейронами-мишенями [3, 65]. С другой стороны, регенерация нейронов ОЛ обеспечивается клетками-предшественниками, мигрирующими из самого крупного у млекопитающих очага постнатального нейрогенеза — субвентрикулярной зоны [40].

Таким образом, обонятельная система предлагает беспрецедентную возможность наблюдать процессы нейрогенеза, роста нейритов и образования синапсов, которые больше не проявляются в какой-либо значительной степени в других областях мозга взрослого человека. Учитывая растущие клинические и посмертные данные, свидетельствующие о роли патологического нейроразвития в патогенезе шизофрении, обонятельная система может иметь особые перспективы для понимания патогенеза данного расстройства.

Развитие обонятельной сенсорной системы начинается с 12, а заканчивается к 23 нед. эмбриональной стадии [8, 44]. Поэтому уже на ранних стадиях эмбрионального развития она подвержена внутриутробному влиянию вредных химических и физических факторов. Доказательством этому могут служить данные, полученные на крольчатах, подверженных гипоксии в утробе матери. Гипо-

ксические условия в период эмбрионального развития вызывали у новорожденных крольчат нарушения поведенческих реакций на обонятельный стимул, которые коррелировали с функциональными и структурными аномалиями в обонятельном эпителии, проявившимися в уменьшении количества зрелых обонятельных рецепторных нейронов, общего количества клеток и утолщении самого эпителия [20].

Таким образом, вредные химические и физические факторы уже на раннем эмбриональном этапе могут приводить к аномалиям развития обонятельной системы как в рецепторном аппарате, так и в центральных отделах обонятельной сенсорной системы, нарушая функцию распознавания запахов, обеспечивающую приспособление к окружающей среде и выживание вида. Вероятно, такие нарушения могут также играть роль в этиологии шизофрении. И можно предположить, что ранние аномалии развития в структуре, росте или функционировании обонятельных нейронов не только приводят к нарушению обонятельной функции, но также отражают аномалии развития нервной системы.

3. ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ОБОНЯНИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Появляется все больше свидетельств того, что эндофенотипом шизофрении является обонятельная дисфункция. Полагают, что биологические основы обонятельной дисфункции могут дать ключ к патофизиологическим механизмам и в других областях мозга [7, 47, 50].

3.1. Обонятельная чувствительность

Обонятельная чувствительность определяется по порогам обнаружения запаха, то есть по той минимальной концентрации запаха, которую способен обнаруживать человек без его качественной оценки. Считается, что пороговый параметр отражает функцию рецепторного аппарата, не затрагивая центрального отдела обонятельной системы. Поэтому исследования остроты обоняния или порогов обнаружения больше фокусируются непосредственно на обработке обонятельной сенсорной информации, изолированной от когнитивных процессов. В связи с этим ослабление остроты обоняния связывают с ухудшением в периферическом отделе обонятельной сенсорной системы [75].

Показано, что у пациентов с шизофренией десятикратно увеличиваются пороги обнаружения запаха, а, следовательно, ослабляется обонятельная чувствительность [56]. Причем, у них она значительно ослаблена уже без приема лекарств, а

нейролептики еще больше усугубляют ухудшение функции рецепторных нейронов [23, 33, 64, 75].

3.2. Способность идентифицировать запахи

Способность идентифицировать запахи тестируют с помощью различных стандартных обонятельных тестов, но чаще других используют UPSIT — University of Pennsylvania Smell Identification Test [19]. Этот обонятельный тест позволяет обнаружить связь между обонянием и нейропсихологическими нарушениями и может служить показателем церебральной целостности [27]. При этом ослабление в способности идентифицировать запахи, в отличие от обонятельных порогов, отражает нарушения центрального аппарата обонятельной сенсорной системы, связанного с когнитивными функциями, памятью и эмоциями [47]. Поэтому применение этого доступного метода обонятельного тестирования может быть неинвазивным и недорогим методом оценки патологии головного мозга [58].

Как показывает анализ литературы, при шизофрении способность идентифицировать запахи ослаблена, что свидетельствует об ослаблении обонятельной памяти. Этот показатель специфически характеризует именно шизофрению, поскольку степень нарушения относительно умеренная по сравнению с таковой при болезни Гентингтона, Альцгеймера, Паркинсона и Корсакова, при которых нейропатология и слабоумие более выражено, а позитивные симптомы психоза — менее [6]. У пациентов с шизофренией, проявляющих снижение способности идентифицировать запахи, затронуты центральные отделы обонятельного анализатора, о чем свидетельствуют более глобальные когнитивные нарушения у них. Причем этот дефицит обоняния распространяется на приятные запахи в большей степени, чем на неприятные. Полагают, что ассоциация с приятными запахами является результатом более высокой степени невропатологии и, следовательно, более низкого глобального когнитивного функционирования у пациентов с трудностями обработки гедонистических характеристик запахов [31]. Таким образом, степень ослабления способности идентифицировать запахи дает основание для суждения о степени нарушения когнитивных функций у пациентов с шизофренией. С этими результатами согласуются данные Yilmaz [79]. Они показали, что дефицит идентификации у пациентов с шизофренией имеет высокую корреляцию с длительностью заболевания и со степенью негативных симптомов. Больные характеризуются слабой реакцией на эмоциональные стимулы и сниженной гедонистической реакцией на пахучие раздражители, особенно на приятные запахи, что, по-видимому, свидетельствует о специфическом дефиците в выявлении приятных запахов у

пациентов с шизофренией. Эти исследования показали, что нарушение не связано с использованием нейролептиков, открытой психопатологией и курением и чаще встречается у мужчин, чем у женщин.

Тестирование способности к идентификации запахов у 22 пациентов с сверхвысоким риском развития психоза выявило значительное ухудшение способности к обонятельной идентификации, что, по мнению Brewster et al., является преморбидным маркером перехода к шизофрении, так как проявляется в начале заболевания и не объясняется действием лекарств. Эти нарушения обоняния определялись только у субъектов с последующим развитием шизофрении, а не других психотических расстройств [9].

