

СОДЕРЖАНИЕ

Том 53, номер 4, 2022

Полифункциональность почки и система распределенных функций <i>Ю. В. Наточин</i>	3
Взаимодействие мезенхимальных стромальных и эндотелиальных клеток: роль факторов микроокружения <i>О. В. Жидкова, Е. Р. Андреева, Л. Б. Буравкова</i>	15
Пластические изменения, индуцированные двигательной активностью, при повреждениях спинного мозга <i>Ю. К. Столбков, Ю. П. Герасименко</i>	27
Влияние глюкокортикоидных гормонов на болевую чувствительность: участие глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов <i>Н. И. Ярушкина, Л. П. Филаретова</i>	40
Нейротрофические, нейропротективные, митогенные, антиоксидантные, антиапоптотические свойства вазопрессина <i>С. Г. Белокоскова, С. Г. Цикунов</i>	50
Перекрестная адаптация: от Ф.З. Меерсона до наших дней. Часть 2. Механизмы перекрестной адаптации <i>М. Ю. Зенько, Е. А. Рыбникова</i>	62
Концепции и подходы к исследованию визуального пространственного внимания <i>А. С. Гуляева, Е. Д. Каримова</i>	71
Нейрофизиология восприятия мелькающего света <i>Н. С. Меркульева</i>	91

Contents

Vol. 53, No. 4, 2022

Polyfunctionality of the Kidney and the System of Distributed Functions <i>Yu. V. Natochin</i>	3
Mesenchymal Stromal and Endothelial Cells Interaction: The Role of Microenvironmental Factors <i>O. V. Zhidkova, E. R. Andreeva, L. B. Buravkova</i>	15
Plasticity Caused by Physical Activity in Injured Spinal Cord <i>Yu. K. Stolbkov, Yu. P. Gerasimenko</i>	27
Effect of Glucocorticoids on Pain Sensitivity: Involvement of Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptors <i>N. I. Yarushkina, L. P. Filaretova</i>	40
Neurotrophic, Neuroprotective, Mitogenic, Antioxidant, Antiapoptotic Properties of Vasopressin <i>S. G. Belokoskova, S. G. Tsikunov</i>	50
Cross-Adaptation: from F.Z. Meerson to the Modern State of the Problem. Part 2. Mechanisms of Cross-Adaptation <i>M. Y. Zenko, E. A. Rybnikova</i>	62
Concepts and Approaches to the Study of Visual Spatial Attention <i>A. S. Gulyaeva, E. D. Karimova</i>	71
Neurophysiology of Flicker Sensitivity <i>N. S. Merkulyeva</i>	91

УДК 612.46+612.82

ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ ПОЧКИ И СИСТЕМА РАСПРЕДЕЛЕННЫХ ФУНКЦИЙ

© 2022 г. Ю. В. Наточин*

*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия***e-mail: natochin1@mail.ru*

Поступила в редакцию 25.05.2022 г.

После доработки 28.05.2022 г.

Принята к публикации 30.05.2022 г.

Обосновано положение о полифункциональности органов и необходимость разработки представлений о физиологических механизмах координации каждой функции с участием разных органов. Анализируется полифункциональность почек, ее молекулярные механизмы, роль различных систем регуляции в воссоздании целостности организма и показана полифункциональная организация различных органов у человека и животных.

Ключевые слова: почка, функции, водно-солевой гомеостаз, иммунная система

DOI: 10.31857/S0301179822040051

ФИЗИОЛОГИЯ ОРГАНОВ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ

Успехи естествознания позволили достичь значительного прогресса в понимании молекулярных основ жизни [32], найдены подходы и решения с исправлением дефектов в процессе развития особи, что создало предпосылки лечения наследственных заболеваний [35] на основе глубокого проникновения в природу физиологических процессов. Возникают новые задачи, более сложные, непосредственно вовлекающие физиологию. Установлена структура и роль отдельных аминокислот в ионных каналах, рецепторах гормонов, функциональная роль различных физиологически активных веществ. Однако проблема значительно шире, необходимо учитывать не только роль данного молекулярного физиологического устройства в осуществляемой организмом функции, но и участие в этих процессах других органов. Для физиологического понимания имеет значение локализация макромолекулы, ее регуляция, модуляция ее функции в зависимости от микроокружения [4], влияние многочисленных гормонов и иных регуляторов данной функции. Иными словами, реальная физиология требует выявления механизма осуществления функции, а клиническая физиология необходима для ответа на вопрос об особенностях способов восстановления нарушенной функции у данной особи. Одна из крупных проблем фундаментальной науки состоит в необходимости понять, как из молекулярных элементов воссоздается функционально целое в норме, как взаимодействуют орга-

ны при выполнении каждой функций, в конечном счете, как организм становится приспособленным к жизни в окружающем мире. В осуществление физиологических функций у многоклеточной особи вовлекаются мириады клеток, макромолекул, их работа координируется с удивительной точностью, и в норме она безукоризненно точна. Необходимо понять законы построения целостности организма [18], механизмы непрерывного обновления систем [37], постичь, как воспроизводится, контролируется их активность и при этом физиологические системы сохраняют свободу действий. У живого существа непрерывно реализуются процессы, обеспечивающие осуществление всего набора физиологических функций, происходит исправление ошибок, обучение для безусловного осуществления намеченной организмом программы. Сказанное требует осмысления существующего подхода и поиска нового приближения к пониманию истинной системы организации физиологических функций

Анатомо-физиологическая структура построения многоклеточного организма, представленная в учебниках, руководствах, основана на данных исследований последних нескольких веков развития естествознания. В работах по анатомии описаны структура различных органов, выяснено гистологическое строение их компонентов, следующий шаг заключался в понимании функции, физиологии органов. Это привело к выявлению деятельности “титального” органа для каждой функции — в физиологии дыхания это процессы в легких, при характеристике функции выделения —

Таблица 1. Органы и их титульные физиологические функции

Физиологические функции	Органы титульной функции
Дыхание	Легкие
Пищеварение	Желудочно-кишечный тракт
Кровообращение	Сердечно-сосудистая система
Выделение	Почка
Движение	Мышца
Мышление	Мозг
Размножение	Половые органы
Иммунная защита	Тимус, селезенка, миндалины и др.
Сенсорное восприятие	Органы чувств

в почках, кровообращения – в сердце и сосудах, пищеварения – в желудочно-кишечном тракте (табл. 1). Это отчасти верно, но в XX в. было накоплено много фактов о том, что каждый из перечисленных органов полифункционален, а потому каждая функция в организме реализуется при участии не одного, упомянутого выше “титульного” органа, а в разной степени, но при участии нескольких органов, особенное значение в этом процессе имеют системы регуляции. Настоящая статья посвящена верификации терминов, обсуждению физиологических смыслов, оценке современного состояния изучения физиологических систем и поиска актуальных подходов для решения упомянутой выше новой проблемы. В конце XIX в. И.П. Павлов предвидел путь развития физиологии и говорил, что она обратится к исследованию физиологии живой молекулы [27]. Исключительное значение имеют данные молекулярной физиологии, молекулярной биологии и генетики в понимании механизмов осуществления каждой функции, но не менее важно учитывать данные об их структурных особенностях, своеобразии регуляции каждой функции. Подобно полифункциональности органов каждая сторона их деятельности находится под контролем нескольких физиологически активных веществ со сходным или противоположно направленным эффектом, секреторируемых в кровь, в околоклеточную среду. Возникает вопрос об организации центра, механизме координации деятельности функциональных систем, их регуляции, необходимо понять природу явления целостности, принципы ее физиологической реализации.

Принято, что описание функции органа, включает основную, “титульную” функцию и “иные”, в случае физиологии почки упоминают экскреторную и неэкскреторные функции. В некоторых современных, даже многотомных учебниках по физиологии подробно описывают меха-

низмы основной функции органа, но зачастую не упоминают или пишут вскользь об иных функциях того или иного органа. В этой связи следует обсудить проблему полифункциональности органов и вопрос, который ранее не рассматривался, почему в данном органе природа выбрала именно такое, а не иное сочетание разных функций. Ясно, что это сложилось в течение длительной эволюции, но следует понять, какие оно дает преимущества особям, в чем польза такого сочетания функций, почему оно сохранялось в ходе последующего развития.

В обзорах, руководствах по физиологии отдельные главы, отдельные разделы посвящены основной физиологической функции каждого органа – пищеварению, движению, дыханию, кровообращению, выделению [6, 10, 24, 26, 30, 38]. Поскольку каждая из перечисленных функций упоминается в связи с определенным органом, то практически часто ставится знак равенства между дыханием и функцией легких соответствующей клинической дисциплиной – пульмонологией. Когда речь идет о проблемах выделения, основой становится деятельность почек и нефрология [9, 28, 34, 69], при описании пищеварения – физиология желудочно-кишечного тракта и гастроэнтерология [12], желез внутренней секреции – эндокринология [8]. Учитывая роль этих областей физиологии для медицины, издаются отдельные книги по патофизиологии почек [45], органов пищеварения [41], дыхания [7], монографии для клиницистов “Секреты нефрологии” [42, 47], “Секреты эндокринологии” [11] и др.

При существующей классификации физиологических процессов возникает противоречие между анатоμο-физиологическим подходом, когда определенный орган отвечает за выполнение данной функции в организме, и реальным осуществлением физиологической функции в полном объеме, в котором участвуют нескольких органов (табл. 2). Сопоставление данных учебников [6, 10, 30, 46] и многотомных руководств по физиологии показывает, что не существует единой концепции о физиологической функции, детально обсуждается основное предназначение органа. Разработанное П.К. Анохиным [1] и развитое К.В. Судаковым и его коллегами представление о функциональной системе [36] требует детального изучения способов осуществления каждой функции в связи с концепцией полифункциональности органов.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА

Анатоμο-физиологический подход, который доминирует в наше время, структура – фундамент функции, ее носитель, определяет возможность ее реализации. Отличие подхода, обсуждаемого в этой статье, состоит в том, что функцию

выполняет не единственный орган, а она имеет распределенный характер, ее осуществление обеспечивают несколько органов, это необходимо для выживания особи, удовлетворения ее потребностей. Речь идет и о самой функции, и об особенностях ее регуляции. Физиологическая проблема состоит в решении организмом трудной задачи, каким способом распределить необходимые действия органов – участников осуществления данной функции, обеспечить их координацию для оптимального и экономного решения задачи, стоящей перед организмом. Данные сравнительной анатомии и физиологии служат иллюстрацией поиска природой способов решения этих задач в процессе эволюции живых организмов [15, 31]. Она показывает разнообразие размещения функции в разных органах организма, варианты ее структурного, анатомического решения. Естественно, в одной статье не дано представить полную картину поставленной задачи, однако решение может быть найдено в том, чтобы рассмотреть варианты физиологических путей решения, в том числе и используя собственные данные на примере физиологии водно-солевого обмена, физиологии почек. Это позволит минимизировать неизбежные ошибки и достаточно полно представить общую картину.

П.К. Анохин рассматривал функциональную систему “как замкнутое физиологическое образование с обратной афферентацией” [1, стр. 15]. Он считал, что “состав функциональной системы и направление ее деятельности определяются не органом, не анатомической близостью компонентов, а динамикой объединения, диктуемой только качеством конечного приспособительного эффекта” [1, стр. 15–16]. Тем самым, сформулировано представление о принципиальной организации функциональной системы, ее назначении. В ней есть афферентная часть, рецепторы, эффекторы. Но необходим следующий шаг – охарактеризовать каждый из этих элементов обсуждаемой физиологической функции. Жизнь подтвердила мысль П.К. Анохина, что “рецепторный аппарат гипоталамуса, оценивающий уровень осмотического давления крови, иногда на протяжении восьмидесяти лет остается абсолютно неизменным, чтобы понять значение этой консервативности для жизни организма” [1, стр. 20]. Вопрос возникает в настоящее время не в том, где датчик, рецептор, а как он устроен, каким образом центр в гипоталамусе интегрирует информацию из разных источников от разных осморепрецепторов, каким образом центр решает, какие выбрать эффекторы (органы или ткани) для реализации возникающей проблемы, выбрать физиологически активные вещества для эффективной регуляции данной функции организма.

Для роста, развития особи, непрерывного обновления ее структур необходима огромная ин-

Таблица 2. Функции почек и бронхолегочной системы

Почки	Бронхолегочная система
Осморегулирующая	Дыхание (потребление O ₂)
Волюморегулирующая	Экскреция (CO ₂ , летучие вещества)
Ионорегулирующая	Инкреторная (ангиотензин)
Регуляции pH крови	Терморегуляция
Инкреторная	Участие в вокализации
Экскреторная	Антимикробная защита
Метаболическая	Депонирование крови
Иммунорегулирующая	Свертывание крови

формация. Десятки, сотни веществ участвуют в этих процессах. Они обеспечивают построение каждого элемента системы, далее этот компонент, чаще всего это белок, живет своей жизнью, его функции сиюминутно и непрерывно контролируются меняющейся мозаикой физиологически активных веществ. Какими способами, как удается следить за гармонией обновления, деятельностью частей и целого, когда участвуют органические вещества, синтез белков, их совокупность, своеобразный ансамбль в клетке, который требует для работы точно определенных концентраций веществ, включая неорганические вещества, микроэлементы, макромолекулы. Очевидно, что даже на макроуровне выявляется полифункциональность органов, значит нужно контролировать, регулировать участие разных органов, выполняющих ту или иную роль в единой функции. Не менее сложной становится реконструкция схемы регуляции работы, деятельности органа в ансамбле. Для примера рассмотрим контроль выделения ионов натрия почкой. В сыворотке крови взрослого мужчины в норме концентрация этого катиона составляет около 140 ммоль/л [13]. Установлено, что в просвет нефрона поступает ультрафильтрат плазмы крови, в котором общее количество ионов натрия в сутки составляет около 24900 ммоль, реабсорбируется в кровь 23810, а выделяется обычно около 90 ммоль. Этот процесс реабсорбции регулируют более 10 физиологически активных веществ, часть из них увеличивает всасывание этих ионов, часть уменьшает (табл. 3). В литературе приведены сведения об эффекте отдельных веществ, но не обсуждается вопрос о том, каково участие каждого регулятора в совокупном ответе почки на действие этого ансамбля физиологических факторов, влияющих на транспорт натрия в почке.

Итак, почки человека выделяют в сутки с мочой около 90 ммоль ионов натрия, а около 24000 ммоль Na⁺ реабсорбируется в кровь из профильтрованного в клубочках, что составляет 0.37%. Каким образом достигается при этих условиях

Таблица 3. Факторы регуляции выделения натрия почкой млекопитающих

Регулятор	Место секреции	Влияние на реабсорбцию Na ⁺
Альдостерон	Надпочечник	Повышение
Ренин (ангиотензин II)	Почка	Повышение
Симпатическая нервная система	Почка	Повышение
Уродилатин	Почка	Снижение
Простагландин E ₂	Почка	Снижение
Окситоцин	Нейрогипофиз	Снижение
АВП (V _{1a} -рецептор)	Нейрогипофиз	Снижение
АВП (V ₂ -рецептор)	Нейрогипофиз	Повышение
ГПП 1	Кишечник	Снижение
Натрийуретический атриопептид	Предсердие	Снижение
Натрийуретический пептид мозга	Головной мозг	Снижение
Эндотелин	Эндотелий	Снижение

Примечание: АВП – аргинин вазопрессин; ГПП1 – глюкагоноподобный пептид 1.

очень высокая точность поддержания физико-химических параметров в пределах менее 1%, что часто превышает воспроизводимость физических приборов, измеряющих данный показатель? При этом надо иметь в виду, что все необходимые для жизни вещества, имеющие молекулярную массу меньше альбумина в той или иной степени фильтруются в клубочках и всасываются с точностью, необходимой для поддержания идеального постоянства состава и концентрации каждого вещества в жидкостях внутренней среды.

ПОЧКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ

В статье основное внимание обращено на физиологическую роль функций почек в гомеостазе. Слово “почка” в статье употребляется в единственном или множественном числе. Термин почка используется, когда речь идет о механизмах, лежащих в основе мочеобразования. Множественное число – “почки”, применяется в тех случаях, когда говорится о выделении, суммарном количестве удаляемых из организма веществ. Рассмотрим эту проблему, исходя из естественно-научных критериев, сформулированных при изучении эволюции животного мира в примере сравнительной физиологии животных [31]. Проблема выделения как физиологический процесс существовала у каждой клетки с момента возникновения первых форм жизни, а затем и у одноклеточных организмов, простейших. Конечно, речь идет о фантастической сложности их организации, а не об оценке этих организмов как примитивных существ. Одним из вариантов органов выделения было формирование сократительной вакуоли у особей, например, у инфузорий. Разнообразные органы выделения представлены у представителей различных беспозвоночных и позвоночных (табл. 4, 5), у позвоночных происходит все большее усложнение почек [15, 64, 67]. Оно проявляется в том, что почка приобретает все больше функций, она становится все более полифункци-

ональной, возрастает интенсивность ее работы, ее значение в гомеостазе и создании условий для особи в ее все большей независимости от условий окружающей среды [15]. В “главном” органе каждой из систем, где сосредоточен комплекс структур, обеспечивающих “титულную” функцию, имеется разнообразный клеточный состав, будь то легкие, сердце, почка, органы желудочно-кишечного тракта, строго специфична роль каждого типа клеток в выполнении определенной функции. Возникает необходимость строгого понятия функций в отношении к морфологии органов, функциях органа и роли отдельных субструктур данного органа. Принципиальная необходимость состоит в верификации термина “функция”, более того необходим ответ, почему в процессе эволюции в том или ином органе сформировалось несколько разнородных структур, выполняющих разные функции, каково их взаимовлияние. Такой комплексный подход имеет важное клиническое значение, поскольку при развитии патологического процесса в данном органе может формироваться источник несвойственных ему функций, что отражается на состоянии организма, появляются симптомы заболевания, клиницисту необходимо установить причину, которая лежит в основе жалобы, дисфункции, которые иногда трудно отнести к основному назначением органа. Примером может быть симптомокомплекс эктопической секреции ряда гормонов в неэндокринных органах [22], что меняет функцию почки.

Оценка роли морфологических структур, функционирующих в почке, включает клетки эпителия, образующие клубочки и каналы, элементы нервной системы, сосудистой системы, интерстиций. Разнообразны клетки эпителия в почке, эпителий капсулы клубочка переходит в почечный каналец, в котором имеется несколько отделов. В эпителии проксимального сегмента нефрона представлены 3 типа клеток, отличающихся по размеру микроворсинок, способности к транспорту веществ. Клетки тонкого нисходящего отдела петли Генле отличны по физиологиче-

Таблица 4. Органы выделения животных

Орган (органонд)	Группа организмов
Сократительная вакуоль Протонефридий	Простейшие Плоские черви, немертины, коловратки
Метанефридий	Кольчатые черви
Мальпигиев сосуд	Насекомые
Антеннальная железа	Ракообразные
Почка (нефрон)	Позвоночные

ским свойствам от клеток тонкого восходящего отдела петли нефрона, эпителий толстого восходящего отдела петли характеризуется высокой интенсивностью транспорта ионов, типом ионных каналов, транспортеров, он обладает низкой проницаемостью для воды. Клетки дистального извитого канальца специализированы на реабсорбции ионов Na и Cl. Связующий отдел отличается сосуществованием 2-х типов клеток – светлых и темных. По структуре и функциям различны клетки 3-х частей собирательных трубок – коры почки, наружного и внутреннего мозгового вещества. Таким образом, структурно выявляется не менее 12 вариантов клеток эпителия в почечном канальце, образующим нефрон и соединенную с ним систему собирательных трубок [10, 17]. Все клетки канальца являются полярными, ассиметричными, их плазматические мембраны отличаются по свойствам люминальной и базолатеральной частей, молекулярных вариантов ионных и водных каналов, транспортеров, рецепторов физиологически активных веществ. Они реализуют физиологическую активность каждой из частей почечных канальцев, в итоге обеспечивают процесс мочеобразования, включающий 4 процесса – гломерулярную фильтрацию, реабсорбцию, секрецию и синтез веществ в клетках канальцев. Совокупная деятельность этих клеток обуславливает эффективность выполнения всех функций почки.

ФУНКЦИИ ПОЧЕК

В структуре познания по мере развития человечества непрестанно был интерес к базовым ценностям человека – природе ума, основам здоровья, приспособлению к окружающей природе. В этой жажде познания многие века возмужал интерес, и накапливались данные из разных ис-

точников о назначении органов у человека и животных, природе болезней. Даже поверхностный взгляд на природу человека требовал ответа на вопрос, зачем нужен тот или иной орган, стало понятно, что есть базовые функции и по мере накопления знаний и их выполнение связывали с тем или иным органом, почки рассматриваются как орган выделения. В итоге такая точка зрения стала основой учебников. Развитие сравнительной анатомии, накопление знаний о структуре, а затем и функциях органов у человека и животных позволило понять назначение органов выделения, выполняющих определенные функции (табл. 5). В XIX и XX вв. пришло понимание организации отдельных функций, возникла концепция организации функциональных систем [1], найдено сходство многих форм деятельности живых систем с кибернетическими устройствами. Были подготовлены учебники физиологии с описанием функциональных систем, их назначением [36]. Оказалось, что органы полифункциональны, в итоге необходима иная форма описания существа физиологической деятельности органов. В 70-х гг. XX в. была обоснована необходимость разграничить функции органов и процессы в этих органах, обеспечивающие каждую из функций [16, 17]. На примере физиологии почек было показано, что почка выполняет несколько функций, но лишь одна из них экскреторная. Все эти функции осуществляются при разном сочетании 4 процессов – гломерулярной фильтрации, реабсорбции, секреции и синтеза. К числу функций относится стабилизация осмотического давления жидкостей внутренней среды (осморегулирующая) [10], их объема, концентрации отдельных электролитов и неэлектролитов и др. Синтез физиологически активных веществ в почке, деградация в них гормонов обеспечивают ее важнейшее значение в регуляции многих функций организма. В их числе стабилизация артериального давления, поддержание баланса ионов Ca в организме. Известно, что в этих функциях участвуют и другие органы организма, а следовательно, возникает новая конфигурация физиологических систем с участием в каждой функции нескольких органов. Такой подход имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение. Требуется исходить не только из стандартного отношения при диагностике болезней – выделение – почка, дыхание – легкие, а из выяснения структуры системы и

Таблица 5. Специализированные органы выделения позвоночных

Орган	Выделяемое вещество	Животное
Жабры (хлоридные клетки)	NaCl	Морские костистые рыбы
Ректальная железа	NaCl	Эласмобранхии
Слезная железа	NaCl	Морские черепахи
Носовая железа	NaCl	Морские птицы
Носовая железа	KCl	Ящерица (Sauromalus)
Сальные железы	Жировой секрет	Млекопитающие
Потовые железы	Вода, соли	Млекопитающие

поиска локуса поражения. Так возможна секреция вазопрессина в легких или стимул от них в нейрогипофиз, а из-за этого изменяется работа почек. Это происходит при ряде болезней, сопровождающихся синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона [22].

Сформулируем термины, касающиеся этих проблем на примере физиологии почек. Каждая функция с участием органа характеризует его способность обеспечивать стабилизацию одного из физиологических параметров в организме человека или многоклеточного животного. Одной из важнейших общих задач обеспечения жизнеспособности организма является гомеостаз [3, 14, 50], поддержание стабильными физико-химических параметров жидкостей внутренней среды, в частности осмоляльности крови [2, 25, 48, 68]. Эта деятельность почек обеспечивается их способностью выделять осмотически разведенную или концентрированную мочу, что лежит в основе осморегулирующей функции. Она обуславливает постоянство осмоляльности сыворотки крови, внеклеточной жидкости [3, 49]. Назначение этой функции в том, чтобы обеспечить, прежде всего, сохранение постоянства объема каждой клетки организма. Этот показатель исключительно важен для всех клеток, но особенно нейронов, осуществления функций мозга [54]. Еще одной структурой, предотвращающей острые сдвиги осмоляльности в мозгу, оберегающей мозг, служит гемато-энцефалический барьер, он способствует удержанию осмоляльности, концентрации ионов и органических веществ в жидкостях внутренней среды мозга, при этом учитывается роль и ликвора, и глии.

Для эффективной деятельности организма как целого необходима стабилизация объема жидкости в сосудах, это обеспечивает волноморегулирующая функция почек. От сохранения этого параметра на постоянном уровне зависит поддержание артериального давления, а сдвиги объема внеклеточной жидкости возникают ежесекундно при потреблении жидкости, испарении воды кожей или при дыхании. Почки имеют ключевое значение в стабилизации концентрации каждого из ионов в сыворотке крови, ее основа — ионорегулирующая функция. Возможные отклонения от нормы этого параметра наступают после потребления пищи, жидкостей, изменения деятельности организма при физических нагрузках, обильном потоотделении. Подобные суждения могут быть высказаны в отношении роли почек в поддержании кислотно-основного равновесия — рН плазмы крови. В этой функции в организме важная роль принадлежит и другим органам, а процессы, происходящие в структурах почек, принимают участие в обеспечении этой функции за счет изменения выделения кислот и оснований с мочой [39].

Метаболизм почек нельзя смешивать с их метаболической функцией, направленной на под-

держание постоянства состава и свойств белков, полипептидов, липидов в сыворотке крови, в организме как целом. Почки не только удаляют из плазмы крови измененные белки, но и гидролизуют их, сохраняя аминокислоты в организме. При избыточном поступлении определенных аминокислот с пищей, почки экскретируют их. Аналогичная картина характерна для углеводов, при гипогликемии почки участвуют в глюконеогенезе, а при повышении концентрации в крови гексоз удаляют их, нормализуя концентрацию моносахаров в сыворотке крови. Разнообразные формы метаболической функции присущи печени. Важное значение имеет жировая ткань, аккумуляция липидов, углеводов, синтез в разных органах из глюкозы гликогена, стабилизация концентрации в сыворотке крови глюкозы, аминокислот, все это имеет важное гомеостатическое значение.

Исключительно значима инкреторная функция почек, которые секретируют ряд веществ подобно эндокринным железам, но не относятся к этой группе органов. В почках образуются физиологически активные вещества, участвующие в регуляции артериального давления [59, 62], баланса натрия в организме [5, 57, 60], регуляции эритропоэза [6, 61], обмена ионов кальция [70]. Важную роль играют почки в реализации эндокринной функции в организме благодаря тому, что при гломерулярной фильтрации в просвет нефрона из плазмы крови поступают гормоны, а при их последующей реабсорбции в клетках канальцев происходит их инактивация, а потому почка обеспечивает восстановление эндокринного звена крови. В почке происходит секреция в кровь физиологически активных веществ — модуляторов действия гормонов, аутокоидов, в частности простагландинов [56].

Значение экскреторной функции почек состоит в удалении из организма конечных продуктов азотистого метаболизма, избытка органических и неорганических веществ, поступивших с пищей, что происходит в результате координированной деятельности клубочков и канальцев — гломерулярной фильтрации, канальцевой реабсорбции, секреции веществ из крови в просвет нефрона или синтеза новых веществ. Выделительная функция присуща в определенной степени потовым и другим железам с внешней секрецией (табл. 5).

ИММУНОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК

Роль почек в перечисленных выше функциях упоминалась неоднократно ранее [10, 16], в этой статье будет обосновано участие почек, их уникальная роль в еще одной функции — участия в регуляции работы иммунной системы в организме человека и животных. Речь идет не о детально разработанной последовательности событий, которая была описана в работах по физиологии им-

мунной системы [33, 43, 71], а об еще одном звене в ее работе, на которую ранее не обращали внимание. Многочисленные факторы иммунного ответа организма циркулируют в крови [40], некоторые антитела имеют большую молекулярную массу и не проходят через гломерулярный фильтр, некоторые факторы иммунной системы имеют сравнительно небольшую массу и при фильтрации поступают в просвет канальца, где с разной скоростью в клетках нефрона подвергаются деградации. Такая же судьба уготована иммунноглобулинам, когда нарушаются их свойства и они проходят гломерулярный фильтр, а затем расщепляются в клетках нефрона до аминокислот. В почках функционируют дендритные клетки, важнейший структурный элемент иммунной системы [52]. Почка не только компонент иммунной системы, но и важный субъект при патологии, в патогенезе многих заболеваний почек лежит нарушение состояния иммунной системы [43].