Таким образом, литературные данные позволяют сделать вывод о том, что существует функциональная корреляция между обонянием и шизофренией, и характеристика ослабления способности идентифицировать запахи может оказаться неинвазивным и недорогим методом оценки патологии головного мозга [58]. Atanasova et al. представляет обоняние в качестве потенциально-го когнитивного маркера психотических заболеваний [2]. Однако, несмотря на растущий интерес к обонятельным аномалиям у пациентов с шизофренией, в литературе не удалось найти работ, посвященных связи между специфическими нарушениями обоняния у пациентов с шизофренией (т.е. способность идентифицировать и дискриминировать запахи, остроту обоняния) с различными проявлениями симптомов этого заболевания. Учитывая предполагаемые различия в нейроанатомических представительствах для этих различных обонятельных функций, можно ожидать, что они будут дифференциально нарушены при расстройстве. Это, в свою очередь можно использовать для дифференциальной диагностики шизофрении.

Встает вопрос: могут ли обонятельные аномалии, наблюдаемые при шизофрении, быть генетически опосредованы? Посредством этого же UPSIT теста Korala et al. оценивали обонятельную идентификационную способность у выходцев из семей с семейной шизофренией с проявлениями психотических расстройств и без них. Оказалось, что у членов семьи без проявлений психических расстройств показатели были лучше, чем у членов семьи с психическими расстройствами, но хуже, чем в контроле. На основании результатов своего исследования авторы пришли к заключению, что обонятельный дефицит может накапливаться в семьях с шизофренией и это может свидетельствовать о генетической предрасположенности к психозу [35].

В другой работе Korala et al. изучали потенциальную роль генетического фактора обонятель-

ной дисфункции, оценивая 12 пар монозиготных близнецов, дискордантных по шизофрении, и сопоставляли с 12 здоровыми, того же пола и возраста. Обонятельная функция определялась с использованием стандартного UPSIT теста. Результаты исследования выявили пониженную способность идентифицировать запахи у монозиготных близнецов и позволили прийти к заключению, что церебральной дисфункции могут способствовать генетические факторы, которые можно оценивать по способности к обонятельной идентификации [34]. Эти данные подтверждаются и в исследовании Roalf et al. [57].

Таким образом, из анализа литературы можно заключить, что обонятельные аномалии, наблюдаемые при шизофрении, генетически опосредованы.

Рассмотренные выше примеры свидетельствуют об ослаблении способности к идентификации запахов, а, следовательно, когнитивных функций и снижении интеллекта при шизофрении у взрослых. Важным является исследование нарушения этой функции у подростков с ранним психозом. Cogswan et al. изучали обонятельную дисфункцию у подростков с ранним психозом в возрасте 11–17 лет и выявили ослабление идентификационной способности, сильнее всего связанное с негативными симптомами и снижением интеллекта. Следовательно, снижение способности идентифицировать запахи является характеристикой раннего психоза, и этот показатель может быть полезен в прогностических целях [13].

3.3. Диагностическая специфичность

В области нейропсихиатрии показана связь обоняния с такими нейродегенеративными расстройствами, как болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона и рассеянный склероз [43, 36] медиальные области височных долей, которые получают афференты из обонятельной луковицы, раньше других вовлекаются в характерную невропатологию этого расстройства, ослабление обонятельной функции может быть ранним индикатором начала заболевания до развития клинически наблюдаемой потери памяти [42, 78].

Вопрос о диагностической специфичности или ее отсутствии гораздо менее определен в отношении основных психических расстройств. Было проведено всего несколько исследований обоняния при аффективных расстройствах, но их данные противоречивы.

Приведенные выше данные о том, что обонятельные нарушения во время продромальной фазы в значительной степени предсказывают последующий диагноз шизофрении, подтверждают предположение о том, что обонятельная дис-

функция может быть специфическим маркером предрасположенности к заболеванию.

Тем не менее, важно подчеркнуть, что все эти выводы были основаны на поведенческих показателях, которые основаны на сотрудничестве субъекта, его мотивации, внимании и когнитивных способностях. Таким образом, остается неясным, означает ли обонятельный дефицит первичное нарушение в обонятельном нервном субстрате или это просто отражение более диффузного когнитивного или аффективного нарушения.

Следует отметить, что приведенные выше исследования не включали структурные или физиологические оценки целостности обонятельной системы. Поэтому важно рассмотреть нейробиологические данные, подтверждающие специфические нарушения в каждом из 3 компонентов обонятельной системы — центральном, проводящем и периферическом отделах.

4. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ СЕНСОРНОЙ СИСТЕМЫ

4.1. Структурные аномалии обонятельной коры

Было проведено огромное количество исследований с использованием количественной магнитно-резонансной томографии (МРТ) при шизофрении. В фокусе данных исследований были преимущественно области височной доли, в том числе верхняя височная извилина, гиппокамп и миндалина. Интерес к этим конкретным регионам проистекает из их связи с речевой, когнитивной памятью и аффективными симптомами, которые характерны для шизофрении. В свою очередь, обонятельная сенсорная система анатомически наиболее тесно с ними связана. Полагают, что обонятельные нарушения опосредованы теми же нейробиологическими механизмами, которые лежат в основе отличительных характеристик симптомов шизофрении [56]. Локализация обонятельных сетей в префронтальной коре делает их особенно уязвимыми для aberrантных процессов развития нервной системы, которые, как считается, участвуют в патогенезе шизофрении [31].

Анатомически, только два синапса отделяют обонятельную луковицу — первое реле обработки запаха — от зубчатой извилины гиппокампа [42]. Как полагают Dahmani et. al. [17], эволюция обоняния шла параллельно с развитием навигации, а, следовательно, пространственной памяти. В связи с этим, способность идентифицировать запахи и пространственная память связаны такими перекрывающимися областями мозга, как орбитофронтальная кора и гиппокамп, которые имеют свои корни в параллельной эволюции обонятельной и гиппокампальной систем.