ФУНКЦИИ ПОЧЕК И ПРОЦЕССЫ МОЧЕОБРАЗОВАНИЯ

После сказанного следует вновь обратиться к поднятой выше проблеме, что считать функцией. Можно полагать, что функции органов состоят в выполнении определенных форм физиологической деятельности организма. Реализация каждой функции органа обеспечивается физиологическими процессами, происходящих в данном органе. При таком подходе можно сказать, что функций у почек 8 (табл. 2), процессов мочеобразования 4 [17]. Сложность в том, что в выполнении каждой функции может участвовать несколько органов. В то же время упомянутые процессы мочеобразования обеспечены функцией морфологических образований почки – гломерулярная фильтрация функция клубочков, канальцевая реабсорбция и секреция функция клеток канальцев нефрона и собирательных трубок, синтез зависит от клеток эпителия, мезангия.

Строгое использование этих терминов исключительно значимо клинически – как отражается на состоянии организма изменение той или иной функции почек при разных формах патологии, клиницисту важно знать, какие органы участвуют в данной функции, учитывать роль почек и их состояние. Выше упоминался симптомокомплекс у пациента с одной из форм пневмонии, при которой развивается олигурия [22]. У обследуемого была выражена клиническая картина острой пневмонии, гипертермия, он отказывался от питья воды, а потому предполагается, согласно регламенту, что необходима инфузия жидкостей, так как обследуемый обезвожен. В то же время почки выделяют осмотически высоко концентрированную мочу, что свидетельствует о сохранности этой функции, тем самым, по данным лабораторного анализа, параметры деятельности почек остаются в пределах нормы. Проведенное

нами исследование выявило у этого пациента парадоксальную картину – высокую концентрацию вазопрессина в моче на фоне гипоосмоляльности крови. Это означает, что в кровь поступает много вазопрессина, он фильтруется в клубочках почки, поступает в мочу. В таком состоянии из-за снижения осмоляльности крови антидиуретический гормон не должен секретироваться нейрогипофизом, обследование пациента указывает на клиническую картину секреции гормона (вазопрессина) в легких или стимула из них к гипофизу, это действительно нашло подтверждение при лабораторной диагностике [22]. Синдром неадекватной секреции вазопрессина может быть обусловлен синтезом этого гормона в ткани легких либо секрецией интерлейкина 6, такими состояниями как тошнота, боль, приемом лекарственных препаратов, которые вызывают секрецию нонапептида. В таком случае лечение должно быть основано на применении ваптанов, которые снижают эффект вазопрессина на осмотическую проницаемость стенок собирательных трубок. Тем самым, знание функций органа имеет не только фундаментальное, но и прикладное, клиническое значение.

Наличие клеток эпителия разных типов в структуре нефрона обеспечивает транспорт химически разных веществ с разной интенсивностью и создание градиента концентрации данного вещества. Это наблюдается и проявляется в разных вариантах структур нефрона в виде неодинаковой плотности микроворсинок в апикальной зоне клетки, числа митохондрий в ее базальной части, отличии типов ионных каналов, аквапоринов, транспортеров.

СОЧЕТАНИЕ РАЗНЫХ ФУНКЦИЙ В ОДНОМ ОРГАНЕ КАК ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОБЛЕМА

Существенное значение приобретает вопрос о наличии в одном органе клеток, участвующих в разных функциях, реабсорбции и секреции низкомолекулярных органических и неорганических веществ. Клетки почки способны к выполнению инкреторной функции, такое сочетание структуры и функции обеспечивает уникальную роль почек как интегратора в системе гомеостаза. Юкстагломерулярный аппарат (ЮГА) служит одним из элементов Мальпигиева тельца у человека и млекопитающих. В ЮГА объединена способность к восприятию сигнала о концентрации ионов в жидкости в просвете дистального извитого канальца в области *macula densa* и передача этой информации рядом расположенным клеткам, способным секретировать ренин [5, 10]. В итоге в кровь поступают вещества, через несколько последовательных стадий влияющие на скорость продукции альдостерона корой надпочечников, стимулирующие вазоконстрикцию (ангиотензин II). Все эти эффекты функциональны едины, они отражаются на объеме жидкости в сосудах, что за-

висит от скорости всасывания хлорида натрия в канальце, влияет на тонус сосудов, а в итоге на величину артериального давления. Тем самым, почка осуществляет реабсорбцию веществ, но и воспринимает ряд показателей о состоянии водно-солевого обмена, реагирует на это одновременно секрецией веществ, участвующих в регуляции артериального давления. Представляет интерес дать физиологическую трактовку причин сочетания разных функций в одном органе, который участвует в выполнении обсуждаемой функции и их роль в гомеостатических реакциях организма как целого. Это открывает подходы в клинике к оценке локуса симптома, медицинского значения этих данных.

Сердце – центральный орган системы кровообращения, но оно обладает и способностью к секреции гормона (атриопептид), регулирующего объем жидкости в сосудах и благодаря влиянию на выделение натрия почкой [51]. В легких помимо участия в насыщении крови O_2 и удалении CO_2 , представлена функция изменения свертывания крови. В желудочно-кишечном тракте помимо гидролиза белков, липидов, углеводов, всасывания расщепленных органических веществ, неорганических ионов, происходит синтез и секреция физиологически активных веществ в кровь. У человека и млекопитающих представлена еще одна, ранее неизвестная система, названная нами каскадной регуляцией гомеостаза [21]. Ее суть состоит в создании условий для подготовки организма к изменению состава и объема жидкостей внутренней среды при потреблении воды или пищевых веществ. Это обеспечивает смягчение сдвигов, стабильность состава внеклеточной жидкости, что необходимо для физиологической активности клеток [20]. Сказанное позволяет по иному рассмотреть участие различных органов в реализации гомеостатических функций, выяснить роль этих органов в симптоматике заболеваний, где ранее не предполагалось их участие. Такие симптомы были выявлены при ряде форм патологии – орфанных заболеваниях у детей [19], ковиде [23].

Новое понимание роли почек в организме человека и животных, влияние их деятельности на поведение человека, позволяет предполагать взаимосвязь деятельности мозга в норме и функций висцеральных систем. Эффективность работы внутренних органов обусловлена многообразием элементов их структуры, которые выполняют гомеостатические функции у здорового человека. Такая функциональная организация гомеостатических систем позволяет “не беспокоить мозг” дополнительной информацией о состоянии жидкостей внутренней среды, а создает оптимальные условия для его деятельности. Функция этих органов реализуется “автоматически”, не обременяя мозг дополнительной информацией, если не наступают экстремальные условия. В нормальных условиях деятельность каждого из органов висцеральных систем реализуются по отдельности

или синхронно с помощью интеграторов нервной и эндокринной систем. В этом можно видеть физиологическую целесообразность сочетания в почке элементов сенсорного восприятия и продукции факторов регуляции этих процессов.

КАСКАДНЫЙ МЕХАНИЗМ СИСТЕМЫ ОСМОРЕГУЛЯЦИИ

В качестве примера приведенной выше формы организации физиологической системы рассмотрим регуляцию осмотического гомеостаза и углеводного обмена. Изменение осмоляльности крови, ее объема служит стимулом реакции организма человека с появлением таких физиологически значимых мотиваций, как чувство жажды или голода. При поступлении в организм избытка воды происходит снижение осмоляльности крови, набухание клеток, иными словами, гипоосмоляльность, а при потреблении углеводов (глюкозы) гипергликемия. Чтобы избежать чрезмерной выраженности эффектов, связанных с изменением состава жидкостей внутренней среды, в организме человека и животных сформировалась система раннего предупреждения, названная нами каскадной [20]. В ответ на растяжение желудка выпитой водой или потребляемой пищей в кишке секретируется глюкагоноподобный пептид 1 [20]. Интерорецепторы определяют, поступила ли вода или глюкоза и, соответственно, меняется секреция соответствующих гормонов и функция почек. Тем самым, за счет процессов, происходящих в разных органах, реализуются гомеостатическая функция почек, смягчаются резкие изменения осмотического давления крови (быстрей выделяется осмотически свободная вода) или снижается гипергликемии за счет образования гликогена. Оба эффекта реализуются при участии инкретина – глюкагоноподобного пептида 1 [53], а затем изменяется секреция вазопрессина или инсулина. Роль глюкагоноподобного пептида 1 заключается в регуляции реабсорбции жидкости в проксимальном сегменте нефрона и потому изменении объема жидкости, достигающей дистального сегмента канальца. Сочетание эффекта инкретина и вазопрессина позволяет быстро нормализовать осмоляльность крови. Каскадный механизм последовательного влияния этих гормонов служит новым примером сочетанных функций нескольких органов для гомеостатического эффекта. Естественно, развитие физиологии создает основу, возможность понимания роли, взаимосвязи каждой из физиологических функций в целостном организме для его работы.

РЕГУЛЯЦИЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОРГАНОВ

Каковы механизмы подбора оптимального сочетания регуляторов, обеспечивающих точную функцию многочисленных транспортеров ионов натрия? Любые сбои, ошибки чреватые развитием

дисфункций, отеками, иными нарушениями. Данные литературы дают ответ на вопрос об эффекте того или иного вещества, но при оценке действия регуляторов на почки, достигается совокупный эффект в целостном организме, что обеспечивается сигнализацией. Нет данных, сколько каждого регулятора секретируется в кровь, где локализован и каковы механизмы работы центра регуляции в нервной системе, как достигается синхронизация регуляторов эндокринной системы и нервных центров.

Живая система, организм, как целое, имеют несколько систем, обеспечивающих основные функции, в их числе поступление пищи, органических веществ, неорганических веществ, выделение ненужных веществ, циркуляция, восприятие органами чувств, локомоторная система, размножение, управление, координация функций. Рассмотрим проблему о состоянии системы органов выделения у человека и животных. Экскреторные органы могут обеспечивать экскрецию определенного вещества или группы веществ (солевые железы, натриевые, калиевые), образование и выделение воды (почка) [63], органических веществ (сальная железа), перераспределение удаляемых веществ внутри организма. Почки как органы воссоздания идеальной внутренней среды у человека сохраняют нужное и автоматически удаляют ненужное вещество, благодаря чему создается уникальная система экскреции ненужного и сохранения необходимого идеального по составу для данного существа.

Осморегуляция имеет ключевое значение для регуляции объема клеток (*cell volume regulation*) [54]. Ее функциональное состояние у человека может быть оценено только с применением функциональных нагрузочных проб с водной нагрузкой или водной депривацией [55]. Применение новой, предложенной нами формулы с сопоставлением клиренса осмотически свободной воды и клиренса свободной от Na^+ воды показывает качественное отличие реакций у пациентов с муковисцидозом по сравнению с контролем или у пациентов с пневмонией. Показано диагностическое значение ионов натрия в сравнении с осмоляльностью в оценке функционального состояния почек для поддержания объема клеток организма [19], что существенно в связи с распространенностью синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона [22, 58].

Функциональные системы – самоорганизующиеся, саморегулирующиеся динамические образования, компоненты которых взаимодействуют для достижения полезного для организма приспособительного результата: “Каждая функциональная система в динамике строится по принципу системного квантования – от потребности к ее удовлетворению” [36, стр. 99]. Рассматриваются варианты функциональных систем, одна из них дает “гомеостатические результаты”, другая – “результат социальной деятельности” и т.п. В

функциональных системах гомеостатического уровня обсуждаются внутренние механизмы с генетически детерминированной саморегуляцией, полиорганный способ обеспечения функций. Высказанные в литературе общие соображения требуют выявления конкретного физиологического механизма. Дана общая конструкция системы, но отсутствуют представления о том, каким образом она организована, чтобы жил столь эффективно работающий живой организм. Практически возникает та же проблема, как и в нейрофизиологии при попытке понять способ формулирования мысли. Решается задача – уменьшить объем жидкости в организме до стандарта. Допустим стандарт определяется соотношением объема сосудистого русла, его растяжением и артериальным давлением. Восстановление этого параметра требует снизить реабсорбцию натрия и удалить избыток жидкости. Для этого усиливается секреция одного из многих имеющихся гормонов, увеличивающих реабсорбцию натрия. Надо понять, по каким критериям система решает задачу, успешность выполнения которой определяется достижением нужного результата. Физиологический анализ такой задачи при его строгом и точном решении крайне сложен, так как необходимо одновременно оценить концентрацию всех участников процессов, полупериод их жизни, взаимовлияние многих реально действующих факторов. Каковы физиологические механизмы такого решения?

Функциональная система с участием разных органов и тканей должна иметь условно общий центр управления, чтобы сохранять целостность реакций и обеспечивать выполнение задач, стоящих перед организмом. При таком подходе к каждой функции становится необходимой расшифровка функциональной организации, строение ее элементов, принципы физиологического ответа особи, подобно тому, как это происходит при стрессе или воспалении. В эти реакции вовлекаются разные системы во имя сохранения жизнеспособности организма, адекватного ответа на возникающие вызовы, часто сближаются подходы к решению этих задач.

Словесно кажущаяся ясность задачи, решаемой физиологической функцией сочетается с чрезвычайно сложным ответом разных органов. В решении проблем физиологии участвуют исследователи, имеющие широкий диапазон базового образования – врачи всех специальностей, биологи, выпускники ветеринарных вузов, физики, химики, психологи и мн. др. Безусловно, появляется много работ, в которых используют методы молекулярной биологии и генетики, во 2-й половине XX в. и в начале XXI в. для решения поставленных задач включали очень широкий спектр разнообразных методов, но ключевое значение приобретает решение проблем физиологии, медицины, физиологическое осмысление проблем, выяснение природы физиологических функций в целостном организме. Применяемые методы поз-

воляют в этом случае познавать природу происходящих процессов, ее особенности в живом организме, ее регуляцию, важнейшее значение приобретает поиск пути восстановления утраченных функций.

СИСТЕМА РАСПРЕДЕЛЕННЫХ ФУНКЦИЙ

Представление о функциональных системах, унаследованное от классических работ XIX и XX вв., позволило понять анатомо-физиологические особенности функций у человека и изученных животных, эти данные стали основой знаний учебников и руководств. Значение этих знаний важно не только для понимания природы окружающего мира, но оно легло в основу медицины, отклонение параметра от нормы находит выражение в жалобах пациентов, симптомах, которые свидетельствуют о возникающих дисфункциях. Многие из них находят отражение в отклонении от нормы биохимических показателей крови, мочи, ликвора. Другим проявлением дисфункции у человека, животного может быть изменение физических параметров – температуры тела, биоэлектрической активности в случае электрокардиограмм, электроэнцефалограмм, показателей при лучевой диагностике. В перечисленных случаях диагностика многоэтапная, выявляется нарушение функции изучаемого органа, пациент попадает к специалисту узкого профиля – пульмонологу, кардиологу и т.п. Это наиболее частый случай, он дает возможность выявить те заболевания, при которых симптом зависит от нарушения “титальной” функции органа, дыхание – легкие, кровообращение – сердце и т.п. Однако, т.к. в действительности из-за полифункциональности органов, в выполнении функции могут участвовать несколько органов, следует ввести понятие распределенной функции. В этом случае по иному будет построен алгоритм дифференциальной диагностики в клинике, клиническая физиология, безусловно, становится основой поиска патогенеза, а затем и терапии таких форм патологии. Изменение физико-химических параметров внутренней среды, интерорецепция [44], лежат в основе сигнала он поступает в мозг, возникает проблема молекулярного механизма распознавания сигнала – концентрации иона или сдвига температуры [29, 66] и сопоставления с эталоном. Возникает необходимость понимания природы эталона и передачи сигнала соответствующей структуре при распределенной функции.

САМОУПРАВЛЕНИЕ ФУНКЦИЙ ОРГАНОВ

Примером такой организации функций может служить сердце, в котором в зависимости от притока крови в предсердии секретируется натрийуретический кардиопептид, меняющий экскрецию натрия и воды почкой [65]. В почке ЮГА в области macula densa воспринимает концентра-

цию Na^+ и Cl^- и передает стимул для секреции ренина, образования ангиотензина II [6]. В итоге меняется секреция альдостерона в надпочечнике и реабсорбция Na в почке. Тем самым понятие рефлекторная дуга обретает новые очертания, новые смыслы.

Что это дает для познания физиологических функций? Создается не только общее представление, как устроен организм, но и попытка понимания тренда развития. Если применить его к пониманию роли почек, то, по нашим данным, следует проанализировать разные формы построения органов выделения, тогда складывается ясная картина. В эволюции позвоночных изменяется доминантный тип кровоснабжения почек, резко растет доля энергозатрат на работу почек. Это связано с тем, что отношение к роли почек меняется, на них возлагается все более и более энергозатратные функции обеспечения гомеостаза. Это лежит в основе смены типа кровоснабжения почек – от ренопортальной к артериальной системе кровоснабжения почек, основой становится кровоток в почке в виде артериальной крови. Даже у рептилий и птиц еще функционирует ренопортальная система, у млекопитающих она исчезает и кровоток почек достигает 20–25% минутного объема сердца [6]. Удельный кровоток становится очень высоким, это обеспечивает высокую стабильность физико-химических параметров жидкостей внутренней среды, тем самым условием для работы сердца и мозга.

Общий вопрос, касающийся физиологической организации организмов выделения, связан с тем, почему у большинства многоклеточных деятельность почек основана на сочетании фильтрации изоосмотической жидкости и последующей реабсорбции большинства компонентов в кровь. Это исключительно энергозатратная деятельность и естественен вопрос, почему основой работы разного варианта почек служит процесс такого варианта функциональной организации, а не выделение ненужных веществ путем энергетически более экономичного способа в виде секреции из крови, внеклеточной жидкости в мочу. Ответ, по-видимому, в том, что никогда не известно, какое вещество окажется ненужным. Выделение глюкозы, аминокислот, солей оказывается вредным, когда они поступили в избытке в организм, поэтому для гомеостаза оказалось эффективнее построить деятельность почек на всасывании жидкости идеального состава, удаляя автоматически все остальное как ненужное.

Природа, создавая многоклеточные организмы, искала оптимальные формы морфофункциональной организации различных систем в интересах адаптации к жизни в разных условиях среды. Это касалось основных функциональных систем, в том числе и системы выделения, которая обеспечивала стабильность физико-химических условий внутренней среды. В эволюции многоклеточных организмов возникают органы выделения,

обеспечивающие все формы этой деятельности, либо узко специализированные органы, секретирующие определенное вещество (табл. 5).

Таким образом, современная физиология человека и животных накопила очень большой материал, который свидетельствует о разной доле участия органов и систем в обеспечении основных функций. Для прикладной физиологии, клинической физиологии это представляет особый интерес при анализе механизмов развития симптомов многих заболеваний. Такой же подход существенен для физиологии экстремальных состояний. Обобщение представленных данных свидетельствует о необходимости разработки качественно новых подходов, определяющих целостность организма, регуляцию распределенных функций при обеспечении каждой из форм деятельности организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Анохин П.К.* Избранные труды. Кибернетика функциональных систем. / Под ред. К.В. Судакова. Сост. В.А. Макаров. Медицина, Москва. 1998. 400 с.
2. *Баркрофт Дж.* Основные черты архитектуры физиологических функций. Госуд. изд. биол. и мед. литературы, Москва. 1937. 319 с.
3. *Бернар К.* Курс общей физиологии. Жизненные явления, общие животным и растениям. Санкт-Петербург. 1878. 316 с.
4. *Буравкова Л.Б.* Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки в процессах клеточной и тканевой регенерации: влияние факторов микроокружения / О перспективах развития регенеративной биомедицины в России / Под ред. В.А. Ткачука. Макс-Пресс, Москва. 2021. С. 85–94.
5. *Вандер А.* Физиология почек. Питер, Санкт-Петербург. 2000. 256 с.
6. *Гайтон А.К., Холл Дж.Э.* Медицинская физиология. Логосфера, Москва. 2008. 1296 с.
7. *Гриппи М.А.* Патофизиология легких. Бином, Москва. 1997. 344 с.
8. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Эндокринология. Медицина, Москва. 2000. 632 с.
9. *Игнатова М.С.* Детская нефрология. Руководство для врачей (3-е изд.). МИА, Москва. 2011. 696 с.
10. *Камкин А.Г.* Фундаментальная и медицинская физиология. Т. 3. Де'Либли, Москва. 2020. 456 с.
11. *МакДермотт М.Т.* Секреты эндокринологии (4-е изд.). Бином, Москва. 2021. 584 с.
12. *Макнелли П.Р.* Секреты гастроэнтерологии (2-е изд.). Бином, Москва. 2005. 928 с.
13. *Марина А.С., Наточин Ю.В.* Анализ крови и мочи в клинической диагностике. Справочник педиатра. СпецЛит, Санкт-Петербург. 2016. 159 с.
14. *Наточин Ю.В.* Гомеостаз // Успехи физиол. наук. 2017. Т. 48. № 4. С. 3–15.
15. *Наточин Ю.В.* Принципы эволюции органов выделения и система гомеостаза // Журн. эвол. биохим. и физиол. 2019. Т. 55. № 5. С. 348–359.
16. *Наточин Ю.В.* Физиология почки. В кн. Современный курс классической физиологии (избранные лекции). ГЭОТАР-Медиа, Москва. 2007. С. 135–168.
17. *Наточин Ю.В.* Физиология почки: формулы и расчеты. Наука, Ленинград. 1974. 59 с.
18. *Наточин Ю.В.* Целостность // Журн. высш. нерв. деятельности. 2018. Т. 68. № 6. С. 775–787.
19. *Наточин Ю.В., Кузнецова А.А., Нистарова А.В.* Na/K отношение в сыворотке крови при орфанных заболеваниях // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2021. Т. 65. № 3. С. 34–41.
20. *Наточин Ю.В., Кутина А.В., Марина А.С., Шахматова Е.И.* Стимул секреции глюкагоноподобного пептида-1 у крыс // Доклады Академии наук. 2018. Т. 479. № 5. С. 593–596.
21. *Наточин Ю.В., Марина А.С., Шахматова Е.И.* Каскадная система регуляции осмотического гомеостаза // Доклады Российской академии наук. Науки о жизни. 2020. Т. 490. № 1. С. 77–80.
22. *Наточин Ю.В., Прокопенко А.В., Кузнецова А.А., Шахматова Е.И.* Функциональная диагностика синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона при пневмонии у детей // Педиатрия. 2020. Т. 99. № 2. С. 95–101.
23. *Наточин Ю.В., Чернышев О.Б.* Концентрация электролитов в сыворотке крови как предвестник тяжелого течения COVID-19 // Нефрология. 2022. Т. 26. № 1. С. 27–33.
24. *Ноздрачев А.Д., Маслюков П.М.* Нормальная физиология. ГЭОТАР-медиа, Москва. 2019. 1088 с.
25. *Орбели Л.А.* Физиология почек / Избранные труды. Т. 4. Наука, Москва. 1966. С. 85–106.
26. *Орлов Р.С., Ноздрачев А.Д.* Нормальная физиология: учебник. ГЭОТАР-Медиа, Москва. 2009. 688 с.
27. *Павлов И.П.* Избранные труды. Медицина, Москва. 1999. 445 с.
28. *Папаян А.В., Савенкова Н.Д.* Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. Левша, Санкт-Петербург. 2008. 600 с.
29. *Персон П.Б.* Энергетический и тепловой баланс, терморегуляция. В кн. Физиология человека с основами патофизиологии. Т. 2. / ред. Шмидт Р.Ф., Ланг Ф., Хекманн М. Пер. с нем. Лаборатория знаний, Москва. 2019. С. 407.
30. *Покровский В.М., Коротко Г.Ф.* Физиология человека: учебник (3-е изд.). Медицина, Москва. 2011. 664 с.
31. *Проссер Л.* Сравнительная физиология животных. Т. 1. Мир, Москва. 1977. 608 с.
32. *Свердлов Е.Д.* Взгляд на жизнь через окно генома. Т. 1. Наука, Москва. 2009. 525 с.
33. *Сепиашвили Р.И.* Основы физиологии иммунной системы. Медицина–Здоровье, Москва. 2003. 240 с.
34. *Смирнов А.В., Наточин Ю.В.* Нефрология: фундаментальная и клиническая // Нефрология. 2019. Т. 23. № 4. С. 9–26.
35. *Спейчер М.Р., Антонаракис С.Е., Мотулски А.Г.* Генетика человека по Фогелю и Мотулски. Проблемы и подходы (4-е изд.). Пер. с англ. Изд. Н-Л, Санкт-Петербург. 2013. 1056 с.
36. *Судаков К.В.* Нормальная физиология. МИА, Москва. 2006. 920 с.
37. *Ткачук В.А.* Физиологические механизмы обновления клеток и регенерации тканей // Технологии живых систем. 2017. Т. 14. № 4. С. 4–11.
38. *Тюкавин А.И., Черешнев В.А., Яковлев В.Н., Гайворонский И.В.* Физиология с основами анатомии. Учебник. НИЦ ИНФРА-М, Москва. 2016. 574 с.

39. *Фролов Б.А.* Физиология и патология кислотно-основного состояния. 1998. Медицина, Москва. 260 с.
40. *Хайтов Р.М.* Иммунология. ГЭОТАР-Медиа, Москва. 2009. 320 с.
41. *Хендерсон Дж.* Патофизиология органов пищеварения. Пер. с англ. Бином, Москва. 1997. 287 с.
42. *Храйчик Д.Е., Седор Д.Е., Ганц М.Б.* Секреты нефрологии. Пер. с англ. Бином, Москва. 2001. 303 с.
43. *Черешнев В.А., Шмагель К.В.* Иммунология. Центр стратегического партнерства, Москва. 2014. 520 с.
44. *Черниговский В.Н.* Избранные труды (к 100-летию со дня рождения). Наука, Санкт-Петербург. 2007. 574 с.
45. *Шейман Д.А.* Патофизиология почки. БИНОМ, Москва. 2019. 192 с.
46. *Шмидт Р.Ф., Ланг Ф., Хекманн М.* Физиология человека с основами патофизиологии. Т. 1. Лаборатория знаний, Москва. 2019. 537 с.
47. *Эрман М.В.* Симптом—синдром—диагноз. Болезни почек и мочевыделительной системы у детей: руководство для врачей. СпецЛит, Санкт-Петербург. 2020. 229 с.
48. *Bankir L., Bichet D.G., Morgenthaler N.G.* Vasopressin: physiology, assessment, and osmosensation // *J. Internal Med.* 2017. V. 282. № 4. P. 284–297.
49. *Bourque C.W., Oliet S.H., Richard D.* Osmoreceptors, osmoreception, and osmoregulation // *Front. Neuroendocrinol.* 1994. V. 15. № 3. P. 231–274.
50. *Cannon W.B.* Organization for physiological homeostasis // *Physiol. Rev.* 1929. V. 9. P. 399–431.
51. *Goetze J.P., Bruneau B.G., Ramos H.R. et al.* Cardiac natriuretic peptides // *Nat. Rev. Cardiol.* 2020. V. 17. № 11. P. 698–717.
52. *Kurts C., Ginhoux F., Panzer U.* // *Nat. Rev. Nephrol.* 2020. V. 16. № 7. P. 391–407.
53. *Kutina A.V., Golosova D.V., Marina A.S., Shakhmatova E.I., Natochin Y.V.* Role of Vasopressin in the Regulation of Renal Sodium Excretion: Interaction with Glucagon-Like Peptide-1 // *J. Neuroendocrinol.* 2016. V. 28. № 4. P. 1–8.
54. *Lang F.* Cell volume control / *Seldin and Giebisch's The Kidney. Physiology and Pathophysiology* / *Alpern R.J., Hebert S.C., Eds.* V. 1. Academic Press. 2008. P. 169–184.
55. *Leach Huntoon C.S., Grigoriev A.I., Natochin Yu.V.* Fluid and Electrolyte Regulation in Spaceflight. American Astronautical Society Publication. San Diego, California. 1998. V. 94. 220 p.
56. *Marra A.N., Adeeb B.D., Chambers B.E. et al.* Prostaglandin signaling regulates renal multiciliated cell specification and maturation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019. V. 116. № 17. P. 8409–8418.
57. *Minegishi S., Luft F.C., Titze J., Kitada K.* Sodium Handling and Interaction in Numerous Organs // *Am. J. Hypertens.* 2020. V. 33. № 8. P. 687–694.
58. *Moritz M.L.* Syndrome of Inappropriate Antidiuresis // *Pediatr. Clin. North Am.* 2019. V. 66. № 1. P. 209–226.
59. *Mullins L.J., Bailey M.A., Mullins J.J.* Hypertension, kidney, and transgenics: a fresh perspective // *Physiol. Rev.* 2006. V. 86. № 2. P. 709–746.
60. *Natochin Yu.V., Golosova D.V.* Vasopressin receptor subtypes and renal sodium transport // *Vitamins and Hormones.* 2020. V. 113. P. 239–258.
61. *Nolan K.A., Wenger R.H.* // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2018. V. 27. № 4. P. 277–282.
62. *Panl M., Poyan Mehr A., Krentz R.* Physiology of local renin-angiotensin systems // *Physiol. Rev.* 2006. V. 86. № 3. P. 747–803.
63. *Peaker M., Linzell J.L.* Salt glands in birds and reptiles. Cambridge University Press, Cambridge. 1975. 307 p.
64. *Riegel J.A.* Comparative physiology of renal excretion. Oliver and Boyd. Edinburgh. 1972. 204 p.
65. *Seldin and Giebisch's The Kidney. Physiology and Pathophysiology* / *Alpern R.J., Hedert S.C., eds.* V. 1–2. Academic Press. 2008. 2928 p.
66. *Shibasaki K.J.* Physiological significance of TRPV2 as a mechanosensor, thermosensor and lipid sensor // *Physiol. Sci.* 2016. V. 66. № 5. P. 359–365.
67. *Smith H.W.* From fish to philosopher. Boston: Little, Brown. 1953. 264 p.
68. *Smith H.W.* Principles on renal physiology. Oxford Univ. Press, New York, 1956. 229 p.
69. *Smith H.W.* The Kidney: Structure and function in health and disease. Oxford Univ. Press, New York. 1951. 1049 p.
70. *Tebben P.J., Kumar R.* Vitamin D and the kidney. In: *Feldman D., Pike J.W., Glorieux F.H. (eds) Vitamin D.* Academic Press, Burlington MA. 2005. 515–536 p.
71. *Zhou Z., Yan F., Liu O.* Interleukin (IL)-33: an orchestrator of immunity from host defence to tissue homeostasis // *Clin. Transl. Immunol.* 2020. V. 9. № 6. P. e1146.

Polyfunctionality of the Kidney and the System of Distributed Functions

Yu. V. Natochin*

Saint Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

**e-mail: natochin1@mail.ru*

Abstract—The assumption on the polyfunctionality of organs and the need to develop ideas about the physiological mechanisms of coordination of each function with the participation of different organs are substantiated. The article is devoted to the implementation of physiological functions for homeostasis. The polyfunctionality of the kidneys, its molecular mechanisms, the role of various regulatory systems in recreating the integrity of the body are analyzed, and the polyfunctional organization of various organs in humans and animals is shown.

Keywords: kidney, functions, water—salt homeostasis, immune system

УДК 576.32/36

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК: РОЛЬ ФАКТОРОВ МИКРООКРУЖЕНИЯ

© 2022 г. О. В. Жидкова^а, *, Е. Р. Андреева^а, **, Л. Б. Буравкова^а, ***^аГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, 123007 Россия

*e-mail: olgavzhidkova@gmail.com

**e-mail: andreeva1564@gmail.com

***e-mail: buravkova@imbp.ru

Поступила в редакцию 01.07.2022 г.

После доработки 05.07.2022 г.

Принята к публикации 09.07.2022 г.

Взаимодействие стромальных и эндотелиальных клеток является ключевым физиологическим процессом, который лежит в основе роста и поддержания целостности сосудистой сети в организме. От этих контактов зависит нормальное функционирование сосудистой системы и, как следствие, поддержание тканевого гомеостаза. Взаимная регуляция функциональной активности эндотелиальных и стромальных клеточных элементов не ограничена только формированием и поддержанием циркуляторного русла. Предполагается, что периваскулярная область является одним из локальных депо мезенхимальных стромальных клеток-предшественников (МСК), ответственных за процессы физиологического и репаративного ремоделирования различных тканей. Локальные тканевые клеточные и внеклеточные факторы оказывают модулирующее действие на процессы межклеточной коммуникации. В представленном обзоре обсуждается, каким образом факторы микроокружения изменяют эффекты взаимодействия МСК и эндотелиальных клеток.

Ключевые слова: МСК, эндотелиальные клетки, межклеточное взаимодействие, провоспалительные цитокины, гипоксия, микроокружение

DOI: 10.31857/S0301179822040099

ВВЕДЕНИЕ

Интерес к изучению взаимного влияния эндотелиальных клеток (ЭК) и МСК обусловлен рядом причин: расположение МСК в периваскулярной тканевой нише, хоуминг МСК в область повреждения из сосудистого русла, использование для восстановительного лечения тканеинженерных конструкций на основе МСК с добавлением ЭК для лучшей васкуляризации трансплантата [32, 61, 99]. Это способствовало исследованию роли МСК в поддержании гомеостаза сосудистой сети, и в частности их влияния на свойства ЭК [19, 32, 88, 91, 96]. В меньшей степени изучено влияние ЭК на функциональную активность МСК, а также способность МСК модулировать дисфункцию ЭК.

Известно, что факторы микроокружения в значительной мере влияют на функциональную активность клеток. Содержание кислорода в среде является одним из важных физиологических параметров, регулирующих свойства МСК и ЭК, значения которого можно контролировать *in vitro* [8, 13, 21, 24, 60]. При развитии ишемических и воспалительных заболеваний нормальное функ-

ционирование сосудистой сети нарушается. При этом наблюдается активация эндотелиальных клеток, миграция цитокин-продуцирующих иммунных клеток в периваскулярное пространство, ухудшение кровообращения и снижение оксигенации ткани [27, 69]. В ответ на повреждение ткани МСК мобилизируются из локальных тканевых депо и продуцируют трофические факторы, необходимые для репаративного ремоделирования [99]. Результаты, полученные при исследовании взаимодействия МСК и ЭК *in vitro* с учетом влияния факторов микроокружения, позволяют расширить представления о механизмах, обеспечивающих нормальное функционирование сосудистой сети в органах. Настоящий обзор посвящен анализу имеющихся данных о взаимном влиянии мезенхимальных стромальных и эндотелиальных клеток, а также о роли факторов микроокружения, таких как уровень O₂ и присутствие провоспалительных цитокинов, на различные аспекты этого взаимодействия.

ВЛИЯНИЕ МСК НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

Рост и развитие сосудистой сети является сложным физиологическим процессом, в регуляцию которого вовлечены различные факторы [29, 55, 62, 87, 98]. По мере накопления экспериментальных данных стало понятно, что стромальные клетки, благодаря своим свойствам, играют значительную роль в поддержании структурной целостности и функционирования сосудов. Это обусловлено позитивным влиянием МСК на функциональную активность ЭК [26, 64, 88, 91]. В организме соседние клетки оказывают взаимное влияние через межклеточные контакты (контактное взаимодействие) и секретируя растворимые медиаторы (паракринное взаимодействие). Таким образом, важно понимать, какие эффекты МСК на ЭК реализуются при непосредственном контакте клеток, а какие возникают при действии секретируемых молекул.

Как показано *in vitro*, МСК могут индуцировать пролиферацию и миграцию ЭК [19, 40, 84]. Кондиционированная среда от МСК и контактное сокультивирование сосудистого эндотелия с МСК способствует формированию тубулоподобных структур в матриксе, в то же время наличие прямых межклеточных контактов оказывает стабилизирующее действие на эти структуры и препятствует их распаду [18, 53]. Кроме того, МСК стимулируют способность ЭК деградировать внеклеточный матрикс *in vitro* за счет активации различных протеаз [37]. Все эти процессы играют важную роль в формировании новых сосудов. Как известно, МСК располагаются вдоль формирующейся кровеносной сети, выполняя роль периваскулярных клеток-предшественников [35, 42, 73].

Эти свойства МСК создали предпосылки для их использования в клинических исследованиях с целью терапии ишемических заболеваний [3, 57, 101]. Паракринная активность МСК является одним из ведущих механизмов позитивного влияния на рост и развитие сосудистой сети [7, 26, 64, 88, 91]. Секретом МСК включает факторы роста и цитокины, которые стимулируют пролиферативный и миграционный потенциал эндотелиальных клеток. К ним относятся фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов 2 (FGF-2, также известный как основной фактор роста фибробластов), фактор роста тромбоцитов (PDGF), трансформирующий фактор роста β (TGF- β) и фактор роста гепатоцитов (HGF) [72, 91]. Предполагается, что VEGF является ключевым фактором в индукции прорастания сосудов, стимулируя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток вместе с FGF-2 и PDGF [29, 68]. Известно, что помимо позитивного влияния на ангиогенез, VEGF регулирует проницаемость сосудов [98]. Фактор роста FGF-2 способствует де-

градации внеклеточного матрикса [68], TGF- β поддерживает формирование тубулоподобных структур [31], в то время как HGF увеличивает пролиферацию и миграцию ЭК [25].

Таким образом, МСК стимулируют активность эндотелиальных клеток, необходимую для формирования сосудистой сети и способствуют стабилизации этой сети. Эффекты МСК на сосудистый эндотелий реализуются преимущественно за счет растворимых медиаторов. В то же время контактное взаимодействие МСК и ЭК, вероятно, поддерживает структурно-пространственную организацию образующихся сосудистых элементов. Эти механизмы могут вносить значительный вклад в регуляцию роста и образования новых сосудов в процессе репарации поврежденной ткани, а также в поддержание нормального функционирования уже существующей сосудистой сети.

ВЛИЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК НА МСК

В моделях сокультивирования МСК с различными клетками установлено, что такое взаимодействие может оказывать влияние на процесс коммитирования МСК [41, 90]. При взаимодействии с ЭК в МСК наблюдается изменение транскрипционного профиля генов, ассоциированных с дифференцировкой МСК в миогенном или остеогенном направлении, а также возрастает экспрессия некоторых тканеспецифических маркеров на белковом уровне. Итоговый результат, по всей видимости, обусловлен не только самим взаимодействием клеток, но и дополнительными факторами, такими как соотношение клеток в сокультуре, характер (контактное, паракринное) и длительность взаимодействия.

Целый ряд работ свидетельствует об изменении экспрессии генов, связанных с миогенной дифференцировкой МСК [44, 46, 52]. Так показано, что контактное сокультивирование с ЭК в течение 48 ч вызывало повышение уровня мРНК генов-маркеров гладкомышечной дифференцировки: кальпонина 1, гладкомышечного актина α . Однако изменения транскрипционного профиля не приводили к появлению функционального сократительного фенотипа гладкомышечных клеток. МСК, которые отделили от ЭК после сокультивирования, сохраняли способность к дифференцировке в хондрогенном, остеогенном и адипогенном направлении [46].

В работе Li и соавт. продемонстрировано увеличение активности генов, кодирующих маркеры миогенной дифференцировки, а также генов регуляторов ангиогенеза в МСК при краткосрочном сокультивировании с ЭК (6–24 ч). Также отмечалось повышение экспрессии TGF- β как в МСК, так и в ЭК. Ингибирование блокирующи-

ми антителами TGF- β приводило к частичному снижению экспрессии транскрипционного фактора, под регуляцией которого находятся гены, вовлеченные в гладкомышечную дифференцировку [44]. Более длительное (5 сут) контактное сокультивирование МСК с ЭК сопровождалось возрастанием экспрессии гладкомышечного актина в МСК, этот же эффект обеспечивала кондиционированная среда от сокультуры МСК и ЭК. При этом увеличения концентрации TGF- β не было обнаружено, а наблюдаемые изменения были обусловлены высоким содержанием активина А в кондиционированной среде [52].

Часть экспериментальных данных свидетельствуют о коммитировании МСК в остеогенном направлении при длительном взаимодействии с ЭК. Показано, что контактное сокультивирование МСК и ЭК от 5 до 15 сут приводило к изменению уровня транскрипции генов маркеров ангиогенеза (*PECAM1*, *CDH5*, *ANGPTL4*, *CD34*) и остеогенеза (*ALP*, *FKBP5*, *BMP*). Также изменялся уровень экспрессии генов, кодирующих молекулы, необходимые для взаимодействия с внеклеточным матриксом (*CD93*, *CDH5*, *vWF*, *MMRN1*), и генов, связанных с активацией сигнального пути TGF- β (*BMP*, *FST*, *MYC*, *ERK*, *DPI*, *THBS1*) [95]. Показано, что контактное сокультивирование МСК с ЭК в течение различных временных промежутков приводило к повышению уровня экспрессии одного из основных генов-регуляторов остеогенной дифференцировки *RUNX2* [15, 16, 103], возрастанию мРНК *ALP* (щелочной фосфатазы) [15, 16, 81] и транскрипции генов, кодирующих белки внеклеточного матрикса (*COL1*, *ON*, *BSP*) [15]. С помощью иммуногистохимических методик было продемонстрировано стимулирующее влияние ЭК на активность щелочной фосфатазы в МСК (маркер коммитирования в остеогенном направлении), а также на продукцию белка внеклеточного матрикса остеоонектина и на минерализацию внеклеточного матрикса [15, 16, 58]. Важным условием остеокomiteирования МСК при взаимодействии с ЭК является наличие прямых межклеточных контактов и приблизительно равное соотношение клеток (1 : 1) [15, 17, 81].

Таким образом, присутствие ЭК может способствовать дифференцировке МСК в определенном направлении. При краткосрочном сокультивировании (6–72 ч) не наблюдается появления функционального фенотипа дифференцированных клеток и сохраняется пластичность стромальных клеток, при увеличении времени взаимодействия возрастает экспрессия тканеспецифических белков. В то же время имеющиеся экспериментальные данные не дают однозначного ответа на вопрос, в каком направлении произойдет коммитирование МСК при взаимодействии с ЭК.

ЭФФЕКТЫ ЛОКАЛЬНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МСК И ЭК

Тканевое микроокружение характеризуется определенными физико-химическими параметрами, составом внеклеточного матрикса, и включает различные типы клеток. Все эти компоненты могут оказывать влияние на функциональную активность МСК и ЭК.

Важное место в формировании неклеточного микроокружения и регуляции физиологического и репаративного ремоделирования ткани принадлежит матриксу [14, 89]. Взаимное влияние МСК и ЭК способствует увеличению уровня матриксных белков и различных протеолитических ферментов. Контактное сокультивирование ЭК и МСК в течение нескольких дней приводило к формированию сетевидных структур, которые располагались вокруг ассоциированных клеток. Было установлено, что сетевидные структуры образованы белками внеклеточного матрикса ламинином, коллагеном IV, перлеканом 1 [52]. Повышение продукции ламинина, фибронектина, перлекана 1 и коллагена IV наблюдается в процессе ангиогенеза, что, вероятно, необходимо для стабилизации сосудистой сети [55].

Некоторые работы свидетельствуют о том, что межклеточное взаимодействие модулирует протеолитическую активность МСК и ЭК. Путем паракринной регуляции ЭК повышают активность MMP-2 в МСК, что сопровождается увеличением скорости направленной миграции стромальных клеток [24]. Микрочастицы, которые секретируют ЭК микрососудов, содержат ферменты, ремоделирующие матрикс, например MMP-2, -7, -13, и не содержат ингибиторов металлопротеаз. Протеазы, которые находятся в микрочастицах от ЭК, расщепляют белки матрикса и переводят про-MMP-2, которую продуцируют МСК, в активную форму (MMP-2) [49]. При добавлении МСК к ЭК наблюдается усиление ветвления и образования тубулярной сети в матрикеле, что сопровождается значительным возрастанием активности MMP-2 и MMP-9 по сравнению с активностью этих протеаз в монокультуре ЭК [36]. Однако содержание ферментов определялось в белковых экстрактах из смешанной культуры, в связи с чем сложно судить о вкладе каждого типа клеток в секрецию протеаз. Предполагается, что более активное формирование тубулярной сети *in vitro* при взаимодействии МСК и ЭК связано в том числе с индукцией экспрессии *MMP3* в ЭК [58].

Результат межклеточного взаимодействия определяется во многом исходным уровнем метаболизма и функциональной активности участвующих в нем клеток. Периваскулярная область, в которой происходит взаимодействие МСК и сосудиного эндотелия, характеризуется определен-

ными физиологическими параметрами. Одним из важнейших факторов, который определяет тканевую гомеостаз и функциональную активность клеток, является содержание O_2 . Уровень O_2 в периваскулярной области ниже, чем в сосудистом русле, таким образом гипоксия является частью физиологического микроокружения МСК в организме [22, 34]. Известно, что МСК, культивируемые в гипоксических условиях, обладают более высоким пролиферативным и клоногенным потенциалом по сравнению с нормоксическими условиями, характеризуются увеличением подвижности и экспрессией молекул межклеточного взаимодействия [1, 28, 74, 94, 97]. Предполагается, что такие условия помогают стромальным клеткам, расположенным в локальных тканевых депо, поддерживать некоммитированный статус, способность к мобилизации и миграции, мультилинейной дифференцировке при действии соответствующих стимулов.

Эндотелиальный монослой, выстилающий внутреннюю поверхность сосудов, играет важную роль в регуляции различных физиологических процессов: поддержание сосудистого тонуса, свертывание крови, воспаление, адгезия и экстравазация лейкоцитов, ангиогенез [2, 4, 71]. ЭК постоянно контактируют с оксигенированной кровью и при снижении парциального давления O_2 быстро реагируют на такие изменения, адаптируя свой метаболизм к новым условиям. Данные литературы свидетельствуют о том, что ЭК отвечают на гипоксическое воздействие повышением уровня активных форм кислорода (АФК) и увеличением транскрипционной активности гипоксия-индуцируемого фактора HIF. Эти события индуцируют экспрессию транспортеров глюкозы и ферментов гликолиза [54, 77, 85]. Кроме того, значительное снижение концентрации O_2 в среде повышает экспрессию маркеров провоспалительной активации и апоптоза [10, 104]. Выраженная тканевая гипоксия и продукция провоспалительных цитокинов иммунными клетками при повреждении ткани может изменять конечный итог межклеточного взаимодействия МСК и ЭК.

Далее будут представлены эффекты депривации O_2 и повышения уровня провоспалительных цитокинов на взаимодействие МСК и ЭК.

Как уже упоминалось, сокультивирование МСК и ЭК в нормоксических условиях способствует экспрессии проангиогенных маркеров в МСК, а также маркеров остеогенной дифференцировки. В гипоксических условиях сокультивирование МСК и ЭК в большей мере стимулировало ангиогенные свойства МСК, но не процессы коммитирования [60]. Возможно, это связано с тем, что после гипоксического воздействия МСК продуцируют паракринные факторы, которые

снижают апоптоз ЭК, стимулируют их миграцию и участие в формировании новых капилляров [100].

Мы провели эксперименты по краткосрочному сокультивированию МСК и ЭК, при котором клетки взаимодействовали при пониженной концентрации O_2 (5 и 0.1%) как через прямые межклеточные контакты, так и паракринно. Было обнаружено, что при 5% O_2 (физиологическая гипоксия) сохранялся стромальный иммунофенотип и количество КОЕ-ф в популяции МСК. При этом возрастала экспрессия маркера остеогенеза *RUNX2* и увеличивалась транскрипционная активность и продукция ИЛ-6, ИЛ-8 в МСК и ЭК. Кроме того, в присутствии МСК уменьшалась адгезия иммунных клеток к активированным ЭК. При более выраженном снижении уровня O_2 до 0.1% эффекты сокультивирования МСК и ЭК были схожими с таковыми при 5% O_2 , однако наблюдалась отмена индукции транскрипции *RUNX2* в МСК после взаимодействия, в меньшей степени возрастала экспрессия ИЛ-6 и наблюдалась еще большая индукция транскрипции и продукции ИЛ-8. По сравнению с физиологической гипоксией (5% O_2), снижение концентрации O_2 до 0.1% усиливало признаки окислительного стресса и адгезивные свойства в монокультуре ЭК, о чем свидетельствовало значительное повышение продукции оксида азота, возрастание мРНК эндотелиальной NO-синтазы (*NOS3*) и адгезии иммунных клеток к ЭК. МСК оказывали протективное действие на ЭК при 0.1% O_2 , что выражалось в частичном снижении избыточной продукции оксида азота и транскрипции *NOS3*, также уменьшении адгезии иммунных клеток к активированному эндотелию. Таким образом взаимодействие при физиологической гипоксии стимулировало регенеративные свойства МСК, а острая депривация O_2 частично ослабляла эффекты взаимодействия МСК и ЭК [102].

Гипоксия (1% O_2) и сокультивирование с ЭК оказывает модулирующее влияние на скорость направленной миграции МСК в системе трансвелл. Изменение подвижности МСК сопровождалось снижением экспрессии интегрин $\alpha 4$, увеличением активности киназы фокальной адгезии, ее мишеней белков-регуляторов цитоскелета (*RhoA* и *ROCK1*) и реорганизацией актинового цитоскелета [24]. Эти данные свидетельствуют о мобилизации МСК в ответ на паракринные факторы, продуцируемые ЭК, в особенности при депривации O_2 , что может иметь место в ишемизированной ткани.

Патологические изменения тканей при ишемических заболеваниях сопровождаются не только изменением концентрации O_2 , но и формированием провоспалительного микроокружения в результате продукции провоспалительных цитокинов иммунными клетками [27, 38]. Провоспа-

лительные цитокины и острая гипоксия могут вызывать развитие эндотелиальной дисфункции. При этом наблюдается снижение вазодилатирующих и увеличение протромботических свойств сосудистого эндотелия, появление признаков провоспалительной активации (повышение экспрессии молекул межклеточной адгезии и продукции цитокинов), что сопровождается возрастанием продукции АФК [45, 51]. Увеличение проницаемости ЭК является одним из признаков эндотелиальной дисфункции и развивается при действии различных повреждающих факторов (бактериальные липополисахариды (ЛПС), провоспалительные цитокины, проапоптотические факторы) [43, 82]. Эти изменения лежат в основе развития различных хронических заболеваний [69, 92]. Предполагается, что МСК способствуют компенсации признаков эндотелиальной дисфункции (уровень окислительного стресса, проницаемость клеток для крупных молекул и адгезивные свойства).

В ряде работ продемонстрировано, что МСК могут паракринно регулировать проницаемость ЭК, вероятно, за счет синтезируемых растворимых медиаторов [22, 63, 80, 83, 93]. Так, кондиционированная среда от МСК и сокультуры МСК и ЭК вызывала повышение экспрессии VE-кадгерина, снижала проницаемость ЭК для макромолекул [63]. Добавление кондиционированной среды от МСК к ЭК после повреждающего действия ЛПС способствовало снижению экспрессии кавеолина-1, ответственного за трансэндотелиальный транспорт и, соответственно, уменьшало проницаемость ЭК. С помощью блокирующих антител к HGF и VEGF в эксперименте было установлена роль этих факторов в реализации регуляторного влияния кондиционированной среды от МСК на меж- и трансэндотелиальный транспорт в ЭК [23, 83]. Предполагается, что механизм восстановления барьерной функции сосудистого эндотелия обусловлен стимулирующим влиянием фактора роста HGF на экспрессию молекул межклеточного взаимодействия VE-кадгерина и оклюдина [93].

Один из возможных путей позитивного влияния МСК на ЭК реализуется через снижение продукции АФК. После сокультивирования с МСК показано снижение выраженности окислительного стресса в ЭК, индуцированного перекисью водорода, а также восстановление нарушенного пролиферативного потенциала и подвижности эндотелия [3]. Полученные нами данные свидетельствуют о снижении в ЭК избыточной продукции оксида азота и экспрессии гена эндотелиальной NO-синтазы (*NOS3*), вызванного значительной депривацией O_2 , после сокультивирования с МСК [102]. Ингибирующее действие МСК на индуцированный окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума является од-

ним из механизмов антиапоптотического действия на ЭК [20, 47].

Использование МСК в моделях воспалительных заболеваний у животных продемонстрировало уменьшение системного воспалительного ответа и инфильтрации ткани иммунными клетками [12, 39, 76]. Данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют о снижении выраженности признаков провоспалительной активации ЭК при взаимодействии с МСК [50, 56, 63]. Исследование механизмов противовоспалительного действия МСК показало, что кондиционированная среда, полученная от сокультур МСК и ЭК снижает адгезивные свойства активированных ЭК [56, 63], что говорит о важной роли продуцируемых паракринных факторов в регуляции позитивных эффектов взаимодействия. Использование блокирующих антител к ИЛ-6 позволило обнаружить весомый вклад этого цитокина в реализацию ингибирующего влияния кондиционированной среды от МСК и сокультур МСК и ЭК на адгезию иммунных клеток к активированному ЭК [50, 56]. Помимо увеличения продукции ИЛ-6, контактное сокультивирование МСК и ЭК модулирует уровень цитокинов ИЛ-8, MCP-1 [11, 13, 50, 102]. Интересным представляется наблюдение, что формирование прямых межклеточных контактов между МСК и ЭК способствует более выраженной индукции ИЛ-6, чем при разделении их полупроницаемой мембраной [47].

Одним из важных свойств МСК с точки зрения терапевтического применения является их способность к трансэндотелиальной миграции из просвета сосуда в ткань. Подобно иммунным клеткам, МСК более активно мигрируют в поврежденные ткани [47]. В основе этого процесса лежит способность МСК к хемотаксису по градиенту растворимых медиаторов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1, CCL5, SDF-1), которые продуцируются различными клетками, в том числе эндотелиальными [9, 48]. Ранее мы провели сравнительный анализ паракринного влияния активированных ФНО- α и интактных эндотелиальных клеток на миграцию МСК. Было показано, что кондиционированная среда от активированных ЭК содержала более высокие концентрации ИЛ-6, -8 и увеличивала скорость миграции МСК, по сравнению с кондиционированной средой от неактивированных ЭК [103]. Таким образом, изменение эффектов, которые оказывают на подвижность МСК провоспалительно активированные ЭК, может быть связано с увеличением продукции растворимых медиаторов, выполняющих роль хемоаттрактантов (ИЛ-6, ИЛ-8, MCP-1 и др.) [6, 51, 103].

Трансэндотелиальная миграция МСК инициируется при межклеточном взаимодействии МСК и активированных ЭК с помощью молекул межклеточной адгезии, таких как P-селектин,

VCAM-1/VLA-4, хемокины (CXCR4, ИЛ-8, CCL2, CCL5) [9, 75, 86], а также интегрины [75] и фактор Виллебранда [66].

МСК, несущие на своей поверхности хемокиновый рецептор CXCR4, взаимодействуют с ЭК через лиганд SDF-1, экспрессия которого возрастает при действии гипоксии [65]. Было показано, что адгезия к активированным ЭК происходит при взаимодействии рецептора VLA-4 на поверхности МСК с VCAM-1 на поверхности ЭК при моделировании действия тока крови [75]. Эти результаты соотносятся с исследованиями *in vivo*, которые демонстрируют, что у мышей после инфаркта миокарда введенные в коронарные артерии МСК адгезируют к ЭК сосудов сердца через VCAM-1 с возможным участием рецептора VLA-4 [78]. Кроме того, адгезия МСК к ЭК может быть опосредована рецепторами LFA-1/ICAM-1 на поверхности клеток [59]. С другой стороны, получены противоречивые данные относительно взаимодействия МСК и ЭК с помощью молекул VLA-4/VCAM-1 и LFA-1/ICAM-1. ЭК активировали ФНО- α и ИЛ-1 β одновременно с добавлением ингибиторов синтеза РНК и белка, чтобы клетки не экспрессировали молекулы адгезии, характерные для активации (E-селектин, ICAM-1, VCAM-1). Несмотря на отсутствие экспрессии предполагаемых молекул посредников, адгезия МСК к ЭК увеличивалась. Повреждение эндотелия приводило к накоплению в кондиционированной среде фактора Виллебранда, который при экзогенном добавлении в среду вызывает дозозависимое повышение адгезии МСК к ЭК, вероятно, в результате связывания с мембраной клеток [66].