Патоморфоз шизофрении включает в себя аномалии в области височно-лимбических и лоб-

ных долей [62]. Эти же отделы головного мозга ответственны за специфические психофизические характеристики обоняния. Контрвзаимодействие сенсорного и лимбического отделов участвует в процессе консолидации памяти [42]. Они связаны с аффективными и мнестическими функциями, которые в основном нарушаются при шизофрении [67]. Было постулировано, что обоняние может использоваться для оценки обусловленных болезнью когнитивных и эмоциональных нарушений [53]. Более того, некоторые исследователи обонятельную дисфункцию связывают с прогрессированием заболевания.

У больных шизофренией развиваются генерализованные нарушения в лобных долях. Такое заключение было основано на результатах, полученных посредством комбинации позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с обонятельным тестированием с помощью UPSIT [59]. В недавних исследованиях обнаружена положительная корреляция между обонятельной дисфункцией и особенностями мозга, выявленными нейровизуализационными методами у лиц, входящих в группу риска [32].

Schecklmann et al. указали, что специфические изменения обонятельной функции особенно характерны для расстройств с дофаминергической патологией (например, аутизм и шизофрения) [30, 61]. Как известно, дофаминергические интернейроны модулируют обнаружение и распознавание запаха через D2 рецепторы. Предположили, что потеря D2 рецепторов обуславливается заметной потерей митральных клеток, чьи дендриты в гломерулах преимущественно экспрессируют эти рецепторы. Поэтому это важный дофаминергический путь, возможно, является ключом к изучению обоняния при психоневрологических расстройствах. Аномалии в дофаминергической нейротрансмиссии, как полагают, играют роль в патофизиологии шизофрении, связанной с дисфункцией обоняния, что в свою очередь приводит к снижению синаптической эффективности в обонятельной луковице у пациентов с шизофренией [21].

В отличие от других сенсорных путей, обонятельный путь обходит ствол мозга и непосредственно входит в обонятельную луковицу, далее посылая проекции на латеральный обонятельный тракт и переднюю и заднюю грушевидные кортикальные слои. У людей задняя грушевидная кора в височной доле была выделена для кодирования категориального восприятия запахов [29] в то время как передняя грушевидная кора в лобной доле чувствительна к контролю внимания более высокого порядка [4].

С помощью ПЭТ было показано, что при шизофрении дисфункция обонятельных ощущений

связана с левой передней корой, смежной со скорлупой, и левой нижней лобной извилиной [55].

Способность к идентификации запахов и пространственная память вовлекают в обработку информации перекрывающиеся области мозга, которые включают орбитофронтальную кору и гиппокамп, который участвует в механизмах формирования эмоций, консолидации памяти, пространственной памяти [17]. По результатам структурной магнитно-резонансной томографии и посмертных исследований анатомические дефекты гиппокампа проявлялись в уменьшении его объема, плотности и ориентация его клеток и деформации формы. Все эти дефекты обнаруживались уже в первом психотическом эпизоде, а также у братьев- и сестер-пробандов без психических расстройств, у лиц с риском развития шизофрении. Посмертный анализ молекулярных маркеров зрелости нейронов в зубчатой извилине выявил снижение числа зрелых нейронов в ней в мозге пациентов с шизофренией и биполярным расстройством. Считают, что именно этим обусловлены когнитивные нарушения у пациентов с шизофренией [5].

Вместе с тем, все большее число исследований в настоящее время изучает энторинальную кору (область Бродмана, 28), которая функционирует как критическое реле между гиппокампом и ассоциативными областями коры и также получает прямые афферентные входные сигналы из обонятельной луковицы. В работе Pearlson et al., 46 пациентов с шизофренией сравнивали с 60 пациентами с нормальным контролем и 27 пациентами с биполярным синдромом при двусторонних МРТ измерениях объема этой области мозга. Анализ результатов выявил уменьшение объема энторинальной коры при шизофрении [54].

В работе Turetsky et al. регистрировали электрофизиологические реакции у 21 пациента с шизофренией посредством регистрации потенциалов, вызванных обонятельными стимулами. Анализ полученных данных привел к заключению о физиологических нарушениях в первичной обонятельной коре, лежащих в основе ослабления поведенческой обонятельной реакции у пациентов с шизофренией. По мнению авторов, понимание природы таких физиологических обонятельных нарушений может помочь понять основную невропатологию этого расстройства [70].

Обследование 19 пациентов мужского пола с шизофренией и 19 контрольных мужчин посредством трехмерного морфометрического протокола для анализа МРТ изображений высокого разрешения выявило, что у пациентов медиальные объемы височной доли меньше по сравнению с контролем [63].

Чтобы установить связь между обонятельными нарушениями и региональными нарушениями го-

ловного мозга при шизофрении, сопоставляли данные, полученные на 38 пациентах посредством МРТ и поведенческого тестирования обоняния и памяти. Оценка полученных результатов показала, что у пациентов с шизофренией уменьшен объем периринальной коры, что коррелировало со снижением обонятельной чувствительности, определяемой по уровню обонятельных порогов обнаружения запахов [71]. Таким образом, авторам удалось доказать, что у пациентов с шизофренией уменьшается объем коры в областях мозга, которые получают прямые афференты из обонятельной луковицы. При этом поведенческие обонятельные нарушения связаны со структурными аномалиями мозга в этих регионах.

Crespo-Facorro et al. изучали морфологию коры височной области и взаимосвязь этих показателей с клиническими характеристиками височного отдела, который является важным компонентом паралимбической цепи, у 30 пациентов контрольной группы и 30 пациентов с шизофренией. У пациентов с шизофренией было выявлено уменьшение объема этой области мозга, которое коррелировало с тяжестью неорганизованных и психотических симптомов [15].

Таким образом, из анализа литературы следует, что обонятельными нарушениями и региональные нарушения головного мозга при шизофрении связаны между собой.

4.2. Обонятельная луковица

Патоморфологический субстрат обонятельной дисфункции при шизофрении может лежать в обонятельной луковице, в гломерулы которой проецируется аксон от обонятельной клетки, экспрессирующей специфический рецептор. Поэтому обонятельные гломерулы, связанные с разными рецепторными нейронами, воспринимающими различные запахи, образуют своеобразную карту запахов в обонятельной луковице; причем каждый обонятельный клубочек может распознавать пахучие молекулы с определенными структурными свойствами [76].