Помимо селектинов и молекул межклеточной адгезии, семейство интегринов участвует во взаимодействии МСК с сосудистым эндотелием. Анализ роли интегринов в обеспечении адгезии МСК к различным типам активированных ЭК, показал, что при взаимодействии МСК с клетками легочной артерии участвуют интегрины β 1, α 5, α X, для адгезии к ЭК микрососудов сердца необходимы интегрины β 2, α 7, α X, α D, а для адгезии к ЭК пупочной вены – интегрины β 1, β 2 и β 3. Нейтрализующие антитела к интегринам подкласса β 5 снижали адгезию МСК ко всем вышеуказанным видам эндотелия, что говорит об особой роли этой молекулы в механизме адгезии МСК и ЭК [79]. После сокультивирования с ЭК было выявлено повышение уровня интегринов α 1 и α V β 3, а также снижение экспрессии интегрин α 4 и N-кадгерина в МСК. Изменение доли МСК, экспрессирующих эти молекулы, может указывать на их участие в формировании контактов между МСК и эндотелиальными клетками [102].

Действие провоспалительных цитокинов на МСК активно изучается в настоящее время. Экспериментальные данные предполагают, что активация некоторыми цитокинами может усилить репаративный потенциал МСК и их вовлечение в ремоделирование ткани [14, 30]. В присутствии

ИФН- γ и ФНО- α МСК синтезируют медиаторы, которые не продуцируются в неактивированном состоянии, и увеличивают экспрессию противовоспалительных метаболитов и молекул адгезии [67, 70]. Праймирование МСК ИФН- γ в течение 24 ч вызывало в МСК увеличение продукции АФК, снижение пролиферативной активности, способности к остеодифференцировке и уровня продукции VEGF и ИЛ-8, тогда как уровень MCP-1 и ИЛ-6 в кондиционированной среде возрастал. Возможно, в результате изменения паракринного профиля после праймирования ИФН- γ МСК сильнее стимулировали миграционную активность ЭК, чем неактивированные МСК [8]. Показано, что провоспалительный цитокин ФНО- α оказывает позитивный эффект на способность МСК участвовать в формировании сосудистой сети. МСК культивировали в фибриновом геле, затем обрабатывали ФНО- α в течение 2 суток, и оценивали формирование сосудистой сети *in vitro* и прорастание сосудов в трансплантат *in vivo*. Предварительно активированные ФНО- α МСК, по сравнению с неактивированными клетками, увеличивали длину и ветвление эндотелиальной сосудистой сети *in vitro*, стимулировали более выраженное прорастание сосудов в трансплантаты *in vivo* [33]. Вероятно, провоспалительные цитокины могут способствовать вовлечению МСК в регуляцию функциональной активности эндотелиальных клеток и формирование новых сосудов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные экспериментальные данные, приведенные в настоящем обзоре, свидетельствуют о том, что межклеточная коммуникация МСК и ЭК происходит при участии паракринных медиаторов, прямых межклеточных контактов, а также компонентов внеклеточного матрикса, что обеспечивает поддержание тканевого гомеостаза.

МСК модулируют процессы, важные для формирования новых сосудов, а именно пролиферацию, миграцию ЭК, их паракринную активность и формирование тубулоподобных структур. МСК уменьшают признаки провоспалительной активации и окислительного стресса, восстанавливают барьерную функцию ЭК, поддерживая целостность и нормальное функционирование сосудистой стенки. В свою очередь, взаимодействие с ЭК может индуцировать коммитирование МСК, что выражается в увеличении экспрессии генов-регуляторов дифференцировки, а при длительном сокультивировании возрастает экспрессия тканеспецифических белков. При этом важным условием начала дифференцировки МСК в сокультуре с ЭК является формирование прямых межклеточных контактов. Взаимодействие с ЭК регулирует протеолитическую активность МСК за счет изменения продукции внеклеточных матриксных белков и различных металлопротеаз. Бо-

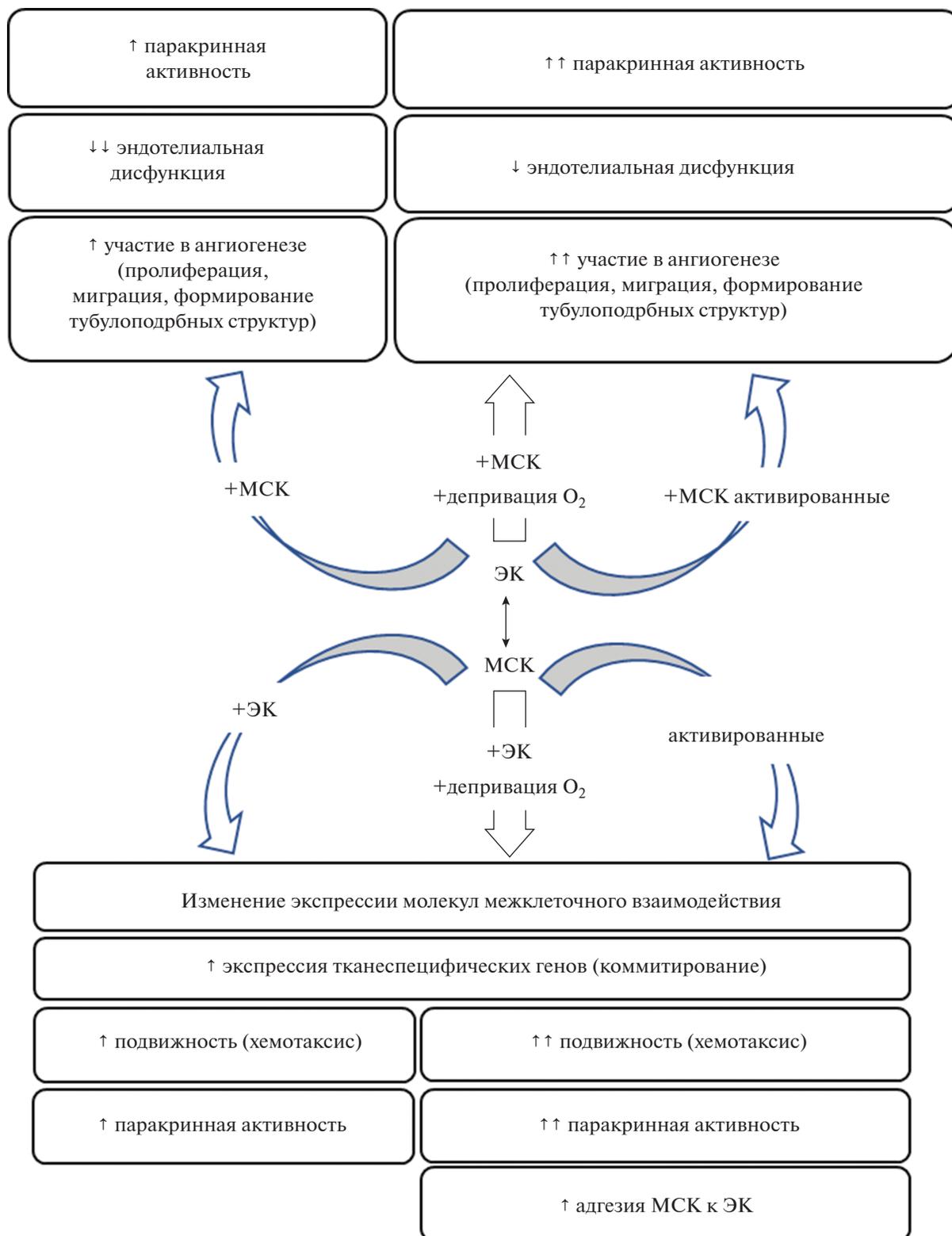


Рис. 1. Влияние гипоксии и провоспалительной активации на эффекты взаимодействия МСК и ЭК.

лее того, ЭК оказывают мобилизирующее действие на МСК, увеличивая их подвижность и вызывая изменения в экспрессии поверхностных молекул адгезии (рис. 1).

Участие МСК и ЭК в регуляции физиологических и патологических процессов во многом обусловлено стимулами тканевого микроокружения, в частности концентрацией O₂ и содержанием

различных растворимых медиаторов. Экспериментальные данные предполагают, что значительная депривация O_2 и действие цитокинов (ФНО- α , ИЛ- 1β) может модулировать паракринные изменения, которые возникают в результате межклеточного взаимодействия, усиливать хемотаксис МСК при взаимодействии с ЭК. С другой стороны, острая гипоксия способствует индукции окислительного стресса в клетках, что может ослаблять позитивные эффекты межклеточной коммуникации. Провоспалительная активация ЭК способствует усилению экспрессии молекул адгезии и хемоаттрактантов, стимулирующих трансэндотелиальную миграцию МСК. Активированные МСК демонстрируют повышение продукции растворимых факторов, способствуют увеличению подвижности ЭК и формированию более длинной и разветвленной сосудистой сети, что свидетельствует об усилении проангиогенных свойств (рис. 1).

Изучение особенностей влияния различных компонентов клеточного и экстрацеллюлярного (O_2 , цитокины, внеклеточный матрикс) микроокружения на мезенхимальные стромальные и эндотелиальные клетки расширяет понимание их физиологической роли в организме, и показывает возможные пути применения этих клеток для регенеративной терапии различных заболеваний. С помощью подбора условий совместного культивирования МСК и ЭК *in vitro* можно в значительной степени влиять на дифференцировочный потенциал МСК, стимулировать продукцию клетками трофических факторов, белков матрикса и протеолитических ферментов, а также усиливать васкуляризацию трансплантатов, предназначенных для замещения тканей. Использование коротких гипоксических экспозиций и добавление в культуральную среду провоспалительных цитокинов является одним из методов моделирования локального микроокружения для клеток *in vitro*. Такой подход может быть использован для воспроизведения процессов, происходящих в организме, с целью изучения клеточного метаболизма и сигналинга, а также активности различных фармакологических препаратов. В то же время дальнейший поиск способов модификации свойств МСК и ЭК с помощью факторов микроокружения остается актуальным с точки зрения повышения их терапевтического потенциала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буравкова Л.Б., Гринаковская О.С., Андреева Е.Р., и др. Характеристика мезенхимальных стромальных клеток из липоаспирата человека, культивируемых при пониженном содержании кислорода // Цитология. 2009. № 51(1). С. 5–11.
2. Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Терешкина Н.Е., и др. Вазомоторная функция эндотелия // Успехи физиологических наук. 2020. № 51(4). С. 82–104. <https://doi.org/10.31857/S0301179820030066>
3. Коноплянников М.А. Стволовые клетки для терапии ишемической болезни сердца: достижения и перспективы // Клиническая практика. 2012. № 3. С. 63–73.
4. Abumaree M.H., Hakami M., Abomaray F.M. et al. Human chorionic villous mesenchymal stem/stromal cells modify the effects of oxidative stress on endothelial cell functions // Placenta. 2017. V. 59. P. 74–86. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.05.001>
5. Al-Soudi A., Kaaij M.H., Tas S.W. Endothelial cells: From innocent bystanders to active participants in immune responses // Autoimmun. Rev. 2017. V. 16(9). P. 951–962. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.07.008>
6. Al-Sowayan B., Keogh R.J., Abumaree M., et al. The effect of endothelial cell activation and hypoxia on placental chorionic mesenchymal stem/stromal cell migration // Placenta. 2017. V. 59. P. 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.06.341>
7. Andreeva E., Andrianova I., Bobyleva P. et al. Adipose tissue-derived stromal cells retain immunosuppressive and angiogenic activity after coculture with cord blood hematopoietic precursors // Eur. J. Cell. Biol. 2020. V. 99(2–3). P. 151069. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2020.151069>
8. Andreeva E.R., Udartseva O.O., Zhidkova O.V. et al. IFN-gamma priming of adipose-derived stromal cells at “physiological” hypoxia // J. Cell. Physiol. 2018. V. 233(2). P. 1535–1547. <https://doi.org/10.1002/jcp.26046>
9. Anton K., Banerjee D., Glod J. Macrophage-associated mesenchymal stem cells assume an activated, migratory, pro-inflammatory phenotype with increased IL-6 and CXCL10 secretion // PLoS One. 2012. V. 7(4). P. e35306. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035306>
10. Antonova O.A., Loktionova S.A., Golubeva N.V. et al. Damage and activation of endothelial cells during *in vitro* hypoxia // Bull. Exp. Biol. Med. 2007. V. 144(4). P. 504–506. <https://doi.org/10.1007/s10517-007-0362-x>
11. Bachmann S., Jennewein M., Bubel M. et al. Interacting adipose-derived stem cells and microvascular endothelial cells provide a beneficial milieu for soft tissue healing // Mol. Biol. Rep. 2020. V. 47(1). P. 111–122. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05112-y>
12. Bai L., Shao H., Wang H. et al. Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes on Experimental Autoimmune Uveitis // Sci. Rep. 2017. V. 7. P. 4323. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-04559-y>
13. Bartaula-Brevik S., Bolstad A.I., Mustafa K. et al. Secretome of Mesenchymal Stem Cells Grown in Hypoxia Accelerates Wound Healing and Vessel Formation *In Vitro* // Int. J. Stem. Cell. Res. Ther. 2017. V. 4. P. 045. <https://doi.org/10.23937/2469-570X/1410045>
14. Bernardo M.E., Fibbe W.E. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation // Cell Stem Cell. 2013. V. 13(4). P. 392–402. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.09.006>
15. Bidarra S.J., Barrias C.C., Barbosa M.A. et al. Phenotypic and proliferative modulation of human mesen-

- chymal stem cells via crosstalk with endothelial cells // *Stem. Cell. Res.* 2011. V. 7(3). P. 186–197. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2011.05.006>
16. *Böhrnsen F., Schliephake H.* Supportive angiogenic and osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells and endothelial cells in monolayer and co-cultures // *Int. J. Oral. Sci.* 2016. V. 8(4). P. 223–230. <https://doi.org/10.1038/ijos.2016.39>
 17. *Bok J.S., Byun S.H., Park B.W. et al.* The Role of Human Umbilical Vein Endothelial Cells in Osteogenic Differentiation of Dental Follicle-Derived Stem Cells in In Vitro Co-cultures // *Int. J. Med. Sci.* 2018. V. 15. P. 1160–1170. <https://doi.org/10.7150/ijms.27318>
 18. *Boomsma R.A., Geenen D.L.* Mesenchymal stem cells secrete multiple cytokines that promote angiogenesis and have contrasting effects on chemotaxis and apoptosis // *PLoS One.* 2012. V. 7(4). P. e35685. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035685>
 19. *Bronckaers A., Hilkens P., Martens W. et al.* Mesenchymal stem/stromal cells as a pharmacological and therapeutic approach to accelerate angiogenesis // *Pharmacol. Ther.* 2014. V. 143(2). P. 181–196. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.02.013>
 20. *Buono L., Scalabrin S., De Iuliis M. et al.* Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Protect Human Corneal Endothelial Cells from Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Apoptosis // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22(9). P. 4930. <https://doi.org/10.3390/ijms22094930>
 21. *Buravkova L.B., Andreeva E.R., Gogvadze V. et al.* Mesenchymal stem cells and hypoxia: Where are we? // *Mitochondrion.* 2014. V. 19. P. 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2014.07.005>
 22. *Carreau A., Hafny-Rahbi B.E., Matejuk A. et al.* Why is the partial oxygen pressure of human tissues a crucial parameter? Small molecules and hypoxia // *J. Cell. Mol. Med.* 2011. V. 15(6). P. 1239–1253. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01258.x>
 23. *Chen G., Yue A., Ruan Z. et al.* Comparison of biological characteristics of mesenchymal stem cells derived from maternal-origin placenta and Wharton's jelly // *Stem. Cell. Res. Ther.* 2015. V. 6. P. 228. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0219-6>
 24. *Choi J.H., Lim S.M., Yoo Y.I. et al.* Microenvironmental Interaction Between Hypoxia and Endothelial Cells Controls the Migration Ability of Placenta-Derived Mesenchymal Stem Cells via $\alpha 4$ Integrin and Rho Signaling // *J. Cell. Biochem.* 2016. V. 117. P. 1145–1157. <https://doi.org/10.1002/jcb.25398>
 25. *Ding S., Merkulova-Rainon T., Han Z.C. et al.* HGF receptor up-regulation contributes to the angiogenic phenotype of human endothelial cells and promotes angiogenesis in vitro // *Blood.* 2003. V. 101(12). P. 4816–22. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-06-1731>
 26. *Dubey N.K., Mishra V.K., Dubey R. et al.* Revisiting the Advances in Isolation, Characterization and Secretome of Adipose-Derived Stromal/Stem Cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. P. 2200. <https://doi.org/10.3390/ijms19082200>
 27. *Evora P.R., Nather J., Tubino P.V. et al.* Curbing inflammation in the ischemic heart disease // *Int. J. Inflamm.* 2013. V. 2013. P. 183061. <https://doi.org/10.1155/2013/183061>
 28. *Fehrer C., Brunauer R., Laschober G. et al.* Reduced oxygen tension attenuates differentiation capacity of human mesenchymal stem cells and prolongs their lifespan // *Aging. Cell.* 2007. V. 6(6). P. 745–757. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2007.00336.x>
 29. *Gerhardt H., Golding M., Fruttiger M. et al.* VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia // *J. Cell. Biol.* 2003. V. 161. P. 1163–1177. <https://doi.org/10.1083/jcb.200302047>
 30. *Gornostaeva A., Andreeva E., Buravkova L.* Inflammatory priming of mesenchymal stem cells: Focus on growth factors enhancement // *Biocell.* 2022. V. 46(9). P. 2049–2052. <https://doi.org/10.32604/biocell.2022.019993>
 31. *Goumans M.-J., Lebrin F., Valdimarsdottir G.* Controlling the Angiogenic Switch A Balance between Two Distinct TGF- β Receptor Signaling Pathways // *Trends. Cardiovasc. Med.* 2003. V. 13. P. 301–307. [https://doi.org/10.1016/S1050-1738\(03\)00142-7](https://doi.org/10.1016/S1050-1738(03)00142-7)
 32. *Huang N.F., Li S.* Mesenchymal stem cells for vascular regeneration // *Regen. Med.* 2008. V. 3(6). P. 877–892. <https://doi.org/10.2217/17460751.3.6.877>
 33. *Hutton D.L., Kondragunta R., Moore E.M. et al.* Tumor necrosis factor improves vascularization in osteogenic grafts engineered with human adipose-derived stem/stromal cells // *PLoS One.* 2014. V. 9(9). P. e107199. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107199>
 34. *Ivanovic Z.* Hypoxia or in situ normoxia: The stem cell paradigm // *J. Cell. Physiol.* 2009. V. 219(2). P. 271–275. <https://doi.org/10.1002/jcp.21690>
 35. *Janebodin K., Zeng Y., Buranaphathana W. et al.* VEGFR2-dependent angiogenic capacity of pericyte-like dental pulp stem cells // *J. Dent. Res.* 2013. V. 92(6). P. 524–31. <https://doi.org/10.1177/0022034513485599>
 36. *Jiang F., Ma J., Liang Y. et al.* Amniotic Mesenchymal Stem Cells Can Enhance Angiogenic Capacity via MMPs In Vitro and In Vivo // *Biomed. Res. Int.* 2015. V. 2015. P. 324014. <https://doi.org/10.1155/2015/324014>
 37. *Kachgal S., Putnam A.J.* Mesenchymal stem cells from adipose and bone marrow promote angiogenesis via distinct cytokine and protease expression mechanisms // *Angiogenesis.* 2011. V. 14(1). P. 47–59. <https://doi.org/10.1007/s10456-010-9194-9>
 38. *Kawabori M., Yenari M.A.* Inflammatory responses in brain ischemia // *Curr. Med. Chem.* 2015. V. 22(10). P. 1258–1277. <https://doi.org/10.2174/0929867322666150209154036>
 39. *Kehoe O., Cartwright A., Askari A. et al.* Intra-articular injection of mesenchymal stem cells leads to reduced inflammation and cartilage damage in murine antigen-induced arthritis // *J. Transl. Med.* 2014. V. 12. P. 157. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-157>
 40. *Kim S.W., Zhang H.Z., Kim C.E. et al.* Amniotic mesenchymal stem cells with robust chemotactic properties are effective in the treatment of a myocardial in-

- fraction model // *Int. J. Cardiol.* 2013. V. 168(2). P. 1062–1069.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.11.003>
41. *Kubosch E.J., Heidt E., Bernstein A. et al.* The transwell coculture of human synovial mesenchymal stem cells with chondrocytes leads to self-organization, chondrogenic differentiation, and secretion of TGF β // *Stem. Cell. Res. Ther.* 2016. V. 7. P. 64.
<https://doi.org/10.1186/s13287-016-0322-3>
 42. *Lee R.H., Pulin A.A., Seo M.J. et al.* Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6 // *Cell. Stem. Cell.* 2009. V. 5(1). P. 54–63.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.05.003>
 43. *Lee W.L., Liles W.C.* Endothelial activation, dysfunction and permeability during severe infections // *Curr. Opin. Hematol.* 2011. V. 18(3). P. 191–196.
<https://doi.org/10.1097/MOH.0b013e328345a3d1>
 44. *Li J., Ma Y., Teng R. et al.* Transcriptional profiling reveals crosstalk between mesenchymal stem cells and endothelial cells promoting prevascularization by reciprocal mechanisms // *Stem. Cells. Dev.* 2015. V. 24(5). P. 610–623.
<https://doi.org/10.1089/scd.2014.0330>
 45. *Liao J.K.* Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation // *J. Clin. Invest.* 2013. V. 123(2). P. 540–541.
<https://doi.org/10.1172/JCI66843>
 46. *Lin C.H., Lilly B.* Endothelial cells direct mesenchymal stem cells toward a smooth muscle cell fate // *Stem. Cells. Dev.* 2014. V. 23(21). P. 2581–2590.
<https://doi.org/10.1089/scd.2014.0163>
 47. *Liu Y., Huang W., Zhang R. et al.* Proteomic analysis of TNF- α -activated endothelial cells and endothelial microparticles // *Mol Med Rep.* 2013. V. 7(1). P. 318–26.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2012.1139>
 48. *Lourenco S., Teixeira V.H., Kalber T. et al.* Macrophage migration inhibitory factor-CXCR4 is the dominant chemotactic axis in human mesenchymal stem cell recruitment to tumors // *J. Immunol.* 2015. V. 194(7). P. 3463–74.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402097>
 49. *Lozito T.P., Tuan R.S.* Endothelial cell microparticles act as centers of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) activation and vascular matrix remodeling // *J. Cell. Physiol.* 2012. V. 227(2). P. 534–549.
<https://doi.org/10.1002/jcp.22744>
 50. *Luu N.T., McGettrick H.M., Buckley C.D. et al.* Crosstalk between mesenchymal stem cells and endothelial cells leads to downregulation of cytokine-induced leukocyte recruitment // *Stem. Cells.* 2013. V. 31(12). P. 2690–702.
<https://doi.org/10.1002/stem.1511>
 51. *Makó V., Czúcz J., Weiszár Z. et al.* Proinflammatory activation pattern of human umbilical vein endothelial cells induced by IL-1 β , TNF- α , and LPS // *Cytometry A.* 2010. V. 77(10). P. 962–70.
<https://doi.org/10.1002/cyto.a.20952>
 52. *Merfeld-Clauss S., Lupov I.P., Lu H. et al.* Adipose stromal cells differentiate along a smooth muscle lineage pathway upon endothelial cell contact via induction of activin A // *Circ. Res.* 2014. V. 115(9). P. 800–809.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.304026>
 53. *Merino A., Sablik M., Korevaar S.S. et al.* Membrane Particles Derived From Adipose Tissue Mesenchymal Stromal Cells Improve Endothelial Cell Barrier Integrity // *Front. Immunol.* 2021. V. 12. P. 650522.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.650522>
 54. *Michiels C., Arnould T., Remacle J.* Endothelial cell responses to hypoxia: initiation of a cascade of cellular interactions // *Biochim. Biophys. Acta.* 2000. V. 1497(1). P. 1–10.
[https://doi.org/10.1016/s0167-4889\(00\)00041-0](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(00)00041-0)
 55. *Mongiati M., Andreuzzi E., Tarticchio G. et al.* Extracellular Matrix, a Hard Player in Angiogenesis // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17(11). P. 1822.
<https://doi.org/10.3390/ijms17111822>
 56. *Munir H., Luu N.T., Clarke L.S. et al.* Comparative Ability of Mesenchymal Stromal Cells from Different Tissues to Limit Neutrophil Recruitment to Inflamed Endothelium // *PLoS One.* 2016. V. 11(5). P. e0155161.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155161>
 57. *Murohara T.* Autologous adipose tissue as a new source of progenitor cells for therapeutic angiogenesis // *J. Cardiol.* 2009. V. 53(2). P. 155–63.
<https://doi.org/10.1016/j.jcc.2009.01.003>
 58. *Mutschall H., Winkler S., Weisbach V. et al.* Bone tissue engineering using adipose-derived stem cells and endothelial cells: Effects of the cell ratio // *J. Cell. Mol. Med.* 2020. V. 24(12). P. 7034–7043.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.15374>
 59. *Nassiri S.M., Rahbarghazi R.* Interactions of mesenchymal stem cells with endothelial cells // *Stem. Cells. Dev.* 2014 15. V. 23(4). P. 319–32.
<https://doi.org/10.1089/scd.2013.0419>
 60. *Nguyen V.T., Canciani B., Cirillo F. et al.* Effect of Chemically Induced Hypoxia on Osteogenic and Angiogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells and Human Umbilical Vein Endothelial Cells in Direct Coculture // *Cells.* 2020. V. 19(3). P. 757.
<https://doi.org/10.3390/cells9030757>
 61. *Nitzsche F., Müller C., Lukomska B. et al.* Concise Review: MSC Adhesion Cascade-Insights into Homing and Transendothelial Migration // *Stem. Cells.* 2017. V. 35(6). P. 1446–1460.
<https://doi.org/10.1002/stem.2614>
 62. *Parfenova Y., Plekhanova O., Solomatina M. et al.* Contrasting effects of urokinase and tissue-type plasminogen activators on neointima formation and vessel remodelling after arterial injury // *J. Vasc. Res.* 2004. V. 41(3). P. 268–276.
 63. *Pati S., Gerber M.H., Menge T.D., et al.* Bone marrow derived mesenchymal stem cells inhibit inflammation and preserve vascular endothelial integrity in the lungs after hemorrhagic shock // *PLoS One.* 2011. V. 6(9). P. e25171.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025171>
 64. *Periasamy R., Elshaer S.L., Gangaraju R.* CD140b (PDGFR β) Signaling in Adipose-Derived Stem Cells Mediates Angiogenic Behavior of Retinal Endothelial Cells // *Regen. Eng. Transl. Med.* 2019. V. 5. P. 1–9.
<https://doi.org/10.1007/s40883-018-0068-9>