Обнаружено, что при шизофрении объем обонятельной луковицы меньше. По данным МРТ обонятельная луковица у больных в среднем на 23% меньше, чем в контрольной группе [68]. Объем луковиц в независимой выборке пациентов, а также выборке незатронутых родственников первого уровня подтвердили двустороннее уменьшение объема луковиц у пациентов с шизофренией и членов их семьи с повышенным риском, но с той разницей, что у них наблюдалось уменьшение объема правой, а не левой, обонятельной луковицы [69]. Наличие патологии этого отдела обонятельной сенсорной системы у членов семьи подтверждает гипотезу о генетически опосредованном

факторе предрасположенности, влияющем на первичные сенсорные компоненты обонятельной системы. По мнению авторов исследования, ограничение дефицита правой луковицы у родственников может быть связано с тем, что правое полушарие лучше приспособлено для обработки обонятельных сигналов, чем левое. И эта функциональная асимметрия, по-видимому, распространяется на уровень луковицы. Поэтому развитие правой луковицы может быть более восприимчивым к нарушениям развития или генетическому вмешательству. Полагают, что причиной уменьшения объема обонятельной луковицы может быть снижение активности обонятельных рецепторных нейронов или входов, необходимых для выживания бульбарных интернейронов [41].

Опосредованным доказательством этому могут служить данные, полученные с использованием иммуногистохимии для измерения уровня белков, экспрессируемых в клубочках обонятельной луковицы. Согласно им, при шизофрении нарушается синаптическая передача между обонятельным эпителием и обонятельной луковицей. А это, в свою очередь, что может сказываться на нормальном функционировании обонятельных рецепторных клеток, поскольку исследования бульбоэктомизированных грызунов показали, что наличие обонятельной луковицы необходимо для выживания нейронов обонятельных рецепторов [56].

Egbujo et al. подтвердили эти результаты с помощью иммуногистохимии 13 посмертных образцов обонятельной луковицы от пациентов с шизофренией, оценивая гломерулярную экспрессию пре- и постсинаптических белков, которые участвуют в целостности и функции синапсов. По сравнению с контролем, в гломерулах больных обнаружили значительное снижение трех пресинаптических белков, которые играют решающую роль в везикулярном транспорте глутамата — синапсин Ia, синаптофизин и SNAP-25 и двух постсинаптических белков, необходимых для формирования шипиков и передачи глутаматергических сигналов — спинофилин и PSD-95. Эти данные предоставляют молекулярные доказательства снижения эффективности синапсов в обонятельной луковице, которые могут представлять синаптический механизм, лежащий в основе обонятельной дисфункции при шизофрении [21].

Однако не только эти механизмы участвуют в формировании морфологических изменений в обонятельной луковице при шизофрении. У взрослых млекопитающих нейрогенез в нормальных условиях ограничивается только двумя областями: субгранулярной зоной (SGZ) зубчатой извилины гиппокампа и субвентрикулярной зоной (SVZ). Возможность постнатального нейрогенеза в других областях мозга остается спор-

ным [40]. Turetsky et al. постулировали, что обонятельная система предлагает беспрецедентную возможность наблюдать процессы дифференцировки нейронов и синаптогенеза, которые больше не проявляются в других областях мозга взрослого человека [74].

Было высказано предположение, что часть особенностей строения головного мозга у больных шизофренией есть результат прерванной миграции нейронов, которые не смогли направиться в свой соответствующий кортикальный слой во время развития и в большом количестве скапливались в областях белого вещества, с чем также связано уменьшение объема обонятельной луковицы [77]. Полагают, что к нарушению миграции нейронов при шизофрении приводит неправильная организация цитоскелета, что вызывает ослабление межклеточного взаимодействия и взаимодействия мигрирующих нейронов с внеклеточным матриксом. Доказательством этому служат исследования клеток и тканей, полученных от пациентов с шизофренией, в которых обнаружили нарушение клеточной адгезии и подвижности, а также клеточных процессов, модулирующих миграцию клеток, в которой важную роль играют белки цитоскелета [66].

В обонятельную, как и в другие сенсорные системы, кроме центрального аппарата входят проводящие пути. Глубина обонятельной борозды непосредственно связана с эмбриональным развитием как обонятельной системы, так и коры головного мозга и является опосредованным показателем развития обонятельных трактов. Анализ фотографий 507 препаратов мозга и еще 207 серийных срезов от детей в возрасте от 10 до 44 нед. беременности позволил сделать вывод о том, что она развивается в связи с проекцией обонятельного тракта из обонятельной луковицы в обонятельную кору и, по-видимому, зависит от целостности этого афферентного волоконного тракта для его собственного развития [12]. Показано, что у пациентов с диагнозом “шизофрения” развивается аномалия глубины обонятельной борозды [16]. Следовательно, при шизофрении наблюдаются нарушения проводящей системы мозга и, вероятно, глубина обонятельной борозды может быть патогномоничным маркером аномального развития как переднего мозга, так и обонятельных сенсорных афферентов в течение первой половины беременности.

4.3. Полость носа

Полость носа представляет собой вспомогательный аппарат периферического отдела обонятельной сенсорной системы. Для его морфологической и функциональной характеристики используют акустическую ринометрию. Используя этот подход, были обнаружены структурные ано-

малии, которые могут представлять специфические маркеры эмбриологического нарушения морфогенеза, лежащие в основе шизофрении. Для этого у 40 пациентов с шизофренией и 24 здоровых мужчин измеряли объема носа и выявили, что пациенты имели меньшие объемы задней носовой области, чем добровольцы из контрольной группы, что, по-видимому, отражает специфическую аномалию развития черепа. Такая аномалия может представлять собой один из факторов предрасположенности человека к последующей патологии [48]. В последующем, было выявлено, что данная стигма дисэмбриогенеза является гендер-специфичной [72].

Таким образом, поскольку полость носа развиваются вместе с нёбом и вентральным передним мозгом, и время развития полости носа совпадает с критическим периодом относительно развития шизофрении [24], строение полости носа представляет собой простой маркер эмбриологического нарушенного морфогенеза, способствующего шизофрении.

5. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ АНОМАЛИИ

5.1. Обонятельная кора

Результаты структурной визуализации подтверждаются физиологическими исследованиями обработки обонятельной сенсорной информации, проводящимися посредством вызванных потенциалов с высоким временным разрешением, с помощью которых анализируют физиологические реакции на ранние облигатные афферентные ответы и более поздние контекстуальные процессы. Результаты позволяют получить доказательства того, что функциональная целостность афферентной обонятельной системы нарушается на уровне коры.

Применяя эту методологию к изучению шизофрении, Turetsky et al. впервые охарактеризовали физиологический ответ вызванного обонятельного потенциала у 21 пациента и 20 здоровых контрольных добровольцев. Аномалии данных физиологических показателей были непосредственно связаны с психофизическими показателями: амплитуда N1, которая отражает активность первичной обонятельной коры, коррелировала с повышением обонятельных порогов обнаружения запаха; амплитуда P2, которая отражает вторичные сенсорные интегративные процессы, была связана с нарушением идентификации запаха [70].

5.2. Обонятельный нейроэпителий

Из выше сказанного следует, что обонятельный нейроэпителий тесно связан с важными лимбическими и нейроэндокринными областями головного мозга. Для функционирования обоня-

тельной луковицы, принимающей информацию от обонятельных рецепторных нейронов, необходимо нормальное состояние обонятельного эпителия [56]. Однако в нем выявлено снижение активности обонятельных нейронов, которое не обнаруживается в фибробластах тех же пациентов [22], и эти изменения в обонятельном нейроэпителии коррелируют с признаками, характерными для шизофрении [33]. Эти данные косвенно указывают на измененное состояние обонятельных сенсорных нейронов.

Одним из методов объективного анализа функционального состояния обонятельных клеток является, как известно, регистрация электроольфактограммы (ЭОГ), генерируемая в результате деполяризации обонятельных рецепторных нейронов. Функциональной характеристикой обонятельного нейроэпителия служит вызванный обонятельным раздражителем потенциал. При этом амплитуда локальных ответов ЭОГ зависит не только от концентрации раздражителя, но и от плотности зрелых обонятельных рецепторов в точке регистрации [18].

В исследовании 21 пациента с шизофренией и 18 субъектов контрольной группы у пациентов были зарегистрированы аномально большие ответы на ЭОГ, не коррелирующие с клинической симптоматикой, дозировкой антипсихотических препаратов или курением [73]. Результаты электрофизиологических исследований демонстрируют, что нейрофизиологические нарушения при шизофрении не ограничиваются корковыми и подкорковыми структурами, а включают и периферические сенсорные нейроны.

Электрическая активность обонятельного эпителия, как говорилось выше, связана с количеством зрелых рецепторных нейронов, экспрессирующих специфические к одоранту обонятельные молекулярные рецепторы на своей мембране.

Так, Pantazopoulos et al. у пациентов с шизофренией в обонятельном нейроэпителии выявили клеточные и молекулярные аномалии. В частности, в обонятельных сенсорных нейронах снижена экспрессия хондроитин сульфат протеогликанов (CSPG), ключевых компонентов внеклеточного матрикса, имеющих большое значение для патофизиологии шизофрении. Учитывая роль CSPG в дифференцировке клеток в сенсорном эпителии, авторы предположили, что измененная экспрессия CSPG может способствовать нарушению регуляции линии обонятельных рецепторных нейронов, приводящую к уменьшению числа зрелых рецепторных клеток [52].

В результате плотность и относительная доля незрелых нейронов в ольфакторном эпителии повышается, а базальных клеток — понижается. Причем эти эффекты не являются результатом лечения, поскольку проявлялись наиболее замет-

но у пациентов, которые в течение 1 месяца или более 1 года не получали антипсихотических средств. Такое нарушение нейрональной дифференцировки обонятельного нейроэпителия может обуславливать и нарушения порогов восприятия и нарушения обонятельной идентификации, наблюдаемые при шизофрении [33]. Подтверждением сказанному служат иммуногистохимические исследования на посмертных препаратах обонятельного эпителия 13 пожилых людей с шизофренией и 10 здоровых лиц. Соотношение базальных/незрелых постмитотических/дифференцированных клетки (по p75NGFR, GAP43 и OMP соответственно) у больных было сильно сдвинуто влево, с преобладанием малодифференцированных клеток [6].

Выявленные изменения нейрональной дифференцировки в нейроэпителии у пациентов с шизофренией, сопровождающейся уменьшением числа зрелых клеток, коррелировали с изменениями вызванных потенциалов в ЭОГ. Полагают, что эта дисрегуляция является неотъемлемой частью обонятельной дисфункции при шизофрении [7].

Известно, что только зрелые обонятельные клетки экспрессируют специфические молекулярные рецепторы, способные взаимодействовать с одорантом [68]. Вместе с тем, абсолютное количество клеток у больных не уменьшается. Вероятно, высокую амплитуду ЭОГ, регистрируемую у пациентов с шизофренией, можно объяснить тем, что количество нейронов, которые реагируют на конкретный запах, увеличивается, даже если абсолютное количество зрелых нейронов — нет.

Таким образом, повышенная по сравнению с контролем амплитуда ЭОГ, коррелирующая с аномальной пролиферацией или созреванием предшественников обонятельных нейронов, свидетельствует о разрегулировании процессов неврологического развития обонятельного эпителия при шизофрении. Следовательно, наблюдение за повышенной амплитудой ЭОГ может отражать измененный клеточный состав рецепторного аппарата обонятельной сенсорной системы.

Возможна и другая причина высокой электрической активности обонятельного эпителия при шизофрении, обусловленная высокой степенью деполяризации отдельных обонятельных рецепторных клеток в ответ на действие одоранта, вероятно, из-за неправильной регуляции механизмов ольфакторной сигнальной трансдукции. Как известно, рецепция одорантов начинается с взаимодействия пахучей молекулы с молекулярным рецептором, локализованным в мембране обонятельных жгутиков и сопряженным с G_{olf} , активирующим последующие компоненты сигнального пути [11]. Показано, что в обонятельных клетках

изменяется сопряжение рецептора с G_{olf} и его регуляция при шизофрении [7].