65. Potapova I.A., Brink P.R., Cohen I.S. et al. Culturing of human mesenchymal stem cells as three-dimensional aggregates induces functional expression of CXCR4 that regulates adhesion to endothelial cells // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283(19). P. 13100–13107. <https://doi.org/10.1074/jbc.M800184200>
66. Potapova I.A., Cohen I.S., Doronin S.V. Apoptotic endothelial cells demonstrate increased adhesiveness for human mesenchymal stem cells // *J. Cell. Physiol.* 2009. V. 219(1). P. 23–30. <https://doi.org/10.1002/jcp.21645>
67. Prasanna S.J., Gopalakrishnan D., Shankar S.R. et al. Pro-inflammatory cytokines, IFN γ and TNF- α , influence immune properties of human bone marrow and Wharton jelly mesenchymal stem cells differentially // *PLoS One*. 2010. V. 5(2). P. e9016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009016>
68. Presta M., Dell'Era P., Mitola S. et al. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis // *Cytokine. Growth. Factor. Rev.* 2005. V. 16. P. 159–178. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.01.004>
69. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J. et al. The vascular endothelium and human diseases // *Int. J. Biol. Sci.* 2013. V. 9(10). P. 1057–1069. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7502>
70. Ren G., Zhang L., Zhao X. et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide // *Cell. Stem. Cell.* 2008. V. 2(2). P. 141–150. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2007.11.014>
71. Rodrigues S.F., Granger D.N. Blood cells and endothelial barrier function // *Tissue. Barriers.* 2015. V. 3(1-2). P. e978720. <https://doi.org/10.4161/21688370.2014.978720>
72. Romanov Y.A., Vtorushina V.V., Dugina T.N. et al. Human Umbilical Cord Tissue-Derived Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Exhibit Maximum Secretory Activity in the Presence of Umbilical Cord Blood Serum // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020. V. 169(4). P. 544–548. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04926-2>
73. Roobrouck V.D., Clavel C, Jacobs S.A. et al. Differentiation potential of human postnatal mesenchymal stem cells, mesoangioblasts, and multipotent adult progenitor cells reflected in their transcriptome and partially influenced by the culture conditions // *Stem. Cells.* 2011. V. 29(5). P. 871–82. <https://doi.org/10.1002/stem.633>
74. Rosová I., Dao M., Capoccia B. et al. Hypoxic preconditioning results in increased motility and improved therapeutic potential of human mesenchymal stem cells // *Stem. Cells.* 2008. V. 26(8). P. 2173–82. <https://doi.org/10.1634/stemcells>
75. Ruster B., Göttig S., Ludwig R.J. et al. Mesenchymal stem cells display coordinated rolling and adhesion behavior on endothelial cells // *Blood.* 2006. V. 108(12). P. 3938–44. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-05-025098>
76. Ryu J.S., Jeong E.J., Kim J.Y. et al. Application of Mesenchymal Stem Cells in Inflammatory and Fibrotic Diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21(21). P. 8366. <https://doi.org/10.3390/ijms21218366>
77. Schieber M., Chandel N.S. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress // *Current Biology.* 2014. V. 24. P. R453–R462. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.034>
78. Segers V.F., Van Riet I., Andries L.J. et al. Mesenchymal stem cell adhesion to cardiac microvascular endothelium: activators and mechanisms // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2006. V. 290. P. H1370–H1377. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00523.2005>
79. Semon J.A., Nagy L.H., Llamas C.B. et al. Integrin expression and integrin-mediated adhesion in vitro of human multipotent stromal cells (MSCs) to endothelial cells from various blood vessels // *Cell. Tissue. Res.* 2010. V. 341(1). P. 147–58. <https://doi.org/10.1007/s00441-010-0994-4>
80. Sierra-Parraga J.M., Merino A., Eijken M. et al. Reparative effect of mesenchymal stromal cells on endothelial cells after hypoxic and inflammatory injury // *Stem. Cell. Res. Ther.* 2020. V. 11(1). P. 352. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01869-3>
81. Steiner D., Mutschall H., Winkler S. et al. The Adipose-Derived Stem Cell and Endothelial Cell Coculture System-Role of Growth Factors? // *Cells.* 2021. V. 10(8). P. 2074. <https://doi.org/10.3390/cells10082074>
82. Sukriti S., Tauseef M., Yazbeck P. et al. Mechanisms regulating endothelial permeability // *Pulm. Circ.* 2014. V. 4(4). P. 535–51. <https://doi.org/10.1086/677356>
83. Sun Y., Hu G., Zhang X. et al. Phosphorylation of caveolin-1 regulates oxidant-induced pulmonary vascular permeability via paracellular and transcellular pathways // *Circ. Res.* 2009. V. 105(7). P. 676–685. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.201673>
84. Takahashi M., Suzuki E., Oba S. et al. Adipose tissue-derived stem cells inhibit neointimal formation in a paracrine fashion in rat femoral artery // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2010. V. 298(2). P. H415–423. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00391.2009>
85. Tang N., Wang L., Esko J. et al. Loss of HIF-1 α in endothelial cells disrupts a hypoxia-driven VEGF autocrine loop necessary for tumorigenesis // *Cancer Cell.* 2004. V. 6(5). P. 485–495. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2004.09.026>
86. Teo G.S., Ankrum J.A., Martinelli R. et al. Mesenchymal stem cells transmigrate between and directly through tumor necrosis factor- α -activated endothelial cells via both leukocyte-like and novel mechanisms // *Stem. Cells.* 2012. V. 30(11). P. 2472–2486. <https://doi.org/10.1002/stem.1198>
87. Tkachuk V.A., Plekhanova O.S., Parfyonova Y.V. Regulation of arterial remodeling and angiogenesis by urokinase-type plasminogen activator // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2009. V. 87(4). P. 231–251. <https://doi.org/10.1139/Y08-113>
88. Traktuev D.O., Merfeld-Clauss S., Li J. et al. A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks // *Circ. Res.* 2008. V. 102. P. 77–85. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.159475>
89. Tseng Y.T., Chen M., John J.S. et al. Targeting Matrix Metalloproteinases: A Potential Strategy for Improving Cell Transplantation for Nervous System Repair // *Cell. Transplant.* 2021. V. 30. P. 9636897211012909. <https://doi.org/10.1177/09636897211012909>
90. Ullah I., Seo K., Wi H. et al. Induction of the differentiation of porcine bone marrow mesenchymal stem cells into premature hepatocyte-like cells in an indirect coculture system with primary hepatocytes // *An-*

- im. Cells. Syst. (Seoul). 2020. V. 24(5). P. 289–298. <https://doi.org/10.1080/19768354.2020.1823473>
91. *Verseijden F., Sluijs S.J.P.-V., Pavljasevic P. et al.* Adult Human Bone Marrow– and Adipose Tissue–Derived Stromal Cells Support the Formation of Prevascular-like Structures from Endothelial Cells In Vitro // *Tissue. Eng. Part A*. 2010. V. 16. P. 101–114. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2009.0106>
 92. *Viridis A., Colucci R., Bernardini N. et al.* Microvascular Endothelial Dysfunction in Human Obesity: Role of TNF- α // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019. V. 104(2). P. 341–348. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00512>
 93. *Wang H., Zheng R., Chen Q. et al.* Mesenchymal stem cells microvesicles stabilize endothelial barrier function partly mediated by hepatocyte growth factor (HGF) // *Stem. Cell. Res. Ther.* 2017. V. 8(1). P. 211. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0662-7>
 94. *Wei X., Yang X., Han Z.P. et al.* Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy // *Acta. Pharmacol. Sin.* 2013. V. 34(6). P. 747–54. <https://doi.org/10.1038/aps.2013.50>
 95. *Xue Y., Xing Z., Bolstad A.I. et al.* Co-culture of human bone marrow stromal cells with endothelial cells alters gene expression profiles // *Int. J. Artif. Organs*. 2013. V. 36(9). P. 650–662. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000229>
 96. *Yamamoto K., Tanimura K., Watanabe M. et al.* Construction of Continuous Capillary Networks Stabilized by Pericyte-like Perivascular Cells // *Tissue. Eng. Part. A*. 2019. V. 25. P. 499–510. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2018.0186>
 97. *Yang S., Pilgaard L., Chase L.G. et al.* Defined xenogeneic-free and hypoxic environment provides superior conditions for long-term expansion of human adipose-derived stem cells // *Tissue. Eng. Part. C. Methods*. 2012. V. 18(8). P. 593–602. <https://doi.org/10.1089/ten.TEC.2011.0592>
 98. *Ylä-Herttuala S., Rissanen T.T., Vajanto I. et al.* Vascular Endothelial Growth Factors: Biology and Current Status of Clinical Applications in Cardiovascular Medicine // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. V. 49. P. 1015–1026. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.09.053>
 99. *Zachar L., Bačenková D., Rosocha J.* Activation, homing, and role of the mesenchymal stem cells in the inflammatory environment // *J. Inflamm. Res.* 2016. V. 9. P. 231–240. <https://doi.org/10.2147/JIR.S121994>
 100. *Zhang H.C., Liu X.B., Huang S. et al.* Microvesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells stimulated by hypoxia promote angiogenesis both in vitro and in vivo // *Stem. Cells. Dev.* 2012. V. 21(18). P. 3289–97. <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0095>
 101. *Zhang J.Y., Li L.C.* Genetic expression and functional characterization of the RUNX2 gene in human adult bone marrow mesenchymal stem cells // *Genet. Mol. Res.* 2015. 28. V. 14(4). P. 18210–18217. <https://doi.org/10.4238/2015.December.23.8>
 102. *Zhidkova O., Andreeva E., Ezdakova M. et al.* Crosstalk of Endothelial and Mesenchymal Stromal Cells under Tissue-Related O₂ // *Int. J. Trans. Med.* 2021. V. 1(2). P. 116–136. <https://doi.org/10.3390/ijtm1020009>
 103. *Zhidkova O.V., Andreeva E.R., Buravkova L.B.* Endothelial Cells Modulate Differentiation Potential and Mobility of Mesenchymal Stromal Cells // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018. V. 165(1). P. 127–131. <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4113-y>
 104. *Zhou X., Liu J., Yang S. et al.* Ketamine ameliorates hypoxia-induced endothelial injury in human umbilical vein endothelial cells // *Clinics (Sao Paulo)*. 2020. V. 75. P. e1865. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1865>

Mesenchymal Stromal and Endothelial Cells Interaction: the Role of Microenvironmental Factors

O. V. Zhidkova^{1,*}, E. R. Andreeva^{1,**}, and L. B. Buravkova^{1,***}

¹*Institute of Biomedical Problems Russian Academy of Sciences, Moscow, 123007 Russia*

*e-mail: olgavzhidkova@gmail.com

**e-mail: andreeva1564@gmail.com

***e-mail: buravkova@imbp.ru

Abstract—The interaction of stromal and endothelial cells is a key physiological process governing the growth and maintenance of the integrity of the vasculature in the body. Reciprocal regulation of the functional activity of endothelial and stromal elements is not limited by the formation and maintenance of the vasculature. The perivascular region is supposed to be one of the local depot of mesenchymal stromal progenitor cells (MSCs) responsible for the physiological and reparative remodeling of various tissues. Local tissue environment, both cellular and extracellular, have a modulating effect on the cell-to-cell communication. This review highlights the contribution of microenvironmental factors in the interaction between MSCs and endothelial cells.

Keywords: MSCs, endothelial cells, intercellular communication, pro-inflammatory cytokines, hypoxia, microenvironment

УДК 612.821

ПЛАСТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ИНДУЦИРОВАННЫЕ ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ, ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ СПИННОГО МОЗГА

© 2022 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 23.06.2022 г.

После доработки 28.06.2022 г.

Принята к публикации 01.07.2022 г.

Пластические изменения в центральной нервной системе, возникающие под влиянием двигательной активности, считаются ключом к успешному восстановлению двигательных функций после травматического поражения спинного мозга. Поэтому идентификация таких изменений, а также выяснение их механизмов, имеют важное значение для разработки и оптимизации методов лечения, направленных на максимизацию посттравматического функционального восстановления и минимизацию возможных дезадаптивных состояний. Целью настоящей статьи является обзор данных, касающихся пластических изменений в центральной нервной системе, вызываемых различными видами двигательной активности после травматического поражения спинного мозга у человека и животных.

Ключевые слова: центральная нервная система, спинной мозг, травма, двигательная активность, пластичность, восстановление движений

DOI: 10.31857/S0301179822040063

Травматическое поражение спинного мозга связано с высоким уровнем инвалидности, с огромным социально-экономическим воздействием на пострадавшего, на его семью, общество и систему здравоохранения [1, 9, 11, 36, 111]. Клиническая картина травматического поражения спинного мозга характеризуется дефицитом двигательной активности, нарушениями сенсорных и вегетативных функций, нейропатическими болями [4]. Помимо повреждения, вызванного непосредственно травмой и известного как первичная травма/первичное повреждение, имеются вторичные механизмы поражения спинного мозга. Первоначальное механическое воздействие приводит к появлению токсичных клеточных остатков и разрушает местную сосудистую сеть, вызывая такие нежелательные последствия, как гипоксия, отек и воспаление, которые усугубляют повреждение спинного мозга и препятствуют его восстановлению [112]. Воспаление, гибель нервных и глиальных клеток, неадекватные иммунные реакции способствуют вторичному повреждению, которое приводит к распространению начального повреждения на более дистальные сегменты спинного мозга [85]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно во всем мире регистрируют от 200 до 500 тысяч новых случаев

травм спинного мозга (ТСМ) [111]. Однако современные методы терапии спинальных травм обладают крайне ограниченной эффективностью и не позволяют в достаточной степени восстановить утраченные функции центральной нервной системы (ЦНС) [10, 11, 75]. Поэтому поиск методов терапии, позволяющих эффективно уменьшить последствия ТСМ, является одним из приоритетных направлений неврологии. На сегодняшний день позвоночно-спинномозговая травма продолжает оставаться одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире, и в частности в Российской Федерации [6].

Различные виды физической (двигательной) активности – наиболее признанный метод терапии большинства последствий ТСМ [21]. Хотя механизмы, с помощью которых физическая активность влияет на состояние пациента, нуждаются в дальнейшем выяснении, в последние годы достигнуты большие успехи в понимании основ этого вида терапии. Физическая активность вызывает анатомические и функциональные изменения в ЦНС, она влияет на дендритный спраунтинг, синаптические связи, выработку и регуляцию нейротрансмиттеров, на ионный гомеостаз [21]. Область исследований пластических изменений, инициированных физической активностью

после ТСМ, характеризуется огромной сложностью, и по мере накопления данных, идентификация этих изменений и выяснение их механизмов будут способствовать оптимизации стратегий терапевтических вмешательств и улучшению качества жизни людей, пострадавших от ТСМ. В настоящем обзоре описаны посттравматические пластические изменения в ЦНС, инициированные физической активностью, как эта активность влияет на ЦНС, чтобы повысить выживаемость и регенерацию нейронов, восстановить нормальную нервную возбудимость, создать новые функциональные связи и, в конечном итоге, улучшить двигательную функцию после ТСМ.

Для оптимизации стратегий посттравматического восстановления важно установить, какие пластические изменения на разных уровнях ЦНС вызывает физическая активность, как разные виды двигательной активности влияют на них, определить оптимальную программу и интенсивность двигательных тренировок. В то время как на базе клинических исследований ответы на эти вопросы трудно получить, посттравматическое восстановление у животных с использованием локомоции на бегущей дорожке, плавания, обогащенной среды или бега во вращающихся колесах, имитирующее клиническую реабилитацию, может быть полезным для выявления пластических изменений и их механизмов, лежащих в основе двигательного восстановления у людей [75]. Поэтому в настоящем обзоре большое внимание уделено данным о пластических изменениях в ЦНС у различных животных, которые инициируются после ТСМ с помощью двигательных тренировок.

ДВИГАТЕЛЬНЫЕ ТРЕНИРОВКИ

Терапия, основанная на активности, представляет собой нейротерапевтическое вмешательство, направленное на активацию нервно-мышечной системы ниже и выше уровня поражения, которая способствует пластичности нервной системы [19]. Эта терапия обеспечивает активацию нервно-мышечной системы посредством повторяющихся тренировок, направленных на восстановление конкретных двигательных задач [14]. Согласно мета-анализу Прудниковой и соавт. [9], на сегодняшний день наибольшая доказательная база представлена именно для физических методов реабилитации последствий ТСМ. Влияния и механизмы двигательных тренировок на функциональное восстановление после ТСМ интенсивно изучают как на животных, так и на людях.

Различные виды двигательной активности (например, ходьба по ровной поверхности или по лестнице, движения передних конечностей, использование велотренажера, плавание, локомоторная тренировка на бегущей дорожке), умень-

шают воспалительные ответы, повышают уровни нейротрофинов, могут улучшить функции, сохранившиеся после травмы, и стимулировать спинальную реорганизацию [32]. Показано, что анатомические и физиологические изменения, которым способствует физическая активность, происходят как внутри [90], так и вне локомоторных сетей [30, 100]. Например, физические упражнения снижают экспрессию воспалительных маркеров после ТСМ у животных [38] и у людей [12], способствуют аксональному спраутингу и синаптогенезу [50, 76], способствуют реорганизации коры головного мозга, индуцированной спинальной травмой [79].

Локомоторная тренировка – это неинвазивная терапия, основанная на физической активности, которую используют после ТСМ для восстановления локомоторной функции [55]. Ее результаты сильно зависят от тяжести травмы. В целом, люди с неполной моторной ТСМ обычно получают больше пользы от локомоторной тренировки. При клинически полной моторной ТСМ, в дополнение к локомоторной тренировке могут быть использованы другие вмешательства, такие как, например, эпидуральная стимуляция [13], чтобы повысить шансы на восстановление ходьбы. Хотя у людей с хронической или полной моторной ТСМ гораздо меньше шансов восстановить ходьбу с помощью локомоторной тренировки, у них может произойти улучшение других функций [59]. Кроме того, у лиц с клинически полной двигательной ТСМ было отмечено улучшение локомоторных электромиографических (ЭМГ) паттернов, которое указывало на то, что локомоторная сеть (даже если не было улучшения ходьбы), отвечающая за фазовый переход от опоры к переносу и наоборот, функционировала и могла быть активирована афферентными сигналами, вызываемыми повторяющимися активациями мышц ног [32].

Существуют различные виды локомоторной тренировки. Наиболее часто используют ходьбу по неподвижной поверхности и ходьбу по бегущей дорожке с поддержкой веса тела. Чтобы обеспечить длительную тренировку и облегчить физическую нагрузку на терапевтов, в последние годы применяли роботизированные ортезы и экзоскелеты для ходьбы [2, 41]. Клинические исследования свидетельствуют об эффективности локомоторных тренировок в улучшении функционального восстановления после ТСМ, хотя результаты их применения во многом зависели от тяжести травмы [111]. Кроме того, на неврологические результаты влияют и значительные различия в тренировочных протоколах. Исследователи полагают, что более интенсивная и долговременная программа тренировок может привести к лучшим функциональным результатам. На это, в частности, указывают разные уровни содержания BDNF

(нейротрофического фактора головного мозга, играющего важную роль в нейропластичности, вызванной физическими упражнениями [81]) в крови лиц, тренировавшихся с разной интенсивностью. Согласно литературным данным, после локомоторной тренировки лиц с неполной двигательной ТСМ, уровень BDNF был значимо выше у людей, тренировавшихся с высокой интенсивностью, по сравнению с людьми, тренировавшихся со средней или низкой интенсивностью [111]. Недостаточна и информация о физиологических адаптациях к различным “дозам” воздействия (интенсивность, объем, продолжительность) и времени начала тренировок после ТСМ, что отражается в их ограниченном успехе [32]. В целом, эксперименты, как на животных, так и на людях предполагают, что мышечная атрофия после спинальной травмы не является основной причиной неудачи применения тренировок для восстановления двигательной активности. Ее неудача у людей, по-видимому, больше связана с недостаточностью спинальных центров, которые либо более подавлены, и/или более зависимы от влияния нисходящих систем [32]. Сбой “работы системы” может происходить в ряде мест, включая мотонейроны, интернейроны и рефлекторные пути от мышц конечностей.

ПЛАСТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Важнейшей особенностью ЦНС является ее способность изменяться на протяжении всей жизни и эта приспособляемость, или пластичность, лежит в основе таких процессов, как обучение и память, адаптация к морфологическим изменениям в процессе развития и старения, а также в процессе функционального восстановления после травмы [88]. Слово “пластичность” является универсальным термином, охватывающим все разнообразие механизмов, наделяющих ЦНС адаптивными свойствами, начиная от макроскопического уровня, такого как перестройка корковых представительств [67], до субклеточных аспектов, таких как изменение синтеза клеточных факторов транскрипции белков [73]. В литературе есть множество определений феномена нейропластичности. Общим для всех формулировок является то, что нейропластичность определяют как способность нервной ткани изменять свою структуру и функции в ответ на воздействие экзогенных и эндогенных факторов, включая реакции на альтерацию или гибель нервных и глиальных клеток, вследствие органических поражений ЦНС, травм, инсультов или нейродегенеративных заболеваний [8]. Зависимую от физической активности пластичность нейронных связей и сетей считают ключом к успешному восстановлению двигательных функций [57]. Сенсорная ин-

формация, генерируемая мышечной активностью и движением, лежит в основе пластических изменений в ЦНС, дающих возможность человеку обучаться новым движениям и осваивать новые навыки [14].

Головной мозг

Спинальная травма влияет не только на спинной мозг, она немедленно инициирует изменение состояния головного мозга и запускает кортикальную реорганизацию, степень которой сильно варьирует, и зависит от вида, возраста, времени после травмы, а также поведенческой активности и возможных режимов терапии после травмы [79]. В принципе, эта корковая реорганизация не является ни “хорошей”, ни “плохой”: ее “хорошая” сторона может способствовать функциональному восстановлению, а ее “плохая” сторона может быть неадекватной и приводить к фантомным ощущениям и невропатической боли. Поэтому крайне важно понять феноменологию и механизмы посттравматической реорганизации нервной системы, чтобы разрабатывать и оптимизировать клинические стратегии для управления ею [40].

У людей интенсивная роботизированная локомоторная тренировка после неполной двигательной ТСМ способствовала супраспинальной пластичности в двигательных центрах, которые вовлечены в локомоцию [107]. Обследование пациентов с травмой шейного отдела спинного мозга показало, что функциональное улучшение после двигательной терапии было связано со степенью активации моторной коры [62]. Graziano и соавт. [53] показали, что пассивные движения задних конечностей на велотренажере у крыс после полной торакальной транссекции спинного мозга привели к увеличению содержания в соматосенсорной коре белков, связанных с пластичностью, и распространению соматосенсорных ответов от передних лап на корковые представительства деафферентированных задних конечностей.

В литературе представлены данные, согласно которым пластичность коры головного мозга вовлечена в восстановление локомоции после ТСМ. Например, спонтанное локомоторное восстановление задних конечностей после односторонней торакальной ТСМ у крыс, было связано с реорганизацией моторных представительств этих конечностей в ипсилезиональной моторной коре [25], причем остаточная (посттравматическая) активность представительств задних конечностей в контралезиональной моторной коре также способствовала спонтанному восстановлению локомоции и пластичности коры [26]. По данным [23], нейростимуляция моторной коры у крыс с неполной ТСМ, проводимая в соответствии с фазой ло-

комоции, немедленно устаняла такой постоперационный дефицит, как волочение ноги, а длительные тренировки с нейростимуляцией надолго улучшали кортикальный контроль локомоции, в то время как кратковременные тренировки приводили к временным улучшениям.

Согласно литературным данным, в долгосрочной перспективе влияние спинальной травмы (с сопутствующей терапией или без нее) на головной мозг представляет собой сложный баланс между супраспинальной реорганизацией и спинальным восстановлением [79].

Спинальный мозг

Спинальные травмы считаются клинически полными, когда у пациента отсутствует сенсорная или двигательная функция ниже уровня поражения, а также отсутствуют сомато-сенсорные вызванные потенциалы при стимуляции нервов нижних конечностей, и ответы в мышцах ног, при транскраниальной стимуляции [54]. Однако, большинство травм спинного мозга, в том числе и те, которые классифицированы как *клинически* полные, является *анатомически* неполными [36, 63] и, следовательно, не полностью отделяют спинной мозг, расположенный ниже травмы, от головного. Однако волокна, сохранившиеся после ТСМ, по какой-то причине, не обеспечивают связь головного мозга с этим участком спинного мозга. Несмотря на это, локомоторные сети, лежащие ниже уровня травмы, остаются интактными и способны обрабатывать информацию [35]. Кроме того, после травмы могут остаться неповрежденными и некоторые проприоспинальные цепи, соединяющие различные спинальные сегменты и имеющие важное значение для моторного восстановления после неполной ТСМ [82, 99].

Сохраненные после ТСМ нисходящие нервные волокна, проприоспинальные волокна, локальные сети интернейронов и мотонейронов — основа для зависимого от использования восстановления моторных функций после неполного повреждения спинного мозга [33]. Хотя сами по себе они недостаточны для функционально-релевантного восстановления, они могут быть возвращены в функциональное состояние, например, посредством повторных выполнений конкретных двигательных задач [48, 78]. Современная концепция реабилитации предполагает, что повторное использование приводит к укреплению сохраненных после травмы проекций, а также к стабилизации и укреплению вновь образованных (в результате аксонального спраунтинга) нервных связей [56]. Сохраненные и вновь образованные волокна и связи интегрируются в функциональные сети с помощью интенсивной реабилитационной тренировки, восстанавливая определен-

ную степень как структурной связности, так и двигательной функции [57].

Стратегия двигательной тренировки основана на принципах моторного обучения и нейронной пластичности [111]. Растущее число исследований предполагает, что спинной мозг демонстрирует потенциал моторного обучения и после ТСМ подвергается зависимым от физической активности пластическим изменениям, которые могут быть увеличены путем интенсивного, повторяющегося двигательного тренинга [21, 97]. Например, в исследованиях на кошках с полностью перерезанным спинным мозгом было показано, что восстановление шагательных движений было связано с реорганизацией нейронных локомоторных сетей в поясничном отделе спинного мозга в результате локомоторной тренировки [111]. Недавние исследования привели также к значительным успехам в раскрытии сетевых, клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе положительной роли двигательных тренировок в функциональном восстановлении после ТСМ [21].

Пластические изменения нейронов

Мотонейроны. ТСМ приводит к немедленному и резкому снижению возбудимости мотонейронов, но после периода спинального шока, в течение которого никакая синаптическая активность не может вызвать разряд мотонейронов, возбудимость мотонейронов постепенно увеличивается [7, 71]. Однако изменения в свойствах мотонейронов в хронической фазе ТСМ остаются дискуссионными [32]: большинство сообщений не предполагают никаких изменений в этот период, а если что-либо и имеет место — это пониженная возбудимость мотонейронов, хотя сообщалось и об увеличении их возбудимости. Кроме того, следует иметь в виду, что повышенная возбудимость мотонейронов и интернейронов характерны для спастичности, которая затрагивает 70% людей в хронической фазе ТСМ [58]. Неоднородность результатов может быть следствием различных факторов, включая используемую модель (крыса/кошка), тип мышц, иннервируемых мотонейрональным пулом (быстрые или медленные мышцы), время после травмы и межиндивидуальная вариабельность (спастические или неспастические нарушения). Yokota и соавт. [110] сообщили, что у мышей после полной спинальной транссекции на торакальном уровне уменьшилось количество пресинаптических бутонов на поясничных мотонейронах каудальнее поражения. Тогда как Khalki и соавт. [64] после такой же транссекции спинного мозга у крыс наблюдали незначительные изменения (по сравнению с интактными крысами) в плотности и величине тормозных и возбуждающих входов, воздействующих на клеточные тела мотонейронов больше-

берцовых и икроножных мышц, в то время как имела место выраженная тенденция к снижению количества премоторных интернейронов, связанных с мотонейронами, проецирующимися на икроножные мышцы. Высокая степень вариабельности результатов затрудняет интерпретацию данных об изменениях мотонейрональных свойств после ТСМ и об их потенциальном влиянии на двигательные способности [32].

Локомоторный тренинг изменял возбудимость мотонейронов в ответ на весовую нагрузку конечности и кожную стимуляцию у спинализированных кошек [30, 31]. Исследования на крысах с полной спинальной трансекцией в неонатальном периоде показали, что локомоторная тренировка не изменяла реобазу, а скорее снижала амплитуду постгиперполяризации и увеличивала моносинаптические возбуждающие постсинаптические потенциалы [87]. Эффективность локомоторного тренинга коррелировала с изменениями амплитуды синаптических входов в мотонейроны, в частности от аксонов, спускающихся по ипсилатеральному вентролатеральному канатику [18, 87].