Вторым ключевым вторичным посредником обонятельной рецепции является цАМФ. Как полагают, механизмом высокой амплитуды локального ответа ЭОГ может служить повышенная концентрация цАМФ в обонятельных нейронах. Известно, что в ответ на действие одорантов в цитозоле обонятельных клеток повышается его концентрация, открываются циклонуклеотид-зависимые каналы для входа ионов кальция, в результате чего генерируется рецепторный потенциал [45]. Чем выше содержание цАМФ, тем больше амплитуда рецепторного потенциала, лежащего в основе ЭОГ. Внутриклеточная концентрация этого посредника зависит от активации аденилатциклазы III, сопряженной с G_{olf} -белком. Следовательно, в результате измененной активности второго компонента обонятельной трансдукции (G_{olf} -белка) нарушается регуляция вторичного посредника цАМФ при шизофрении, который может служить маркером этого психиатрического расстройства [75].

Другим механизмом регуляции этого мессенджера является модуляция активности фосфодиэстеразы, фермента, понижающего концентрацию цАМФ в цитозоле. Сам фермент регулируется белком DISC1, снижающим активность PDE4B [47]. Поэтому изменения количества или функции белка DISC1 может модулировать уровень цАМФ.

Таким образом, структурные и функциональные нарушения, лежащие в основе обонятельной дисфункции при шизофрении, охватывают все отделы обонятельной сенсорной системы от рецепторного до центральных аппаратов. Они проявляются в клеточных аномалиях, связанных с цитогенезом, иницирующими дефекты клеточной пролиферации и дифференцировки. С ними связано неполноценное формирование синапсов. Дисфункция обоняния при шизофрении обуславливается также и молекулярными аномалиями, приводящими к дисрегуляции специфических механизмов сигнальной трансдукции как в нейронах центральной нервной системы, так и в периферических рецепторных нейронах.

5.3. Биопсия обонятельного нейроэпителия

Обнаружение данного комплекса аномалий в сочетании с уникальными особенностями обонятельных сенсорных нейронов подтолкнуло к новому направлению исследований — применению биоптатов обонятельного нейроэпителия в качестве модельной ткани для исследования патогенеза, тестирования препаратов и разработки методов лабораторной диагностики шизофрении. Уникальность их состоит в том, что они являются единственным пролиферирующим в течении

всей жизни и доступным для биопсии источником клеток нейронального происхождения. Можно выделить два ключевых преимущества данного подхода — возможность функционального анализа и отсутствие генетического репрограммирования в процессе культивации, что отличает его от прочих методов [25]. Данный подход к исследованию ранее был детально рассмотрен в иностранной [25, 37] и отечественной литературе [1].

In vitro клетки-предшественники, полученные из обонятельного эпителия, могут дифференцироваться несколькими путями [28], позволяя получать как дифференцированные клетки, сходные со зрелыми обонятельными нейронами, так и низкодифференцированные клетки-предшественники типа нейросфер. Аномалии в подобных культурах от больных шизофренией затрагивают практически все клеточные функции, но наиболее широко представлены в области регуляции апоптоза, клеточного дыхания и миграции клеток [37].

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2014–2020 годы (ГП-14, раздел 63).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Голимбет В.Е., Крюков А.И., Костюк Г.П., Арзамасов С.Г., Царанкин Г.Ю. Обонятельный нейроэпителий как модель для исследования молекулярных механизмов шизофрении // Журн. неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2018. № 6. С. 111–114.
2. Atanasova B. et al. Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008. V. 32(7). P. 1315–25.
3. Abrous D.N., Koehl M., Le Moal M. Adult neurogenesis. P. from precursors to network and physiology // *Physiol. Rev.* 2005. V. 85(2). P. 523–69.
4. Anderson A.K. et al. Dissociated neural representations of intensity and valence in human olfaction // *Nat. Neurosci.* 2003. V. 6. P. 196–202.
5. Arnold S.E., Rioux L. Challenges, status, and opportunities for studying developmental neuropathology in adult schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2001. V. 27(3). P. 395–416.
6. Arnold S.E. et al. Dysregulation of olfactory receptor neuron lineage in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001. V. 58(9). P. 829–35.
7. Borgmann-Winter K.E. et al. Altered G Protein Coupling in Olfactory Neuroepithelial Cells From Patients With Schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2016. V. 42(2). P. 377–85.
8. Bossy J. Development of olfactory and related structures in staged human embryos // *Anat. Embryol (Berl.)*. 1980. V. 161(2). P. 225–36.
9. Brewer W.J. et al. Impairment of olfactory identification ability in individuals at ultra-high risk for psychosis who later develop schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2003. V. 160(10). P. 1790–4.
10. Buchanan T.W., Tranel D., Adolphs R. A specific role for the human amygdala in olfactory memory // *Learn Mem.* 2003. V. 10(5). P. 319–25.
11. Cabrera-Vera T.M. et al. Insights into G protein structure, function and regulation // *Endocrine Rev.* 2003. V. 24(5). P. 765–781.
12. Chi J. G., Dooling E.C., Gilles F.H. Gyrar development of the human brain // *Ann. Neurol.* 1977. V. 1. P. 86–93.
13. Corcoran C., et al. Olfactory deficits, cognition and negative symptoms in early onset psychosis // *Schizophr. Res.* 2005. V. 80(1). P. 95–106.
14. Courtiol E., Wilson D.A. Thalamic olfaction. P. characterizing odor processing in the mediodorsal thalamus of the rat // *J. Neurophysiol.* 2014. V. 111(6). P. 1274–85.
15. Crespo-Facorroa B. et al. Temporal pole morphology and psychopathology in males with schizophrenia // *Psychiatry Research: Neuroimaging.* 2004. V. 132. P. 107–115.
16. Cunningham A.M., Manis P.B., Reed R.R., Ronnet G.V. Olfactory receptor neurons exist as distinct subclasses of immature and mature cells in primary culture // *Neurosci.* 1999. V. 93(4). P. 1301–1312.
17. Dahmani L. et al. An intrinsic association between olfactory identification and spatial memory in humans // *Nature Comm.* 2018. V. 9. P. 4162.
18. Daval G., Leveteau J., Macleod P. Analyse topographique de l'électro-olfactogramme chez la grenouille // *J. Physiol. (France)*. 1980. V. 76(6). P. 559–567.
19. Doty R.L., Shaman P., Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. P. a standardized microencapsulated test of olfactory function // *Physiol. Behav.* 1984. V. 32(3). P. 489–502.
20. Drobyshesky A. et al. Antenatal insults modify newborn olfactory function by nitric oxide produced from neuronal nitric oxide synthase // *Exp. Neurol.* 2012. V. 237(2). P. 427–34.
21. Egbuho C.N. et al. Molecular evidence for decreased synaptic efficacy in the postmortem olfactory bulb of individuals with schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2015. V. 168. P. 554–562.
22. English J.A. et al. Reduced protein synthesis in schizophrenia patient-derived olfactory cells // *Transl. Psychiatry.* 2015. V. 5. e663.
23. Faigle R., Song H. Signaling mechanisms regulating adult neural stem cells and neurogenesis // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. V. 1830(2). P. 2435–48.
24. Gallagher B.J., McFalls J.A., Jones B.J., Pisa A.M. Prenatal illness and subtypes of schizophrenia. P. the winter pregnancy phenomenon // *J. Clinical. Psychol.* 1999. V. 55. P. 915–922.
25. Gamo N.J., Sawa A. Human stem cells and surrogate tissues for basic and translational study of mental disorders // *Biological Psychiatry.* 2015. V. 75(12). P. 918–919.
26. Godoy C.L. et al. Olfaction in neurologic and neurodegenerative diseases. P. a literature review // *Arch. Otorhinolaryngol.* 2015. V. 19. P. 176–179.

27. Goette W.F., Werry A.E., Schmitt A.L. The relationship between smell identification and neuropsychological domains: Results from a sample of community-dwelling adults suspected of dementia // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2018. V. 40(6). P. 595–605.
28. Gong Q. Culture of mouse olfactory sensory neurons // *Current Protocols in Neuroscience*. 2012. Unit 3.24.
29. Howard J.D. et al. Odor quality coding and categorization in human posterior piriform cortex // *Nat. Neurosci.* 2009. V. 12. P. 932–938.
30. Hsia A.Y., Vincent J.D., Lledo P.M. Dopamine depresses synaptic inputs into the olfactory bulb // *J. Neurophysiol.* 1999. V. 82(2). P. 1082–5.
31. Kamath V., Bedwell J.S., Compton M.T. Is the odour identification deficit in schizophrenia influenced by odour hedonics? // *Cogn. Neuropsychiatry*. 2011. V. 16(5). P. 448–60.
32. Kamath V. et al. Olfactory processing in schizophrenia, non-ill first-degree family members, and young people at-risk for psychosis // *World J. Biol. Psychiatry*. 2014. V. 15(3). P. 209–18.
33. Kiparizoska S., Ikuta T. Disrupted Olfactory Integration in Schizophrenia: Functional Connectivity Study // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2017. V. 20(9). P. 740–746.
34. Kopala L.C. et al. Olfactory function in monozygotic twins discordant for schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 1998. V. 155. P. 134–136.
35. Kopala L.C. et al. Impaired olfactory identification in relatives of patients with familial schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2001. V. 158(8). P. 1286–90.
36. Kovács T. Mechanisms of olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative disorders // *Ageing Research Reviews*. 2004. V. 3. P. 215–232.
37. Lavoie J., Sawa A., Ishizuka K. Application of olfactory tissue and its neural progenitors to schizophrenia and psychiatric research // *Curr. Opin. Psychiatry*. 2017. V. 30(3). P. 176–183.
38. Leinwand S.G., Chalasani S.H. Olfactory networks: from sensation to perception // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2011. V. 21(6). P. 806–11.
39. Liddle P.F. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction // *Psychol. Med.* 1987. V. 17(1). P. 49–57.
40. Lim D.A., Alvarez-Buylla A. The Adult Ventricular-Subventricular Zone (V-SVZ) and Olfactory Bulb (OB) Neurogenesis // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2016. V. 8(5). P. a018820.
41. Mandairon N., Jourdan F., Didier A. Deprivation of sensory inputs to the olfactory bulb up-regulates cell death and proliferation in the subventricular zone of adult mice // *Neurosci.* 2003. V. 119. P. 507–516.
42. Martin C., Beshel J., Kay L.M. An olfacto-hippocampal network is dynamically involved in odor-discrimination learning // *J. Neurophysiol.* 2007. V. 98(4). P. 2196–205.
43. Martínez N.A. et al. Clinical importance of olfactory function in neurodegenerative diseases // *Rev. Med. Hosp. Gen. Méx.* 2018. V. 81(4). P. 268–275.
44. Menco B.P. Pre-natal development of rat nasal epithelia. IV. Freeze-fracturing on apices, microvilli and primary and secondary cilia of olfactory and respiratory epithelial cells, and on olfactory axons // *Anat. Embryol. (Berl.)*. 1988. V. 178(4). P. 309–26.
45. Menini A. Calcium signalling and regulation in olfactory neurons // *Curr. Opin. Neurobiol.* 1999. V. 9. P. 419–426.
46. Millar J.K. et al. DISC1 and PDE4B are interacting genetic factors in schizophrenia that regulate cAMP signaling // *Science*. 2005. V. 310. P. 1187–1191.
47. Moberg P.J. et al. Olfactory dysfunction in schizophrenia: a qualitative and quantitative review // *Neuropsychopharmacology*. 1999. V. 21(3). P. 325–40.
48. Moberg P.J., Roalf D.R., Gur R.E., Turetsky B.I. Smaller nasal volumes as stigmata of aberrant neurodevelopment in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2004. V. 161. P. 2314–2316.
49. Nagayama S. et al. Differential axonal projection of mitral and tufted cells in the mouse main olfactory system // *Front. Neural. Circuits*. 2010. V. 4. P. 120.
50. Nguyen A.D., Shenton M.E., Levitt J.J. Olfactory dysfunction in schizophrenia: a review of neuroanatomy and psychophysiological measurements // *Harv. Rev. Psychiatry*. 2010. V. 18(5). P. 279–92.
51. Okusaga O.O. Accelerated aging in schizophrenia patients: the potential role of oxidative stress // *Aging Dis.* 2013. V. 5(4). P. 256–62.
52. Pantazopoulos H. et al. Proteoglycan abnormalities in olfactory epithelium tissue from subjects diagnosed with schizophrenia // *Spec. Sect. Negat. Symptoms*. 2013. V. 150. P. 366–372.
53. Pause B.M. et al. Increased processing speed for emotionally negative odors in schizophrenia // *Int. J. Psychophysiol.* 2008. V. 70(1). P. 16–22.
54. Pearlson G.D. et al. Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder // *Biol. Psychiatry*. 1997. V. 41. P. 1–14.
55. Plailly J. et al. Left temporo-limbic and orbital dysfunction in schizophrenia during odor familiarity and hedonicity judgments // *NeuroImage*. 2006. V. 29. P. 302–313.
56. Rioux L. et al. Characterization of olfactory bulb glomeruli in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2005. V. 77(2–3). P. 229–39.
57. Roalf D.R. et al. Unirhinal olfactory function in schizophrenia patients and first-degree relatives // *The J. Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2016. 8. P. 389–396.
58. Royet J.P. et al. Functional anatomy of perceptual and semantic processing for odors // *J. Cogn. Neurosci.* 1999. V. 11(1). P. 94–109.
59. Savic I. Imaging of brain activation by odorants in humans // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2002. V. 12(4). P. 455–61.
60. Sattler R. et al. Human nasal olfactory epithelium as a dynamic marker for CNS therapy development // *Exp. Neurol.* 2011. V. 232(2). P. 203–11.
61. Schecklmann M. et al. A systematic review on olfaction in child and adolescent psychiatric disorders // *J. Neural Transm.* 2013. V. 120(1). P. 121–30.