Мотонейроны поясничного отдела спинного мозга проецируют аксоны на скелетные мышцы, контролирующие движения ног. Когда повреждение спинного мозга происходит выше поясничного уровня, эти мотонейроны остаются анатомически неповрежденными, но их возбудимость снижается и они подвергаются дендритной атрофии, связанной с изоляцией от супраспинальных нисходящих сигналов [111]. Локомоторная тренировка может повысить возбудимость мотонейронов и уменьшить атрофию мышц после ТСМ, поддерживая или индуцируя реорганизацию синаптических входов на спинальных мотонейронах и предотвращая их дендритную атрофию [111]. В частности, тренировка на бегущей дорожке мышцей после низкой торакальной гемисекции значимо улучшала локомоторную функцию задних конечностей и ослабляла атрофию мышц, что коррелировало с содержанием синаптических маркеров на мотонейронах [50]. Тренировки на бегущей дорожке способствовали пластичности дендритов, увеличению синаптической плотности на поясничных мотонейронах и функциональному восстановлению у крыс с умеренной контузионной ТСМ [105]. У мышцей со спинальной контузией на торакальном уровне двигательные тренировки повышали мотонейрональную активность и приводили к восстановлению локомоции [92]. Двигательные тренировки крыс с ТСМ на шейном уровне значимо повышали уровень синапсина I вокруг мотонейронов вентральных рогов каудальнее поражения, способствовали прорастанию аксонов и синаптической пластичности, а также улучшали двигательные функции передней конечности, подтверждая

терапевтический потенциал реабилитации, ориентированной на конкретные задачи, для функционального восстановления после хронической ТСМ [46]. Однако, в целом, остается неясным, участвует ли прямая модуляция мотонейрональных свойств в моторном восстановлении [32].

Есть несколько механизмов, с помощью которых физическая активность, может способствовать пластичности. Например, физические упражнения увеличивали синтез клеточного фактора транскрипции — CREB — и его фосфорилированной формы (pCREB) в спинном мозге каудальнее травмы, что было связано с улучшением функционального восстановления [73]. Кроме того, физические упражнения обращали вспять вызванное ТСМ подавление перинейрональных сетей вокруг поясничных мотонейронов ниже уровня поражения [92]. Эти сети участвуют в тонкой настройке функций, регулируя нейротрофику и синаптическую стабилизацию, а также ограничивая aberrantную пластичность [42]. Согласно [92], восстановление состояния перинейрональных сетей вокруг поясничных мотонейронов коррелировало со снижением гиперрефлексии и лучшим восстановлением локомоторной активности.

Рецепторы серотонина (в частности, 5-НТ_{1А}-, 5-НТ_{2А}- и 5-НТ_{2С}-рецепторы) принимают прямое участие в регуляции возбудимости мотонейронов и функционального восстановления после ТСМ [96]. Хотя спинальная травма повышает их экспрессию, физические упражнения не снижали ее до интактных уровней [47] в ходе восстановления двигательной функции, как это происходит с маркерами торможения и BDNF. Вместо этого упражнения еще больше усиливали экспрессию 5-НТ_{1А}- и 5-НТ_{2А}-рецепторов [47]. Наличие сенсорной обратной связи от конечностей имеет решающее значение для активизации 5-НТ_{1А}-рецепторов, поскольку она не возникала у деафферентированных животных после ТСМ [84]. Это дополнительно подкрепляет значимость афферентов конечностей в двигательном восстановлении в ответ на физическую нагрузку.

После ТСМ происходят изменения тормозной синаптической трансмиссии, чему способствует, согласно [21], ряд факторов, в том числе увеличение в сегментах ниже уровня травмы: размера и плотности пресинаптических тормозных входов; постсинаптической экспрессии глицинергических и ГАМК_А-ергических рецепторов (GlyR и GABA_АR соответственно); экспрессии гефрина, пептида, тесно связанного с GlyR; содержания GAD₆₅ и GAD₆₇ — ферментов синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Локомоторная тренировка после спинальной травмы снижает экспрессию GAD₆₇, GlyR и GABA_АR в поясничном отделе спинного мозга до интактных уровней [21]. Этот тезис отражает традиционный взгляд на

изменения в тормозной трансмиссии после ТСМ. Однако недавние исследования показали, что пластичность тормозной трансмиссии более сложна. Например, согласно [73], через месяц после контузионной ТСМ экспрессия как GAD₆₅, так и GAD₆₇ у крыс, снижалась в задних рогах спинного мозга, а не увеличивалась, а тренировка на бегущей дорожке обращала этот эффект вспять. Кроме того, у крыс экспрессия GAD₆₅ увеличивалась в терминалах аксонов на соматотонейронах, но снижалась в пресинаптических бутонах, контактирующих с первичными афферентами [64, 91]. Хотя влияния повреждения спинного мозга на экспрессию GAD_{67/65} в работах разных авторов могли быть диаметрально противоположными, во всех случаях физические упражнения противодействовали этим изменениям, подразумевая, что упражнения могут иметь гомеостатический эффект [21].

Интернейроны. Большое значение в процессах нейропластичности принадлежит интернейронам. Интернейроны регулируют метаболизм, активность нейронов (на которые они проецируются), модулируют активность синаптической передачи в нейрональных сетях и участвуют в формировании самих сетей [5]. У здоровых людей спинальные интернейроны передают сенсомоторные сигналы, преобразуют сенсомоторную информацию, посылаемую из спинного мозга в супраспинальные центры, модулируют активность мотонейронов, передают информацию между сегментами спинного мозга, обеспечивают связь между его левой и правой сторонами [115]. Они играют критически важную роль в таких жизненно важных функциях, как дыхание и локомоция [114]. Они являются важнейшим элементом нейропластичности как в здоровом, так и в поврежденном спинном мозге [112, 114]. Спинальные интернейроны играют критически важную роль в передаче моторных команд от нисходящих путей к пулам мотонейронов. Их синаптические влияния и связи также претерпевают пластические изменения после двигательных тренировок. Пластичность, зависящая от двигательной активности, имеет место в сетях спинальных интернейронов, образующих генераторы центральных паттернов [16, 52], в спинальных рефлекторных путях [32, 65], а также в путях проприоцептивной обратной связи [100]. Локомоторная тренировка избирательно увеличивает эффективность синаптических связей волокон нисходящих путей, оставшихся неповрежденными, с интернейронами, расположенным поблизости от места поражения [45].

Методы генной терапии, а также фармакологические вмешательства дают новые возможности влияния на нейропластические изменения в интернейронах спинного мозга [104]. Эти методы особенно важны для восстановления дыхания по-

сле повреждения диафрагмальной нейронной сети. Например, фармакогенетическая стимуляция среднецервикальных возбуждающих интернейронов вызывала улучшение дыхания у мышей после цервикальной гемисекции [93]. Другой подход заключается в восстановлении баланса между возбуждением и торможением в интернейронах для смягчения неадекватных синаптических изменений после травмы [112]. В частности, индуцированная вирусом экспрессия котранспортера ионов калия и хлора типа 2 (KCC2) в тормозных интернейронах в области поражения спинного мозга значительно увеличивала активность проприоспинальных интернейронов, обеспечивающих передачу сигналов от головного мозга к поясничному отделу спинного мозга и улучшала функциональное восстановление задних конечностей после ТСМ [27]. Вместе эти данные показывают, что как активация возбуждающих, так и модуляция тормозных интернейронов могут иметь критическое значение для функционального восстановления [112].

Проприоспинальные интернейроны имеют решающее значение для межконечностной координации и играют важную роль в создании новых нейронных связей после ТСМ [34, 68]. Проприоспинальные цепи могут обходить место повреждения [44] и опосредовать умеренное функциональное восстановление [103] даже при полном нарушении длинных нисходящих супраспинальных путей [34]. Проприоспинальные интернейроны обладают большим пластическим потенциалом и могут быть использованы для улучшения функциональных восстановлений с помощью терапии, основанной на физической активности [32].

Согласно литературным данным, сети проприоспинальных нейронов могут подвергаться спонтанным перестройкам после травмы спинного мозга [44]. Исследователи предполагают, что формирование обходных путей с помощью проприоспинальных нейронов, которые перенаправляют супраспинальные сигналы к пулам интернейронов и/или мотонейронов, расположенных ниже уровня поражения, способствуют спонтанному восстановлению после ТСМ [34, 44]. Усиление этих механизмов двигательной тренировкой может привести к улучшению функционального восстановления [111]. Формированию обходных путей и спонтанному восстановлению способствуют также аксональный и коллатеральный спраунтинги.

Аксональный спраунтинг, вызванный спинальной травмой, усиливался при стимуляции нисходящих путей у крыс [17], а также за счет физической активности у мышей [50, 76]. Спонтанный спраунтинг кортикоспинальных аксонов, ретикулоспинальных аксонов и руброспинальных аксонов идентифицирован после неполной спиналь-

ной травмы у грызунов и приматов [86, 89, 94]. Мыши, тренировавшиеся на бегущей дорожке, демонстрировали аксональный и коллатеральный спраунтинг проксимальнее места поражения и снижение мышечной атрофии после низкой грудной гемисекции [50]. После контузионной ТСМ у мышей на уровне T9, бег в колесе стимулировал спраунтинг серотонинэргических волокон в непосредственной близости от очага поражения, число которых коррелировало с локомоторным улучшением, вызванным локомоторной тренировкой [39]. О том, что наличие серотонинэргических волокон и терминалей в спинном мозге и восстановление двигательной функции после ТСМ коррелируют, сообщали и другие [72, 116] авторы. У генетически модифицированных мышей с отсутствием кортикоспинального тракта, бег в колесе значимо индуцировал коллатеральный спраунтинг нисходящих моноаминергических и руброспинальных аксонов и способствовал образованию их связей с моторнейронами [113].

Формирование обходных путей, которые передают сигналы от головного мозга к мишеням в спинном мозге каудальнее поражения, является одним из механизмов функционального восстановления после ТСМ. В литературе есть данные, свидетельствующие о том, что добавление физической тренировки к нейромодуляционной терапии необходимо для формирования эффективных обходных цепей [103]. Эти новые цепи возникали, когда коллатерали от нисходящих перерезанных волокон проникали в серое вещество спинного мозга и образовывали контакты с длинными проприоспинальными нейронами [76, 103] или с волокнами ретикулоспинального тракта [15]. Впоследствии они обходили место поражения, контактируя с поясничными мотонейронами и формируя корково-контролируемые обходные пути [76]. Показано, что, даже без добавления нейромодулирующей терапии, тренировки, проводимые с помощью беговых колес с иррегулярно расположенными перекладинами, вызывали образование этих связей [76]. Перестройка связей сохранялась в течение нескольких недель и сопровождалась улучшением выполнения двигательных задач, которые зависят от корково-спинномозговой активности. Интересно, что у нетравмированных животных, прошедших ту же реабилитационную программу, не было обнаружено аналогичных изменений, что позволяет предположить, что это влияние физических упражнений на пластичность нейронных сетей специфично для поврежденных путей [76].

Согласно [43], хотя аксональный спраунтинг может привести к функциональному восстановлению, он также может привести к aberrantным связям с потенциально пагубными последствиями: боль, вегетативная дисрефлексия и спастичность распространены у людей с ТСМ и они, ве-

роятно, усиливаются при образовании aberrantных связей.

Спинальные рефлексы

Тренировки на бегущей дорожке вызывают сходную реорганизацию рефлекторных связей у людей и животных [32]. У лиц с ТСМ локомоторная тренировка способствовала восстановлению фазозависимой модуляции Н-рефлекса камбаловидной мышцы с его депрессией во время фазы переноса [65]. Модуляция сохранялась некоторое время после завершения тренировочных сессий и была связана с уменьшением требуемой поддержки веса тела и увеличением скорости ходьбы, хотя реорганизация рефлексов не коррелировала с улучшением способности ходить, оцененной с помощью клинических показателей [65]. Локомоторная тренировка также нормализовала сгибательные рефлексы у лиц с травмой спинного мозга [98]. Кроме того, она нормализовала реципрокный и нереципрокный тормозный контроль мотонейронов камбаловидной мышцы после ТСМ [66].

Cote и соавт. [29] показали, что физические тренировки (принудительные движения задних конечностей на велотренажере) у крыс с полной спинальной транссекцией возвращали параметры частотно зависимой депрессии Н-рефлекса, измененные в результате транссекции, к дооперационным значениям. Причем это восстановление сопровождалось возвращением уровней ко-транспортёров ионов калия, натрия и хлора типа 1 и 2 (KCC2 и NKCC1) в поясничном отделе спинного мозга к нормальным значениям. Кроме того, изменение экструзии ионов хлора в результате блокирования KCC2 устраняло влияние тренировок на частотно зависимую депрессию, а блокирование NKCC1 буметанидом возвращало ее к интактным уровням. В результате использования той же экспериментальной модели Veeverungen и соавт. [20] обнаружили, что зависимое от двигательной активности повышение содержания KCC2 обеспечивает восстановление свойств Н-рефлекса и оно критически зависит от активности BDNF. В экспериментах Bilchak и соавт. [22] крысам полностью перерезали спинной мозг на уровне T12 и либо тренировали их на велотренажере, либо оставляли малоподвижными в течение 5 недель. Авторы сообщили, что повышение активности KCC2 (с помощью специально разработанного препарата – CLP257) в поясничном утолщении, улучшало частотно-зависимую депрессию Н-рефлекса и снижало как физические, так и тонические ЭМГ-ответы на растяжение мышц у нетренированных животных после хронической ТСМ. Причем улучшения, связанные с этой фармакологической терапией, были зеркальным от-

ражением улучшений, вызванных двигательной активностью.

Молекулярные механизмы

Зависимые от тренировок пластические изменения в конечном итоге трансформируются на клеточном и молекулярном уровнях в функциональное восстановление, однако специфические клеточные механизмы, ответственные за такую трансформацию, остаются в значительной степени неизвестными [32].

Локомоторный тренинг запускает реорганизацию синаптических входов в спинальные мотонейроны ниже уровня поражения с уменьшением тормозного влияния на них, связанным с успешным локомоторным восстановлением [61]. Сообщалось также об общем увеличении синаптических входов в мотонейроны [77], об избирательном увеличении холинергических входов в мотонейроны, контролирующие мышцы-разгибатели и сгибатели голеностопного сустава [95]. Опубликованы данные, указывающие на образование новых синапсов под влиянием двигательной активности: она увеличивала уровень связанного с ростом белка 43 (GAP43) после ТСМ [108]. Как тренировка на бегущей дорожке [105], так и тренировка на велотренажере [47] увеличивали дендритную плотность и общую длину аксонов у крыс со спинальными травмами. Однако сообщалось, что размер, плотность и общее количество различных синапсов на поясничных мотонейронах у тренированных животных с ТСМ существенно отличались от таковых у интактных животных [64], несмотря на значимое восстановление локомоторной способности. Это свидетельствует о том, что восстановление после повреждения ЦНС не обязательно является восстановлением дотравматических характеристик, а является функциональной адаптацией к «новой норме» [21].

Нейротрофины

Нейротрофины и, в частности, нейротрофический фактор головного мозга (BDNF – brain-derived neurotrophic factor), играют критическую роль в адаптивной пластичности нервной системы и способствуют восстановлению функций после ТСМ [32]. Важным путем трансляции эффекта локомоторной тренировки является синтез BDNF. Экспрессия BDNF в спинном мозге грызунов значимо увеличивалась в ответ на локомоторную тренировку, с уровнями белка и информационной РНК, коррелирующими с интенсивностью и объемом тренировки, а также со степенью функционального восстановления [28, 51, 60]. Даже короткие периоды упражнений повышали уровень BDNF в сыворотке крови как у здоровых людей, так и у людей с ТСМ [49, 69]. Это увеличение

экспрессии BDNF не только способствовало пластичности, но и усиливало эффект нисходящих влияний на мотонейроны, а также помогало нормализовать свойства мотонейронов [18, 80, 87]. Поэтому увеличение экспрессии BDNF, связанное с физической активностью, сопровождается различными формами функционального восстановления, включая улучшение локомоторной активности, снижение спастичности и аллодинии [73, 80, 101].

Ряд исследований подтвердили критичность роли BDNF и его тирозинкиназного рецептора B (TrkB) в процессах восстановления. Когда BDNF блокировали у животных, проходящих реабилитацию, вызываемые физической активностью снижения аллодинии [101], локомоторных нарушений [74] и спастичности [20] устранялись. Блокирование TrkB после ТСМ предотвращало функциональное восстановление, зависящее от физической активности [73, 109]. Вместе эти исследования однозначно идентифицируют BDNF/TrkB как важнейшие элементы трансформации двигательной активности в функциональное восстановление.

Хотя физические упражнения после ТСМ повышают экспрессию различных нейротрофинов и способствуют выздоровлению, увеличение количества нейротрофинов, особенно BDNF, после ТСМ вряд ли является идеальным средством для пациентов с ТСМ, так как экзогенная доставка BDNF может сопровождаться нежелательными побочными эффектами, такими как невропатическая боль и гиперрефлексия [24, 106]. Хотя интенсивность, продолжительность и тип упражнений связаны с различными увеличениями экспрессии BDNF в спинном мозге животных с ТСМ и в сыворотке крови у людей, упражнения не продуцировали BDNF в пагубном избытке, что предполагает, что физические упражнения обладают гомеостатическим эффектом, и на сегодняшний день считаются самым безопасным методом повышения экспрессии нейротрофинов [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Травма спинного мозга – это событие, в результате которого большинство пациентов остаются инвалидами на протяжении всей жизни из-за ограниченной способности ЦНС к восстановлению и ограниченных терапевтических возможностей на сегодняшний день [75]. На сегодняшний день известно, что некоторые из последствий ТСМ можно облегчить с помощью терапии, основанной на двигательной активности: эта терапия оказывает благотворное влияние на различные функциональные системы, включая, дыхательную [70], сердечно-сосудистую [83], локомоторную [55, 102], а также на выделительную и на сексуальную функции [59]. Однако, несмотря на успехи в обла-

сти нейрореабилитации, терапия нарушений, вызванных ТСМ, по-прежнему является сложной задачей как для ученых, так и для клиницистов [57]. Хотя существует множество данных, подтверждающих положительное влияние терапии, основанной на двигательной активности, на посттравматическое функциональное восстановление, количество рандомизированных контролируемых исследований по этой теме остается ограниченным и эти исследования свидетельствуют о значительной вариабельности ее результатов [9, 37].

Исследования на животных позволили лучше понять, какие нейронные структуры являются целью реабилитационных воздействий, они же дали первое представление о том, как нейропластичность может быть повышена с помощью физических (двигательных) тренировок, однако многие важные вопросы, касающиеся сроков, интенсивности и основных механизмов функционального восстановления, до сих пор остаются без ответа, что вызывает необходимость дальнейших исследований влияний двигательных тренировок после спинальной травмы [75]. Пластические изменения нейронных сетей под влиянием физической активности, считаются ключом к успешному восстановлению двигательных функций [57]. Они являются тем строительным материалом, с помощью которого исследователи формулируют гипотезы о механизмах посттравматического функционального восстановления.

Реакция ЦНС на травму спинного мозга состоит из многоступенчатого каскада событий на общем, клеточном и молекулярном уровнях, каждое из которых имеет свои временные вариации и хотя общее развитие патофизиологических изменений при ТСМ сходно у разных видов животных, существуют различия во времени и нейропластических возможностях, следствием чего являются и различные возможности функционального восстановления [43].

Посттравматическая терапия, основанная на двигательной активности, связана с различными формами пластичности, включая образование новых нейрональных цепей, предотвращение апоптоза, прораствание аксонов, изменение в гомеостазе хлоридов и многие другие изменения, которые, вероятно, способствуют функциональному восстановлению [21]. Поэтому, область исследований пластических изменений, инициированных физической активностью после травмы спинного мозга, характеризуется огромной сложностью, и по мере накопления данных, идентификация этих изменений и их механизмов будет способствовать оптимизации стратегий терапевтических вмешательств и улучшению качества жизни людей, пострадавших от спинальной травмы.

Исследование выполнено в рамках реализации Программы НЦМУ Павловский центр “Ин-

тегративная физиология – медицине, высокотехнологическому здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости” и при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (соглашение № 075-15-2020-921 от 13.11 2020).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Виссарионов С.В., Солохина И.Ю., Икоева Г.А. и др.* Двигательная реабилитация пациента с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы методом неинвазивной электростимуляции спинного мозга в сочетании с механотерапией // Хирургия позвоночника. 2016. Т. 13. № 1. С. 8–12.
2. *Карева Н.П., Шелякина О.В., Павлова Е.В.* Перспективы антропоморфной робототехники в восстановлении пациентов после травмы спинного мозга (обзор литературы) // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 6. С. 134–145.
3. *Ланская О.В., Андриянова Е.Ю.* Выявление признаков пластичности спинально-мотонейронных пулов мышц верхних и нижних конечностей у представителей различных видов спорта // Ульяновский медико-биологический журнал. 2014. № 3. С. 106–113.
4. *Минаков А.Н., Чернов А.С., Асютин Д.С. и др.* Экспериментальное моделирование травмы спинного мозга у лабораторных крыс // Acta Naturae. 2018. Т. 10. № 3 (38). С. 4–10.
5. *Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Егоров А.Ю.* Управляемая нейропластичность // Физиология человека. 2020. Т. 46. № 2. С. 112–120.
6. *Новосёлова И.Н.* Этиология и клиническая эпидемиология позвоночно-спинномозговой травмы (литературный обзор) // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2019. Т. 11. № 4. С. 84–92.
7. *Нуреева Л.М., Яфарова Г.Г., Балтина Т.В.* Возбудимость спинальных мотонейронов после травмы позвоночника и спинного мозга // Неврологический вестник. 2009. Т. 41. № 2. С. 38–43.
8. *Павлов К.И., Мухин В.Н.* Физиологические механизмы нейропластичности как основа психических процессов и социально-профессиональной адаптации (часть 1) // Психология. Психофизиология. 2021. Т. 14. № 3. С. 119–136.
9. *Прудникова О.Г., Качесова А.А., Рябых С.О.* Реабилитация пациентов в отдаленном периоде травмы спинного мозга: метаанализ литературных данных // Хирургия позвоночника. 2019. Т. 16. № 3. С. 8–16.
10. *Смирнов В.А., Гринь А.А.* Регенеративные методы лечения травмы спинного мозга. Обзор литературы. Часть 4 // Нейрохирургия. 2020. Т. 22. № 1. С. 83–92.
11. *Хохлова О.И.* Патогенетические аспекты травматического повреждения спинного мозга и терапевтические перспективы (обзор литературы) // Политравма/Polytrauma. 2020. № 1. С. 95–104.
12. *Alves E.D.S., Dos Santos R.V.T., de Lira F.S. et al.* Effects of intensity-matched exercise at different intensities on inflammatory responses in able-bodied and

- spinal cord injured individuals // *J. Spinal Cord Med.* 2020. V. 44. № 6. P. 1–11.
13. *Angeli C.A., Boakye M., Morton R.A. et al.* Recovery of over-ground walking after chronic motor complete spinal cord injury // *New Engl. J. Med.* 2018. V. 379. № 13. P. 1244–1250.
 14. *Argetsinger L.C., Singh G., Bickel S.G. et al.* Spinal cord injury in infancy: activity-based therapy impact on health, function, and quality of life in chronic injury // *Spinal Cord Ser. Cases.* 2020. V. 6. № 13. P. 1–9.
 15. *Asboth L., Friedli L., Beauparant J. et al.* Cortico-reticulo-spinal circuit reorganization enables functional recovery after severe spinal cord contusion // *Nat. Neurosci.* 2018. V. 21. P. 576–588.
 16. *Barriere G., Leblond H., Provencher J., Rossignol S.* Prominent role of the spinal central pattern generator in the recovery of locomotion after partial spinal cord injuries // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. № 15. P. 3976–3987.
 17. *Batty N.J., Torres-Espín A., Vavrek R. et al.* Single-session cortical electrical stimulation enhances the efficacy of rehabilitative motor training after spinal cord injury in rats // *Exp. Neurol.* 2020. V. 324. Article 113136.
 18. *Beaumont E., Kaloustian S., Rousseau G., Cormery B.* Training improves the electrophysiological properties of lumbar neurons and locomotion after thoracic spinal cord injury in rats // *Neurosci. Res.* V. 2008. № 62. P. 147–154.
 19. *Behrman A.L., Argetsinger L.C., Roberts M.T. et al.* Activity-based therapy targeting neuromuscular capacity after pediatric-onset spinal cord injury // *Top. Spinal Cord Inj. Rehabil.* 2019. V. 25. № 2. P. 132–149.
 20. *Beverungen H., Klaszky S.C., Klaszky M., Côté M.P.* Rehabilitation decreases spasticity by restoring chloride homeostasis through the brain-derived neurotrophic factor-KCC2 pathway after spinal cord injury // *J. Neurotrauma.* 2020. V. 37. P. 846–859.
 21. *Bilchak J.N., Caron G., Côté M.P.* Exercise-induced plasticity in signaling pathways involved in motor recovery after spinal cord injury // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 9. Article 4858.
 22. *Bilchak J.N., Yeakle K., Caron G. et al.* Enhancing KCC2 activity decreases hyperreflexia and spasticity after chronic spinal cord injury // *Exp. Neurol.* 2021. V. 338. Article 113605.
 23. *Bonizzato M., Martinez M.* An intracortical neuroprosthesis immediately alleviates walking deficits and improves recovery of leg control after spinal cord injury // *Science Translational Medicine.* 2021. V. 13. № 586. Article eabb4422.
 24. *Boyce V.S., Park J., Gage F.H., Mendell L.M.* Differential effects of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 on hindlimb function in paraplegic rats // *Eur. J. Neurosci.* 2012. V. 35. P. 221–232.
 25. *Brown A.R., Martinez M.* Ipsilesional motor cortex plasticity participates in spontaneous hindlimb recovery after lateral hemisection of the thoracic spinal cord in the rat // *J. Neurosci.* 2018. V. 38. P. 9977–9988.
 26. *Brown A.R., Martinez M.* Chronic inactivation of the contralesional hindlimb motor cortex after thoracic spinal cord hemisection impedes locomotor recovery in the rat // *Exp. Neurol.* 2021. V. 343. Article 113775.
 27. *Chen B., Li Y., Yu B. et al.* Reactivation of dormant relay pathways in injured spinal cord by KCC2 manipulations // *Cell.* 2018. V.174. Issue 3. P. 521–535.e13.
 28. *Côté M.P., Azzam G.A., Lemay M.A. et al.* Activity-dependent increase in neurotrophic factors is associated with an enhanced modulation of spinal reflexes after spinal cord injury // *J. Neurotrauma.* 2011. V.28. P. 299–309.
 29. *Côté M.P., Gandhi S., Zambrotta M., Houle J.D.* Exercise modulates chloride homeostasis after spinal cord injury // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. № 27. P. 8976–8987.
 30. *Côté M.P., Gossard J.P.* Step training-dependent plasticity in spinal cutaneous pathways // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. P. 11317–11327.
 31. *Côté M.P., Ménard A., Gossard J.P.* Spinal cats on the treadmill: changes in load pathways // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. P. 2789–2796.
 32. *Côté M.P., Murray M., Lemay M.A.* Rehabilitation strategies after spinal cord injury: inquiry into the mechanisms of success and failure // *J. Neurotrauma.* 2017. V. 34. № 10. P.1841–1857.
 33. *Courtine G., Sofroniew M.V.* Spinal cord repair: advances in biology and technology // *Nat. Med.* 2019. V. 25. P. 898–908.
 34. *Courtine G., Song B., Roy R.R. et al.* Recovery of supraspinal control of stepping via indirect propriospinal relay connections after spinal cord injury // *Nat. Med.* 2008. V.14. № 1. P. 69–74.
 35. *Diaz-Rios M., Guertin P.A., Rivera-Oliver M.* Neuro-modulation of spinal locomotor networks in rodents // *Curr. Pharm. Des.* 2017. V. 23. P. 1741–1752.
 36. *Dimitrijevic M.R., Kakulas B.A.* Spinal cord injuries, human neuropathology and neurophysiology // *Acta Myol.* 2020. V. 39. № 4. P. 353–358.
 37. *Duan R., Qu M., Yuan Y. et al.* Clinical benefit of rehabilitation training in spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis // *Spine.* 2021. V. 46. E398–E410.
 38. *Dugan E.A., Jergova S., Sagen J.* Mutually beneficial effects of intensive exercise and GABAergic neural progenitor cell transplants in reducing neuropathic pain and spinal pathology in rats with spinal cord injury // *Exp. Neurol.* 2020. V. 327. Article 113208
 39. *Engesser-Cesar C., Ichiyama R.M., Nefas A.L. et al.* Wheel running following spinal cord injury improves locomotor recovery and stimulates serotonergic fiber growth // *Europ. J. Neurosci.* 2007. V. 25. № 7. P. 1931–1939.
 40. *Engineer N.D., Riley J.R., Seale J.D. et al.* Reversing pathological neural activity using targeted plasticity // *Nature.* 2011. V. 470. P. 101–104.
 41. *Fang C.Y., Tsai J.L., Li G.S. et al.* Effects of robot-assisted gait training in individuals with spinal cord injury: a meta-analysis // *BioMed Res. Int.* 2020. V. 2020. Article ID 2102785.
 42. *Fawcett J.W., Ohashi T., Pizzorusso T.* The roles of perineuronal nets and the perinodal extracellular ma-

- trix in neuronal function // *Nat. Rev. Neurosci.* 2019. V. 20. P. 451–465.
43. *Filipp M.E., Travis B.J., Henry S.S. et al.* Differences in neuroplasticity after spinal cord injury in varying animal models and humans // *Neural. Regen. Res.* 2019. V. 14. P. 7–19.
44. *Filli L., Engmann A.K., Zorner B. et al.* Bridging the gap: a reticulo-propriospinal detour bypassing an incomplete spinal cord injury // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. № 40. P. 13399–13410.
45. *Flynn J.R., Dunn L.R., Galea M.P. et al.* Exercise training after spinal cord injury selectively alters synaptic properties in neurons in adult mouse spinal cord // *J. Neurotrauma.* 2013. V. 30. № 10. P. 891–896.
46. *Gallegos C., Carey M., Zheng Y. et al.* Reaching and grasping training improves functional recovery after chronic cervical spinal cord injury // *Front. Cell Neurosci.* 2020. V. 14. Article 110.
47. *Ganzer P.D., Beringer C.R., Shumsky J.S. et al.* Serotonin receptor and dendritic plasticity in the spinal cord mediated by chronic serotonergic pharmacotherapy combined with exercise following complete SCI in the adult rat // *Exp. Neurol.* 2018. V. 304. P. 132–142.
48. *Gill M.L., Grahn P.J., Calvert J.S. et al.* Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia // *Nat. Med.* 2018. V. 24. P. 1677–1682.
49. *Goldhardt M.G., Andreia A., Dorneles G.P. et al.* Does a single bout of exercise impacts BDNF, oxidative stress and epigenetic markers in spinal cord injury patients? // *Funct. Neurol.* 2019. V. 34. P. 158–166.
50. *Goldshmit Y., Lythgo N., Galea M.P., Turnley A.M.* Treadmill training after spinal cord hemisection in mice promotes axonal sprouting and synapse formation and improves motor recovery // *J. Neurotrauma.* 2008. V. 25. № 5. P. 449–465.
51. *Gomez-Pinilla F., Ying Z., Roy R.R. et al.* Afferent input modulates neurotrophins and synaptic plasticity in the spinal cord // *J. Neurophysiol.* 2004. V. 92. P. 3423–3432.
52. *Gossard J.P., Delivet-Mongrain H., Martinez M. et al.* Plastic changes in lumbar locomotor networks after a partial spinal cord injury in cats // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. P. 9446–9455.
53. *Graziano A., Foffani G., Knudsen E.B. et al.* Passive exercise of the hind limbs after complete thoracic transection of the spinal cord promotes cortical reorganization // *PLoS One.* 2013. V. 8. Issue 1. Article e54350.
54. *Harkema S.J.* Plasticity of interneuronal networks of the functionally isolated human spinal cord // *Brain Res. Rev.* 2008. V. 57. № 1. P. 255–264.
55. *Harkema S.J., Hillyer J., Schmidt-Read M. et al.* Locomotor training: as a treatment of spinal cord injury and in the progression of neurologic rehabilitation // *Arc. Phys. Med. Rehabil.* 2012. V. 93. № 9. P. 1588–1597.
56. *Hilton B.J., Tetzlaff W.* A brainstem bypass for spinal cord injury // *Nat. Neurosci.* 2018. V. 21. P. 457–458.
57. *Hofer A.S., Schwab M.E.* Enhancing rehabilitation and functional recovery after brain and spinal cord trauma with electrical neuromodulation // *Curr. Opin. Neurol.* 2019. V. 32. № 6. P. 828–835.
58. *Hofstoetter U.S., Freundl B., Danner S.M. et al.* Transcutaneous spinal cord stimulation induces temporary attenuation of spasticity in individuals with spinal cord injury // *J. Neurotrauma.* 2020. V. 37. № 3. P. 481–493.
59. *Hubscher C.H., Herrity A.N., Williams C.S. et al.* Improvements in bladder, bowel and sexual outcomes following task-specific locomotor training in human spinal cord injury // *PLoS One.* 2018. V. 13. № 1. Article e0190998.
60. *Hutchinson K.J., Gomez-Pinilla F., Crowe M.J. et al.* Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats // *Brain.* 2004. V. 127. P. 1403–1414.
61. *Ichiyama R.M., Broman J., Roy R.R. et al.* Locomotor training maintains normal inhibitory influence on both alpha- and gamma-motoneurons after neonatal spinal cord transection // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. P. 26–33.
62. *Jurkiewicz M.T., Mikulis D.J., McIlroy W.E. et al.* Sensorimotor cortical plasticity during recovery following spinal cord injury: a longitudinal fMRI study // *Neurorehabil. Neural. Repair.* 2007. V. 21. P. 527–538.
63. *Kakulas B.A., Kaelan C.* The neuropathological foundations for the restorative neurology of spinal cord injury // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2015. V. 129. Suppl. 1. P. S1–S7.
64. *Khalki L., Sadlaoud K., Lerond J. et al.* Changes in innervation of lumbar motoneurons and organization of premotor network following training of transected adult rats // *Exp. Neurol.* 2018. V. 299. P. 1–14.
65. *Knikou M.* Functional reorganization of soleus H-reflex modulation during stepping after robotic-assisted step training in people with complete and incomplete spinal cord injury // *Exp. Brain Res.* 2013. V. 228. P. 279–296.
66. *Knikou M., Smith A.C., Mummidisetty C.K.* Locomotor training improves reciprocal and nonreciprocal inhibitory control of soleus motoneurons in human spinal cord injury // *J. Neurophysiol.* 2015. V. 113. P. 2447–2460.
67. *Kole K., Scheenen W., Tiesinga P., Celikel T.* Cellular diversity of the somatosensory cortical map plasticity // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. V. 84. P. 100–115.
68. *Laliberte A.M., Goltash S., Lalonde N.R., Bui T.V.* Propriospinal neurons: essential elements of locomotor control in the intact and possibly the injured spinal cord. *Front // Cell. Neurosci.* 2019. V. 13. Article 512.
69. *Leech K.A., Hornby T.G.* High-intensity locomotor exercise increases brain-derived neurotrophic factor in individuals with incomplete spinal cord injury // *J. Neurotrauma.* 2017. V. 34. P. 1240–1248.
70. *Legg Ditterline B.E., Aslan S.C., Randall D.C. et al.* Effects of respiratory training on heart rate variability and baroreflex sensitivity in individuals with chronic spinal cord injury // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* V. 2018. № 99. P. 423–432.
71. *Leis A.A., Kronenberg M.F., Stetkarova I. et al.* Spinal motoneuron excitability after acute spinal cord injury in humans // *Neurology.* 1996. V. 47. № 1. P. 231–237.
72. *Leszczynska A.N., Majczynski H., Wilczynski G.M. et al.* Thoracic hemisection in rats results in initial recovery

- followed by a late decrement in locomotor movements, with changes in coordination correlated with serotonergic innervation of the ventral horn // *PLoS One*. 2015. V. 10. Article e0143602.
73. Li X., Wang Q., Ding J. et al. Exercise training modulates glutamic acid decarboxylase-65/67 expression through TrkB signaling to ameliorate neuropathic pain in rats with spinal cord injury // *Mol. Pain*. 2020. V. 16. P. 1–12.
 74. Li X., Wu Q., Xie C. et al. Blocking of BDNF-TrkB signaling inhibits the promotion effect of neurological function recovery after treadmill training in rats with spinal cord injury // *Spinal Cord*. 2019. V. 57. P. 65–74.
 75. Loy K., Bareyre F.M. Rehabilitation following spinal cord injury: how animal models can help our understanding of exercise-induced neuroplasticity // *Neural. Regen. Res*. 2019. V. 14. P. 405–412.
 76. Loy K., Schmalz A., Hoche T. et al. Enhanced voluntary exercise improves functional recovery following spinal cord injury by impacting the local neuroglial injury response and supporting the rewiring of supraspinal circuits // *J. Neurotrauma*. 2018. V. 35. P. 2904–2915.
 77. Macias M., Nowicka D., Czupryn A. et al. Exercise-induced motor improvement after complete spinal cord transection and its relation to expression of brain-derived neurotrophic factor and presynaptic markers // *BMC Neurosci*. 2009. V. 10. Article 144.
 78. Marques M.R., Nicola F.C., Sanches E.F. et al. Locomotor training promotes time-dependent functional recovery after experimental spinal cord contusion // *Neuroscience*. 2018. V. 392. P. 258–269.
 79. Moxon K.A., Oliviero A., Aguilar J., Foffani G. Cortical reorganization after spinal cord injury: always for good? // *Neuroscience*. 2014. V. 283. P. 78–94.
 80. Mrówczyński W. Health Benefits of Endurance Training: Implications of the Brain-Derived Neurotrophic Factor—A Systematic Review // *Neural Plasticity*. Volume 2019, Article ID 5413067.
 81. Müller P., Duderstadt Y., Lessmann V. Müller N.G. Lactate and BDNF: key mediators of exercise induced neuroplasticity? // *J. Clin. Med*. 2020. V. 9. Issue 4. Article 1136.
 82. Nakanishi T., Fujita Y., Yamashita T. Neuropilin-1-mediated pruning of corticospinal tract fibers is required for motor recovery after spinal cord injury // *Cell Death. Dis*. 2019. V. 10. Article 67.
 83. Onushko T., Mahtani G.B., Brazg G. et al. Exercise-induced alterations in sympathetic-somatomotor coupling in incomplete spinal cord injury // *J. Neurotrauma*. 2019. V. 36. P. 2688–2697.
 84. Otsu C.K., Walwyn W.M., Tillakaratne N.J. et al. Distribution and localization of 5-HT_{1A} receptors in the rat lumbar spinal cord after transection and deafferentation // *J. Neurotrauma*. 2009. V. 26. P. 575–584.
 85. Oyinbo C.A. Secondary injury mechanisms in traumatic spinal cord injury: A nugget of this multiply cascade // *Acta Neurobiol. Exp*. 2011. V. 71. P. 281–299.
 86. Perrin F.E., Noristani H.N. Serotonergic mechanisms in spinal cord injury // *Exp. Neurol*. 2019. V. 318. P. 174–191.
 87. Petruska J.C., Ichiyama R.M., Jindrich D.L. et al. Changes in motoneuron properties and synaptic inputs related to step training after spinal cord transection in rats // *J. Neurosci*. 2007. V. 27. P. 4460–4471.
 88. Quilgars C., Bertrand S. Activity-dependent synaptic dynamics in motor circuits of the spinal cord // *Current Opinion Physiology*. 2019. V. 8. P. 44–49.
 89. Rosenzweig E.S., Courtine G., Jindrich D.L. et al. Extensive spontaneous plasticity of corticospinal projections after primate spinal cord injury // *Nature Neurosci*. 2010. V. 13. № 12. P. 1505–1510.
 90. Rossignol S., Martinez M., Escalona M. et al. The “beneficial” effects of locomotor training after various types of spinal lesions in cats and rats // *Prog. Brain Res*. 2015. V. 218. P. 173–198.
 91. Sadlaoud K., Khalki L., Brocard F. et al. Alteration of glycinergic receptor expression in lumbar spinal motoneurons is involved in the mechanisms underlying spasticity after spinal cord injury // *J. Chem. Neuroanat*. 2020. V. 106. Article 101787.
 92. Sanchez-Ventura J., Gimenez-Llort L., Penas C., Udina E. Voluntary wheel running preserves lumbar perineuronal nets, enhances motor functions and prevents hyperreflexia after spinal cord injury // *Exp. Neurol*. 2021. V. 336. Article 113533.
 93. Satkunendrarajah K., Karadimas S.K., Laliberte A.M. et al. Cervical excitatory neurons sustain breathing after spinal cord injury // *Nature*. 2018. V. 562. P. 419–422.
 94. Siegel C.S., Fink K.L., Strittmatter S.M., Cafferty W.B. Plasticity of intact rubral projections mediates spontaneous recovery of function after corticospinal tract injury // *J. Neurosci*. 2015. V. 35. № 4. P. 1443–1457.
 95. Skup M., Gajewska-Wozniak O., Grygielewicz P. et al. Different effects of spinalization and locomotor training of spinal animals on cholinergic innervation of the soleus and tibialis anterior motoneurons // *Eur. J. Neurosci*. 2012. V. 36. P. 2679–2688.
 96. Slawinska U., Jordan L.M. Serotonergic influences on locomotor circuits // *Curr. Opin. Physiol*. 2019. V. 8. P. 63–69.
 97. Smith A. C., Knikou M. A review on locomotor training after spinal cord injury: Reorganization of spinal neuronal circuits and recovery of motor function // *Neural. Plasticity*. 2016. V. 2016. Article ID1216258.
 98. Smith A.C., Mummisettey C.K., Rymer W.Z., Knikou M. Locomotor training alters the behavior of flexor reflexes during walking in human spinal cord injury // *J. Neurophysiol*. 2014. V. 112. P. 2164–2175.
 99. Swieck K., Conta-Steencken A., Middleton F.A. et al. Effect of lesion proximity on the regenerative response of long descending propriospinal neurons after spinal transection injury // *BMC Neurosci*. 2019. V. 20. Article 10.
 100. Takeoka A., Arber S. Functional local proprioceptive feedback circuits initiate and maintain locomotor recovery after spinal cord injury // *Cell Reports*. 2019. V. 27. Issue 1. P. 71–85.e3.
 101. Tashiro S., Shinozaki M., Mukaino M. et al. BDNF induced by treadmill training contributes to the suppression of spasticity and allodynia after spinal cord injury

- via upregulation of KCC2 // *Neurorehabil. Neural Repair*. 2015. V. 29. P. 677–689.
102. Tse C.M., Chisholm A.E., Lam T. et al. A systematic review of the effectiveness of task-specific rehabilitation interventions for improving independent sitting and standing function in spinal cord injury // *J. Spinal Cord Med*. 2018. V. 41. P. 254–266.
 103. van den Brand R., Heutschi J., Barraud Q. et al. Restoring voluntary control of locomotion after paralyzing spinal cord injury // *Science*. 2012. V. 336. P. 1182–118.
 104. Wang D., Tai P.W.L., Gao G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery // *Nat. Rev. Drug Discov*. 2019. V. 18. P. 358–378.
 105. Wang H., Liu N.K., Zhang Y.P. et al. Treadmill training induced lumbar motoneuron dendritic plasticity and behavior recovery in adult rats after a thoracic contusive spinal cord injury // *Exp. Neurol*. 2015. V. 271. P. 368–378.
 106. Weishaupt N., Blesch A., Fouad K. BDNF: The career of a multifaceted neurotrophin in spinal cord injury // *Exp. Neurol*. 2012. V. 238. P. 254–264.
 107. Winchester P., McColl R., Querry R. et al. Changes in supraspinal activation patterns following robotic locomotor therapy in motor-incomplete spinal cord injury // *Neurorehabil. Neural Repair*. 2005. V. 19. P. 313–324.
 108. Ying Z., Roy R.R., Edgerton V.R., Gomez-Pinilla F. Exercise restores levels of neurotrophins and synaptic plasticity following spinal cord injury // *Exp. Neurol*. 2005. V. 193. P. 411–41.
 109. Ying X., Xie Q., Yu X. et al. Water treadmill training protects the integrity of the blood-spinal cord barrier following SCI via the BDNF/TrkB-CREB signalling pathway // *Neurochem. Int*. 2021. V. 143. Article 104945.
 110. Yokota K., Kubota K., Kobayakawa K. et al. Pathological changes of distal motor neurons after complete spinal cord injury // *Mol. Brain*. 2019. V. 12. Article 4.
 111. Yu P., Zhang W., Liu Y. et al. The effects and potential mechanisms of locomotor training on improvements of functional recovery after spinal cord injury // *Int. Rev. Neurobiol*. 2019. V. 147. P. 199–217.
 112. Zavvarian M.M., Hong J.M.G. The functional role of spinal interneurons following traumatic spinal cord injury // *Front. Cell. Neurosci*. 2020. V. 14. Article 127.
 113. Zhang W., Yang B., Weng H. et al. Wheel running improves motor function and spinal cord plasticity in mice with genetic absence of the corticospinal tract // *Front. Cell. Neurosci*. 2019. V. 13. Article 106.
 114. Zholudeva L.V., Abraira V.E., Satkunendrarajah K. et al. Spinal interneurons as gatekeepers to neuroplasticity after injury or disease // *J. Neurosci*. 2021. V. 41. № 5. P. 845–854.
 115. Zholudeva L.V., Qiang L., Marchenko V. et al. The neuroplastic and therapeutic potential of spinal interneurons in the injured spinal cord // *Trends Neurosci*. 2018. V. 41. P. 625–639.
 116. Zuchner M., Kondratskaya E., Sylte C.B. et al. Rapid recovery and altered neurochemical dependence of locomotor central pattern generation following lumbar neonatal spinal cord injury // *J. Physiol*. 2018. V. 596. P. 281–303.

Plasticity Caused by Physical Activity in Injured Spinal Cord

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

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

**e-mail: stolbkovyk@infran.ru*

***e-mail: gerasimenko@infran.ru*

Abstract—Plastic changes in the central nervous system that occur under the influence of physical activity are considered as the key to the successful restoration of motor functions after a traumatic injury of the spinal cord. Therefore, the identification of such changes, as well as the elucidation of their mechanisms, are important for the development and optimization of treatment methods aimed at maximizing post-traumatic functional recovery and minimizing possible maladaptive conditions. The purpose of this article is to review data on plastic changes in the central nervous system caused by various types of motor activity after traumatic injury of the spinal cord in humans and animals.

Keywords: central nervous system, spinal cord, injury, motor activity, plasticity, movement recovery

УДК 612.884

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ НА БОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ: УЧАСТИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ И МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

© 2022 г. Н. И. Ярушкина^а, *, Л. П. Филаретова^а, **^аФедеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория экспериментальной эндокринологии, Санкт Петербург, 199034 Россия

*e-mail: YarushkinaNI@infran.ru

**e-mail: filaretovalp@infran.ru

Поступила в редакцию 04.07.2022 г.

После доработки 08.07.2022 г.

Принята к публикации 10.07.2022 г.

Глюкокортикоидные гормоны широко используются в клинике в качестве анальгетических и противовоспалительных препаратов при различных видах боли. Действие глюкокортикоидных гормонов опосредуется глюкокортикоидными (ГР) и минералокортикоидными рецепторами (МР). МР являются высокоаффинными по отношению к глюкокортикоидным гормонам и активируются при низких, базальных, концентрациях гормонов, тогда как ГР являются низкоаффинными и активируются при высоких концентрациях глюкокортикоидов. Баланс реакций, в реализацию которых вовлекаются МР и ГР, имеет решающее значение для поддержания гомеостаза. Данные литературы свидетельствуют о том, что активация ГР уменьшает болевую чувствительность, тогда как активация МР, наоборот, вызывает ее усиление как в норме, так и при патологии. Цель обзора заключается в анализе данных литературы об эффектах глюкокортикоидных гормонов на болевую чувствительность, выявленных в экспериментальных моделях на животных, и механизмах, обеспечивающих реализацию этих эффектов, при фокусировании при этом внимания на роли баланса активированных МР и ГР в регуляции болевой чувствительности.

Ключевые слова: глюкокортикоидные и минералокортикоидные гормоны, глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы, болевая чувствительность, анальгезия, геномные и негеномные механизмы, крысы

DOI: 10.31857/S0301179822040075

ВВЕДЕНИЕ

Глюкокортикоидные гормоны широко используются в клинике в качестве анальгетических и противовоспалительных препаратов при различных видах боли [6, 16, 85]. Они могут уменьшать острую постоперационную боль [37, 62], хроническую боль при ревматоидном артрите [15, 23], хроническую боль в спине [45], боль, вызванную травмой [42], и постгерпетической невралгией [43]. Тем не менее, наряду с яркими анальгетическими эффектами этих гормонов, продемонстрированными при различных видах боли, имеются данные либо об их кратковременном анальгетическом действии [36], либо об отсутствии их влияния на болевую чувствительность [4, 70, 71, 97]. В некоторых исследованиях показано, что эффективность глюкокортикоидных гормонов в качестве обезболивающего средства сопоставима с действием локальных анестетиков [53, 75]. В связи с этим, а также принимая во внимание

серьезные побочные эффекты глюкокортикоидов при их длительном применении, в некоторых случаях целесообразность их использования ставится под сомнение [63, 64]. Неоднозначность выявленных эффектов глюкокортикоидных гормонов на боль и наличие побочных эффектов существенно ограничивают применение данных препаратов в клинике и свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения в экспериментальных моделях на животных влияния на болевую чувствительность не только экзогенных, но и эндогенных гормонов и, особенно, механизмов их действия.

Действие стероидных гормонов коры надпочечников, минералокортикоидов (альдостерона) и глюкокортикоидов (кортизола у человека и кортикостерона у грызунов) опосредуется минералокортикоидными рецепторами (МР) и глюкокортикоидными рецепторами (ГР). Глюкокортикоидные гормоны действуют на оба типа рецепторов,

тогда как действие минералокортикоидных гормонов опосредуется МР. МР являются высокоаффинными по отношению к глюкокортикоидным гормонам и активируются при низких, базальных, концентрациях этих гормонов, тогда как ГР являются низкоаффинными и активируются при высоких концентрациях глюкокортикоидов [51, 67]. Существует специальный механизм, предотвращающий активацию МР глюкокортикоидными гормонами и обеспечивающий специфическое действие минералокортикоидов в клетках-мишенях, например, в почках. В основе этого механизма лежит превращение кортизола (кортикостерона) в его неактивную форму кортизон (11-дегидрокортикостерон у мышей) с помощью 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы 2 (11 β -HSD2) [90].

Между активированными МР и ГР существует баланс, который имеет важное значение для нормального функционирования организма и его адаптации к неблагоприятным воздействиям [7, 38, 40, 41]. Глюкокортикоидные гормоны – продукт конечного звена ключевой гормональной системы, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАКС), обеспечивающей адаптацию организма к неблагоприятным воздействиям. Глюкокортикоиды, продуцирующиеся при стрессорной активации ГГАКС, обеспечивают адаптацию организма к стрессорным воздействиям. Оба типа рецепторов, ГР и МР, вовлекаются и в процесс активации самой ГГАКС. При этом известно, что начало ответа ГГАКС на действующий стимул и достижение пика активности опосредуется МР, тогда как продолжительность ответа ГГАКС обеспечивается механизмом, связанным с ГР [39].

Одним из проявлений стрессорной реакции организма является стресс-вызванная анальгезия, в реализацию которой вовлекаются глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся в ответ на стрессорное воздействие [11]. Анальгетический эффект глюкокортикоидных гормонов реализуется, главным образом, за счет их противовоспалительного действия, которое опосредуется ГР [47]. В то же время активация МР, наоборот, может усугублять воспаление, что сопровождается усилением болевой чувствительности [2, 28]. В отличие от естественных глюкокортикоидных гормонов, которые связывают оба типа рецепторов, их синтетические аналоги (дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон, будесонид и другие) обладают большей селективностью к ГР по сравнению с МР [21], что повышает эффективность их действия, в том числе и как анальгетиков. Однако сдвиг баланса МР и ГР в сторону активации ГР, происходящий при этом, при длительном применении синтетических глюкокортикоидов приводит к дисрегуляции функциональной активности ГГАКС и развитию побочных эффектов гормональной терапии [35]. Приведенные факты демонстрируют

важную роль баланса между активацией МР и ГР и в регуляции болевой чувствительности, что следует учитывать при анализе влияний на нее глюкокортикоидных гормонов.

Цель обзора заключается в анализе данных литературы об эффектах глюкокортикоидных гормонов на болевую чувствительность, выявленных в экспериментальных моделях на животных, и механизмах, обеспечивающих реализацию этих эффектов, при фокусировании при этом внимания на роли баланса активированных МР и ГР в регуляции болевой чувствительности.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ

В данном разделе рассматриваются общие механизмы действия глюкокортикоидных гормонов, которые вовлекаются, в том числе, и в реализацию их анальгетического и противовоспалительного влияния.

ГР и МР, через которые опосредуется действие глюкокортикоидных гормонов, относятся к семейству стероидных ядерных рецепторов, кодируются соответствующими генами NR3C1 [26, 95] и NR3C2 [92] и функционируют как активируемые лигандом транскрипционные факторы [52]. В отсутствие гормона оба типа рецепторов находятся в цитоплазме и, как все члены этого семейства, образуют комплекс с белками теплового шока hsp90 и hsp70, hsp90-связывающим белком p23 и hsp70/hsp90-организующим белком Hop [5, 65, 66]. Кроме того, в состав этого мультибелкового комплекса входят иммунофилины FKBP51, циклофилин Сур40 и серин/треониновая протеинфосфатаза 5 (PP5) [9]. Белки-шапероны, входящие в мультибелковый комплекс, поддерживают конформацию рецептора, обеспечивающую его наиболее эффективное взаимодействие с лигандом. После связывания с гормоном комплекс реорганизуется (FKBP51 заменяется на FKBP52), при этом происходит конформационное изменение ГР, которое способствует воздействию сигналов, инициирующих транслокацию ГР в ядро [69]. Первоначально считалось, что после связывания с лигандом ГР диссоциирует от цитоплазматического комплекса шаперонов и транслоцируется в ядро клетки [9], где влияет на экспрессию генов регуляторных белков, увеличивая ее (трансактивация) или уменьшая (транспрессия) [10, 52, 81]. Затем было показано, что комплекс шаперонов необходим не только для связывания рецептора с гормоном, но и для ядерной транслокации мономера “гормон–рецептор” [14]. Взаимодействуя с импортином β и нуклеопорином p62 (Nup62), комплекс шаперонов облегчает прохождение рецептора через ядерную пору [87].

В ядре МР и ГР присутствуют в виде димера, в образовании которого могут участвовать как оба типа рецепторов (гетеродимер), так и рецепторы только одного типа (гомодимер). Гомо- или гете-

родимеры связываются с определённой последовательностью ДНК — элементами глюкокортикоидного ответа (glucocorticoid response elements (GRE)), что приводит к активации или ингибированию транскрипции генов регуляторных белков, ответственных за противо- или провоспалительные эффекты [3, 88]. Так, например, одним из наиболее важных продуктов трансактивации генов, индуцируемых глюкокортикоидными гормонами, является липокортин-1. Липокортин-1 участвует в ингибировании фосфолипазы А₂, под действием которой происходит высвобождение арахидоновой кислоты, уровень которой увеличивается при нейропатической боли [80]. Из арахидоновой кислоты образуется простагландин Е₂, который, наряду с другими медиаторами воспаления, высвобождается в области повреждения и способствует сенситизации А-дельта и С ноцицепторов (повышению их чувствительности к механическим и термическим стимулам). В свою очередь, сенситизация ноцицепторов ведет к развитию гипералгезии и аллодинии, вызванной воспалением [44, 68, 89]. Таким образом, ингибирование синтеза простагландина Е₂ приводит к ингибированию воспаления и таким путем способствует уменьшению хронической боли, вызванной воспалением.