62. *Seidman L.J. et al.* Experimental and clinical neuropsychological measures of prefrontal dysfunction in schizophrenia // *Neuropsychology*. 1995. V. 9(4).
63. *Sim K. et al.* Hippocampal and parahippocampal volumes in schizophrenia. P. a structural MRI study // *Schizophr. Bull.* 2006. V. 32(2). P. 332–40.
64. *Sirota P. et al.* Increased olfactory sensitivity in first episode psychosis and the effect of neuroleptic treatment on olfactory sensitivity in schizophrenia // *Psychiatry Res.* 1999. V. 86(2). P. 143–53.
65. *Taupin P.* Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. P. functionality and potential clinical interest // *Med. Sci. Monit.* 2005. V. 11(7). P. RA247–252.
66. *Tee J.Y., Sutharsan R., Fan Y., Mackay-Sim A.* Cell migration in schizophrenia. P. Patient-derived cells do not regulate motility in response to extracellular matrix // *Mol. Cell. Neurosci.* 2017. V. 80. P. 111–122.
67. *Turetsky B. et al.* Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia. Relationship to symptoms and clinical subtype // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1995. V. 52(12). P. 1061–70.
68. *Turetsky B.I. et al.* Olfactory bulb volume is reduced in patients with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2000. V. 157. P. 828–830.
69. *Turetsky B.I. et al.* Low olfactory bulb volume in 1st-degree relatives of patients with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2003. V. 160. P. 703–708.
70. *Turetsky B.I. et al.* Physiological impairment of olfactory stimulus processing in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2003. V. 53. P. 403–41.
71. *Turetsky B.I. et al.* Decrements in volume of anterior ventromedial temporal lobe and olfactory dysfunction in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2003. V. 60(12). P. 1193–200.
72. *Turetsky B.I. et al.* Reduced posterior nasal cavity volume: a gender-specific neurodevelopmental abnormality in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2007. V. 93. P. 237–244.
73. *Turetsky B.I., Hahn C.G., Arnold S.E., Moberg P.J.* Olfactory receptor neuron dysfunction in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* 2009. V. 34(3). P. 767–74.
74. *Turetsky B.I., Hahn C.G., Borgmann-Winter K., Moberg P.J.* Scents and nonsense: olfactory dysfunction in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2009. V. 35(6). P. 1117–1131.
75. *Turetsky B.I., Moberg P.J.* An odor-specific threshold deficit implicates abnormal intracellular cyclic AMP signaling in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2009. V. 166(2). P. 226–33.
76. *Vassar R. et al.* Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb // *Cell.* 1994. V. 79. P. 981–991.
77. *Weickert C.S., Weinberger D.* A candidate molecule approach to defining developmental pathology in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1998. V. 24(2). P. 303–16.
78. *Wesson D.W., Wilson D.A., Nixon R.A.* Should olfactory dysfunction be used as a biomarker of Alzheimer's disease? // *Expert. Rev. Neurother.* 2010. V. 10(5). P. 633–635.
79. *Yilmaz Y. et al.* Clinical Assessment and Implication of Olfactory Dysfunction in Neuropsychiatric Disorders of Childhood and Adulthood: A Review of Literature // *The J. Neurobehavioral Sciences.* 2015. V. 1. P. 7–30.
80. *Zald D.H., Pardo J.V.* Emotion, olfaction, and the human amygdala. P. amygdala activation during aversive olfactory stimulation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. V. 94(8). P. 4119–24.

Complexity of Olfactory Dysfunction in Schizophrenia

E. V. Bigdai^{1, *}, V. O. Samoilov¹, A. A. Sinigubov^{1, 2}

¹*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, 199034 Russia*

²*Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, 197341 Russia*

*e-mail: bigday50@mail.ru

Abstract—The review is focused on olfactory dysfunction in schizophrenia. Both structural and functional abnormalities extend to the peripheral and the central parts of olfactory sensory system. Being a system most closely associated with the brain regions affected in schizophrenia, its functional characteristics can serve as a sensitive indicator for early and differential diagnostics. Of greatest interest is the relationship between the defect of postnatal neurogenesis in patients and olfactory dysfunctioning. Recently, research methods utilizing biopsies of olfactory neuroepithelium as a model system have been developed. These cell cultures are promising objects for studying pathogenesis of schizophrenia on molecular level in vitro.