Еще один путь, посредством которого глюкокортикоидные гормоны оказывают противовоспалительное действие реализуется за счет взаимодействия мономеров “гормон—рецептор” с провоспалительными транскрипционными факторами [17], такими как активирующий белок-1 (AP-1) и ядерный фактор каппа В (NFκB), что приводит к ингибированию связывания этих транскрипционных факторов с ДНК, а следовательно, подавлению транскрипции и подавлению синтеза воспалительных белков, включающих интерлейкины (IL)-1β, IL-2, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли альфа (TNF-α), интерферон γ (IFNγ). Действие этих провоспалительных факторов приводит к локальной вазодилатации, повышению проницаемости сосудов, экстравазации плазменных (и гуморальных) белков и миграции лейкоцитов в пораженные ткани. Ингибируя синтез продуктов воспаления путем подавления транскрипции соответствующих генов, глюкокортикоидные гормоны противодействуют этим процессам и уменьшают боль, вызванную воспалением. Так, активация ГР путем интратекального введения дексаметазона ингибирует р38 MAP (митоген-активируемую протеинкиназу) что, в свою очередь, уменьшает экспрессию NF-κB и высвобождение IL-6 и TNF-α и приводит к ослаблению нейропатической боли, индуцированной повреждением периферического нерва [76, 101].

Наряду с “медленными” геномными механизмами, реализующимися в течение длительного времени (чаще часы, дни) глюкокортикоидные гормоны могут оказывать “быстрые” негеномные эффекты (миллисекунды—минуты), не зависящие

от экспрессии генов [20, 61]. Один из негеномных механизмов действия глюкокортикоидных гормонов может опосредоваться рецепторами, локализованными в мембране клетки, мембранно-связанными рецепторами, сопряженными с G-белками (GPCR). Данные, подтверждающие существование этого механизма, были получены при интрацеребровентрикулярном введении кортикостерона, вызывающем в течение 30 минут подавление долговременной потенциации нейронов CA1 гиппокампа [102]. Показано, что введение кортикостерона увеличивает продукцию ГТФ-связанного G-белка и циклического АМФ, активирует фосфолипазу C3 (PLC-3), а также индуцирует продукцию инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3), тогда как ингибирование активности G-белка, IP3-рецепторов, протеинкиназы C (PKC), наоборот, предотвращает действие кортикостерона [102]. Имеются доказательства того, что анальгетическое действие глюкокортикоидных гормонов может опосредоваться мембранно-связанными ГР в ноцицептивных нейронах ганглия дорсальных корешков спинного мозга [47, 77]. Повышение концентрации дексаметазона приводило к “насыщению” [35S]GTPγS-связывания, что свидетельствует в пользу связывания ГР с G-белком [77].

Следует отметить, что ГР и МР являются уникальными среди рецепторов стероидных гормонов по сложности их взаимодействия и многообразию механизмов, в которые они вовлекаются. Как факторы транскрипции МР и ГР конкурируют между собой за связывание с лигандами, ДНК элементами и транскрипционными факторами, при этом они могут оказывать влияние на транскрипцию друг друга и опосредовать быстрое негеномное действие гормонов через мембранные механизмы [18]. Таким образом, активация тех или иных молекулярных механизмов, обеспечивающих, в конечном счете, адаптацию организма, может определяться балансом активированных МР и ГР.

Мы предположили, в том числе и на основании наших данных о роли баланса и дисбаланса между активированными МР и ГР в обеспечении гастропротективного и, соответственно, проульцерогенного действия глюкокортикоидных гормонов [12], что баланс активированных МР и ГР имеет важное значение и для регуляции болевой чувствительности. Результаты анализа литературы, представленные в следующем разделе, подтверждают это предположение.

УЧАСТИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ И МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ БОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Локализация ГР и МР в периферических (сенсорных) и/или ноцицептивных нейронах спинного мозга [77, 78, 82] свидетельствует о том, что ГР и МР рецепторы могут играть важную роль в

контроле болевой информации. Показано, что МР присутствуют, преимущественно, в периферических ноцицептивных нейронах [77], тогда как ГР обнаружены не только в периферических, но и спинальных ноцицептивных нейронах как у животных, так и у человека [77, 82]. ГР и МР выявляются также в небольшом количестве в спинальной микроглии и астроцитах [77, 82].

Большинство данных, полученных в экспериментах на животных, свидетельствует о том, что активация ГР их агонистами, такими как дексаметазон, метилпреднизолон, бетаметазон, вызывает анальгетический эффект. Так, введение метилпреднизолона или бетаметазона приводит к уменьшению нейропатической боли, вызванной повреждением периферического нерва и проявляющейся в виде аллодинии или гипералгезии при действии механических и термических болевых стимулов [84, 93]. Подобным образом, введение дексаметазона уменьшает болевую реакцию, вызванную инъекцией формалина в лапу (вздрагивание, сгибание инъекционной лапы) во второй фазе ответа, связанной с воспалением [54, 77].

Следует подчеркнуть, что именно в отношении болевой чувствительности наиболее ярко проявляются “быстрые” негеномные эффекты глюкокортикоидных гормонов, что находится в соответствии с сигнальной функцией болевого стимула. Так, через 15 мин после подкожного введения дексаметазона (2, 4, 10, 20 мкг) дозозависимым образом уменьшается механическая гипералгезия, вызванная введением в лапу адьюванта Фрейнда, что сопровождается уменьшением активности ноцицептивных нейронов, астроцитов и микроглии в спинном мозге [47]. Быстрое действие дексаметазона реализуется через активацию связанного с IL-6 трансигнального пути, включающего JAK2 и STAT3. Одновременное введение дексаметазона и антител к IL-6R α вызывает субаддитивный анальгетический эффект, свидетельствующий о взаимодействии IL-6R α и ГР, что подтверждается колокализацией IL-6R α и ГР в нейронах спинного мозга и ганглии дорсальных корешков спинного мозга [47].

Несмотря на то, что большинство данных подтверждает анальгетическое действие агонистов ГР, в некоторых исследованиях не было обнаружено их влияния на болевую чувствительность в условиях патологии. Так, введение метилпреднизолона не влияло на болевую реакцию, вызванную воспалением лапы после введения в нее формалина или каррагинана или повреждением периферического нерва [72, 73]. Более того, имеются данные о том, что ГР могут вовлекаться в поддержание нейропатической боли [83]. Об этом свидетельствует уменьшение механической аллодинии и термической гипералгезии после введения антагонистов ГР RU 38486 или дексаметазона 21-мезилата [22, 83]. Было обнаружено также уменьшение нейропатической боли у адреналэктомированных крыс, которая снова увели-

чивалась после введения дексаметазона в течение 6 дней после операции [94]. Однако при этом следует принимать во внимание, что уменьшение нейропатической боли у адреналэктомированных крыс могло быть обусловлено не дефицитом продукции глюкокортикоидных гормонов вследствие адреналэктомии, а увеличением, по механизму отрицательной обратной связи, продукции кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ) и/или адренокортикотропного гормона, которые могут оказывать анальгетическое действие [98, 99].

Одним из наименее исследованных аспектов действия глюкокортикоидных гормонов на болевую чувствительность является их влияние на острую физиологическую боль. Показано, что дексаметазон (1 мг/кг), действие которого уменьшает боль при воспалении, не влияет на болевую чувствительность в нормальных условиях (в отсутствие патологии) в течение 1 ч после инъекции, даже при введении в больших дозах (20 мг/кг) [77]. Одной из причин отсутствия влияния дексаметазона на болевую чувствительность в этих исследованиях может быть только 1 ч продолжительность действия гормона. Такое предположение вытекает из результатов нашей экспериментальной работы. Мы исследовали влияние дексаметазона в дозе 1 мг/кг (внутрибрюшинно) на латентный период болевой реакции в ответ на действие термического стимула (tail flick test) через 1 и 24 ч после введения у одних и тех же животных. Дексаметазон (1 мг/кг) не оказывал влияния на болевую чувствительность через 1 ч после его введения, однако он приводил к ее усилению (вызывал уменьшение латентного периода реакции отдергивания хвоста) через 24 ч, что сопровождалось снижением уровня кортикостерона в плазме крови, свидетельствующем об уменьшении, по механизму отрицательной обратной связи, функциональной активности ГГАКС [13]. Эти данные свидетельствуют о том, что эффект действия экзогенных глюкокортикоидов в нормальных условиях может зависеть от продолжительности их действия и влияния на функциональную активность ГГАКС. В то же время, мы показали, что, в отличие от дексаметазона, кортизол и кортикостерон могут ослаблять соматическую болевую чувствительность в нормальных условиях. Введение кортизола или кортикостерона через 15 мин приводило к повышению порога болевой реакции, вызванной электрораздражением хвоста, то есть к уменьшению болевой чувствительности [98]. Таким образом, несмотря на то, что дексаметазон широко используется для обезболивания, его действие на болевую чувствительность может отличаться от действия естественных глюкокортикоидов.

Данные, демонстрирующие различную функциональную роль МР и ГР в поддержании гомеостаза, стимулировали интерес исследователей к изучению вклада в регуляцию болевой чувствительности не только ГР, но и МР, эффекты и механизмы действия которых на болевую чувстви-

тельность менее изучены по сравнению с ГР [55, 79]. Показано, что, в отличие от ГР, активация МР может усиливать болевую чувствительность [79]. Подкожное введение селективного агониста МР альдостерона через 15 мин не только усугубляло механическую гипералгезию, вызванную воспалением лапы после введения адьюванта Фрейнда, но и приводило к развитию гипералгезии в невоспаленной лапе [46]. В то же время введение антагонистов МР канреноата-К или эплеренона в течение нескольких минут может устранять механическую гипералгезию как в воспаленной, так и невоспаленной лапе [8, 46]. Приведенные факты свидетельствуют о негеномном действии альдостерона на болевую чувствительность, которое, как было выяснено, может опосредоваться мембранно-связанными рецепторами, сопряженными с G-белками [78]. Однако действие эплеренона могло быть и продолжительным: устранение механической гипералгезии, индуцированное воспалением в спинномозговом ганглии, наблюдалось в течение 14 дней после его введения, что указывает на участие и геномных механизмов [8].

Угнетение болевой чувствительности, вызванное введением антагонистов МР позволило сделать предположение о тонической активации МР эндогенным альдостероном, оказывающим ноцицептивное действие. В пользу этого предположения свидетельствует колокализация МР с сигнальными молекулами (TRPV1, CGRP, Nav1.8 и trkA), вовлекающимися в механизмы регуляции болевой чувствительности. Ингибирование продукции эндогенного альдостерона в периферических сенсорных нейронах с помощью специфического ингибитора альдостеронсинтазы предотвращало усиление экспрессии TRPV1, CGRP, Nav1.8 и trkA, вызванной воспалением, и ослабляло болевую реакцию, что сопровождалось увеличением транслокации МР в ядро клетки, свидетельствующем о вовлечении геномных механизмов [55].

Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что МР и ГР могут опосредовать противоположные эффекты на болевую чувствительность: усиление или уменьшение ее соответственно.

Угнетение болевой чувствительности антагонистами МР указывает на то, что сочетанное введение агонистов ГР с антагонистами МР может нивелировать негативное действие активации МР на болевую чувствительность и за счет сдвига баланса в сторону ГР, опосредующих анальгетический эффект, повысить эффективность агонистов ГР. Это предположение получило подтверждение в ряде исследований [22, 27, 100]. Было показано, что сочетанное введение, например, дексаметазона и антагонистов МР эплеренона [27] или спиронолактона [22] усиливает анальгетический эффект дексаметазона и пролонгирует его действие. Так, уменьшение механической и термической аллодинии, индуцированной ло-

кальным воспалением в области ганглия дорсальных корешков, было более длительным (наблюдалось в течение 14 дней) при сочетанном введении дексаметазона и эплеренона по сравнению с введением только дексаметазона (уменьшение аллодинии наблюдалось только в течение 7 дней) [27].

Таким образом, данные литературы не только подтверждают важность баланса активированных МР и ГР в регуляции болевой чувствительности, но и свидетельствуют о том, что сочетание антагонистов МР и селективных агонистов ГР, имеющих минимальное сродство к МР, может иметь терапевтический потенциал при лечении боли.

Следует подчеркнуть, что изучение роли МР и ГР в реализации эффектов глюкокортикоидных гормонов осуществлялось, преимущественно, в экспериментальных моделях с регистрацией соматической болевой чувствительности. В то же время данные литературы свидетельствуют о том, что нейрофизиологические механизмы, лежащие в основе соматической и висцеральной боли, могут отличаться [1] и, следовательно, вклад ГР и МР в регуляцию соматической и висцеральной болевой чувствительности также может быть различным.

Одной из ключевых структур, участвующих в регуляции как соматической, так и висцеральной болевой чувствительности, является амигдала [50, 59]. Имеются экспериментальные данные, указывающие на дифференцированный вклад базолатерального и центрального подразделений амигдалы в регуляцию соматической и висцеральной болевой чувствительности [86], где обнаружено плотное скопление ГР и МР [67]. Амигдала играет двойную роль в регуляции болевой чувствительности: она может вовлекаться в реализацию как про-, так и антиноцицептивных реакций [96]. Один из механизмов, обеспечивающих двойную роль амигдалы в регуляции болевой чувствительности, может быть связан с КРФ. Введение КРФ в амигдалу оказывает как про-, так и антиноцицептивное действие, которое опосредуется КРФ рецепторами 1 и 2 типа (КРФ-Р1 и КРФ-Р2 соответственно) [30, 31]. Показано, что активация КРФ-Р1 в амигдале эндогенным КРФ приводит к усилению как висцеральной, так и соматической болевой чувствительности [29, 33, 59].

Длительное повышение уровня кортикостерона, вызванное имплантацией кортикостерона в амигдалу, индуцирует, с одной стороны, увеличение в амигдале экспрессии КРФ, а с другой — уменьшение экспрессии ГР и МР, что сопровождается усилением болевой чувствительности. При этом, усиление соматической болевой чувствительности наблюдалось только при уменьшении экспрессии ГР, тогда как усиление висцеральной чувствительности наблюдалось при уменьшении экспрессии обоих типов рецепторов, как ГР, так и МР, что указывает на их различную функциональную роль [34, 57]. Недавно установлено, что стресс-вызванная висцеральная гипералгезия так-

же сопровождается снижением экспрессии ГР в центральном ядре амигдалы, которое связывают с вызываемыми стрессом перестройками в локальных эпигенетических механизмах регуляции ГР и КРФ [48].

Специфический вклад ГР и МР в регуляцию соматической и висцеральной боли был исследован как в условиях имплантации в амигдалу соответствующих агонистов данных рецепторов дексаметазона или альдостерона [56], так и в условиях стрессорного воздействия [58]. Имплантация в амигдалу дексаметазона или альдостерона, также как и действие хронического стрессора, приводила к усилению висцеральной болевой чувствительности, при этом альдостерон вызывал усиление висцеральной болевой чувствительности при действии болевых стимулов как низкой, так и высокой интенсивности (колоректальное растяжение), тогда как действие дексаметазона проявлялось только при действии стимулов, имеющих высокую интенсивность. Усиление соматической болевой чувствительности наблюдалось только при имплантации в амигдалу дексаметазона, тогда как альдостерон не влиял на нее. Имеются данные, позволяющие предположить, что, в основе дивергенции эффектов ГР и МР на соматическую и висцеральную болевую чувствительность лежит нисходящая модуляция активности нейронов спинного мозга [91]. Действительно, усиление висцеральной болевой чувствительности, вызванное активацией ГР и МР, сопровождалось увеличением активности ноцицептивных нейронов спинного мозга, однако этого не происходило при имплантации в амигдалу антагониста МР спиронолактона. В то же время имплантация в амигдалу антагониста ГР мефипристонa не влияла на активность нейронов спинного мозга [91].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о различной функциональной роли ГР и МР в регуляции соматической и висцеральной болевой чувствительности: ГР, по-видимому, играют доминирующую роль при действии соматических болевых стимулов высокой интенсивности, тогда как функциональная роль МР связана с регуляцией висцеральной чувствительности при действии стимулов различной интенсивности, включая и болевые стимулы. Различная функциональная роль МР и ГР в передаче информации о биологически значимых, наиболее важных для адаптации, характеристиках болевого стимула, его природе и интенсивности, позволяет организму выбрать наиболее адекватную стратегию поведения, направленную на устранение действия болевого раздражителя и поддержание гомеостаза.

Участие ГР и МР в супраспинальных механизмах ноцицепции, дисрегуляция которых может вносить вклад в патогенез хронических болевых синдромов [49], а также их дифференцированный вклад в контроль соматической и висцеральной болевой чувствительности свидетельствует о том,

что изучение специфики функционирования данных рецепторов при различных патологических состояниях может являться одним из перспективных направлений для дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ганс Селье постулировал “гипотезу маятника”, согласно которой противоположное действие минералокортикоидных и глюкокортикоидных гормонов имеет решающее значение для поддержания гомеостаза [74]. Эта гипотеза получила дальнейшее развитие, прежде всего в работах Де Клоета [7, 24, 41, 67]. Данные о различном сродстве МР и ГР по отношению к одному и тому же глюкокортикоидному гормону, кортикостерону, позволили сформулировать тезис о том, что баланс реакций, в реализацию которых вовлекаются МР и ГР, имеет решающее значение для гомеостаза [7]. Данные о различной функциональной роли ГР и МР в регуляции болевой чувствительности хорошо согласуются с общими представлениями о роли баланса данных рецепторов в поддержании гомеостаза.

Большинство результатов исследований свидетельствует о том, что активация ГР уменьшает болевую чувствительность [47, 54, 77], тогда как активация МР, наоборот, вызывает усиление болевой чувствительности [46, 79], которая может проявляться как в условиях патологии, так и в норме (в отсутствие патологии). Болевая реакция имеет важное сигнальное значение при нарушении гомеостаза. Активация МР, происходящая в отличие от ГР при низкой интенсивности стимула [56], обеспечивает повышенную чувствительность организма к действию раздражителей, что повышает его адаптационные возможности. Данные литературы указывают на то, что ГР могут быть важны для определения порога реакции на действующий стимул [25, 60], тогда как МР вовлекаются в оценку его биологической значимости как стрессорного фактора, активирующего ГГАКС [32, 38].

Совместное введение агонистов ГР и антагонистов МР имеет важное значение для клиники. Несмотря на то, что синтетические глюкокортикоидные гормоны обладают большей селективностью в отношении ГР, они все же могут, хотя и незначительно, связывать и МР [21]. Экспериментальные данные убедительно доказывают, что сочетанное введение агонистов ГР и антагонистов МР может повысить эффективность анальгетического действия синтетических глюкокортикоидных гормонов [22, 27, 100]. Нарушение баланса активированных ГР и МР может вносить вклад в развитие патологических сдвигов в организме. Так, введение антагониста МР смягчает симптомы хронической сердечной недостаточности, хотя при этом возникает опасность нарушений, связанных с памятью и когнитивными

функциями, поскольку антагонисты МР нарушают нормальное взаимодействие МР и ГР в мозге, где концентрация МР особенно высока [19]. Этот пример свидетельствует о важности анализа нарушения баланса между МР и ГР в целостном организме, что несомненно требует дальнейших исследований этой актуальной проблемы.

Таким образом, данные литературы демонстрируют вклад как МР, так и ГК в регуляцию болевой чувствительности и важность их сопряженного действия. Различная функциональная роль МР и ГР в регуляции болевой чувствительности свидетельствует о необходимости учитывать баланс между активированными МР и ГР при рассмотрении эффектов глюкокортикоидных гормонов на болевую чувствительность, как и на другие физиологические функции.

Исследование поддержано грантом НЦМУ (соглашение № 075-15-2020-921 от 13.11.2020) Павловский центр “Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости”.

СОКРАЩЕНИЯ

ГГКС	гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система;
ГР	глюкокортикоидные рецепторы
КРФ	кортикотропин-релизинг фактор
КРФ-Р1	рецепторы кортикотропин-релизинг фактора 1 типа
КРФ-Р2	рецепторы кортикотропин-релизинг фактора 2 типа
МР	минералокортикоидные рецепторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Любашина О.А., Сиваченко И.Б., Бусыгина И.И. Особенности нейрофизиологических механизмов висцеральной и соматической боли // Успехи физиол. наук. 2022. Т. 53. № 2. С. 3–14.
- Belden Z., Deiliulis J.A., Dobre M., Rajagopalan S. The Role of the Mineralocorticoid Receptor in Inflammation: Focus on Kidney and Vasculature // Amer. J. Nephrol. 2017. V. 46. № 4. P. 298–314.
- Bosscher K.D., Haegeman G. Minireview: latest perspectives on antiinflammatory actions of glucocorticoids // Mol. Endocrinol. 2009. V. 23. № 3. С. 281–291.
- Chae J.S., Kim W.J., Choi S.H. Effects of Local Anesthetics With or Without Steroids in High-Volume Transforaminal Epidural Blocks for Lumbar Disc Herniation: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial // J. Korean Med. Sci. 2022. V. 37. № 17. e137.
- Cheung J., Smith D.F. Molecular chaperone interactions with steroid receptors: an update // Mol. Endocrinol. 2000. V. 14. № 7. P. 939–946.
- Chong M.A., Szoke D.J., Berbenetz N.M., Lin C. Dexamethasone as an Adjuvant for Caudal Blockade in Pediatric Surgical Patients: A Systematic Review and Meta-analysis // Anesth. Analg. 2018. V. 127. № 2. P. 520–528.
- Daskalakis N.P., Meijer O.C., de Kloet E.R. Mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor work alone and together in cell-type-specific manner: Implications for resilience prediction and targeted therapy // Neurobiol. Stress. 2022. V. 18. P. 100455.
- Dong F., Xie W., Strong J.A., Zhang J.-M. Mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces pain behaviors in vivo and decreases excitability in small-diameter sensory neurons from local inflamed dorsal root ganglia in vitro // Anesthesiology. 2012. V. 117. № 5. С. 1102–1112.
- Echeverria P.C., Picard D. Molecular chaperones, essential partners of steroid hormone receptors for activity and mobility // Biochim. Biophys. Acta. 2010. V. 1803. № 6. P. 641–649.
- Escoter-Torres L., Caratti G., Mechtidou A. et al. Fighting the Fire: Mechanisms of Inflammatory Gene Regulation by the Glucocorticoid Receptor // Front Immunol. 2019. № 10. P. 1859.
- Filaretov A.A., Bogdanov A.I., Yarushkina N.I. Stress-induced analgesia. The role of hormones produced by the hypophyseal-adrenocortical system // Neurosci. Behav. Physiol. 1996. V. 26. № 6. P. 572–578.
- Filaretova L.P., Sudalina M. Effects of Short-Term and Long-Term Dexamethasone Action on Expression of Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptors in the Gastric Mucosa // FASEB J. V. 33. suppl 1. 2019. 821.3.
- Filaretova L., Podvigina T., Yarushkina N. Physiological and Pharmacological Effects of Glucocorticoids on the Gastrointestinal Tract // Curr. Pharm. Des. 2020. V. 26. № 25 P. 2962–2970.
- Galigiana M.D., Echeverria P.C., Erlejman A.G. et al. Role of molecular chaperones and TPR-domain proteins in the cytoplasmic transport of steroid receptors and their passage through the nuclear pore // Nucleus. 2010. V. 1. № 4. P. 299–308.
- Garg N., Perry L., Deodhar A. Intra-articular and soft tissue injections, a systematic review of relative efficacy of various corticosteroids // Clinical Rheumatology. 2014. V. 33. № 12. P. 1695–1706.
- Gasbjerg K.S., Hägi-Pedersen D., Lunn T.H., Laursen C.C. et al. Effect of dexamethasone as an analgesic adjuvant to multimodal pain treatment after total knee arthroplasty: randomised clinical trial // BMJ. 2022. V. 376. e067325.
- Gerber A.N., Newton R., Sasse S.K. Repression of transcription by the glucocorticoid receptor: A parsimonious model for the genomics era // J. Biol Chem. 2021. V. 296. P. 100687.
- Gomez-Sanchez E., Gomez-Sanchez C.E. The multifaceted mineralocorticoid receptor // Comprehensive Physiology. 2014. V. 4. № 3 P. 965–994.
- Gomez-Sanchez E.P. Brain mineralocorticoid receptors in cognition and cardiovascular homeostasis // Steroids. 2014. V. 91. P. 20–31.
- Groeneweg F.L. Karst H., de Kloet E.R., Joëls M. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors at the neuronal membrane, regulators of nongenomic corticosteroid signalling // Mol. Cell. Endocrinol. 2012. V. 350. № 2. P. 299–309.
- Grossmann C., Scholz T., Rochel M. et al. Transactivation via the human glucocorticoid and mineralocorticoid receptor by therapeutically used steroids in CV-1

- cells: a comparison of their glucocorticoid and mineralocorticoid properties // *Eur. J. Endocrinol.* 2004. V. 151. № 3. P. 397–406.
22. *Gu X.P., Peng L., Yang D. et al.* The respective and interaction effects of spinal GRs and MRs on radicular pain induced by chronic compression of the dorsal root ganglion in the rat // *Brain Res.* 2011. V. 1396. P. 88–95.
 23. *Habib G.S., Saliba W., Nashashibi M.* Local effects of intra-articular corticosteroids // *Clin. Rheumatol.* 2010. V. 29. № 4. P. 347–356.
 24. *Harris A.P., Holmes M.C., de Kloet E.R. et al.* Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor balance in control of HPA axis and behaviour // *Psychoneuroendocrinology.* 2013. V. 38. № 5. P. 648–658.
 25. *Henkin R.I., Daly R.L.* Auditory detection and perception in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: effect of adrenal cortical steroids // *The Journal of Clinical Investigation.* 1968. V. 47. № 6. P. 1269–1280.
 26. *Hollenberg S.M., Weinberger C., Ong E.S. et al.* Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA // *Nature.* 1985. V. 318. № 6047. P. 635–641.
 27. *Ibrahim S.I.A., Xie W., Strong J.A., Tonello R. et al.* Mineralocorticoid Antagonist Improves Glucocorticoid Receptor Signaling and Dexamethasone Analgesia in an Animal Model of Low Back Pain // *Front. Cell Neurosci.* 2018. V. 12. P. 453.
 28. *Ibrahim S., Strong J., Zhang J.-M.* Mineralocorticoid Receptor, A Promising Target for Improving Management of Low Back Pain by Epidural Steroid Injections // *J. Anesth. Perioper. Med.* 2016. V. 3. № 4. P. 177–184.
 29. *Itoga C.A., Roltsch Hellard E.A., Whitaker A.M. et al.* Traumatic Stress Promotes Hyperalgesia via Corticotropin-Releasing Factor-1 Receptor (CRFR1) Signaling in Central Amygdala. // *Neuropsychopharmacology.* 2016. V. 41. № 10. P. 2463–2472.
 30. *Ji G., Fu Y., Adwanikar H., Neugebauer V.* Non-pain-related CRF1 activation in the amygdala facilitates synaptic transmission and pain responses // *Mol. Pain.* 2013. V. 9. P. 2.
 31. *Ji G., Neugebauer V.* Pro- and Anti-Nociceptive Effects of Corticotropin-Releasing Factor (CRF) in Central Amygdala Neurons Are Mediated Through Different Receptors // *J. Neurophysiol.* 2008. V. 99. № 3. P. 1201–1212.
 32. *Joëls M.* Corticosteroids and the brain // *J. Endocrinol.* 2018. V. 238. № 3. P. R121–R130.
 33. *Johnson C., Tran L., Greenwood-Van Meerveld B.* Knockdown of corticotropin-releasing factor in the central amygdala reverses persistent viscerosomatic hyperalgesia // *Transl. Psychiatry.* 2015. V. 5. № 3. P. e517.
 34. *Johnson A.C., Greenwood-Van Meerveld B.* Knockdown of steroid receptors in the central nucleus of the amygdala induces heightened pain behaviors in the rat // *Neuropharmacology.* 2015. V. 93. P. 116–123.
 35. *Judd L.L., Schettler P.J., Brown E.S. et al.* Adverse consequences of glucocorticoid medication: psychological, cognitive, and behavioral effects // *Am. J. Psychiatry.* 2014. V. 171. № 10. P. 1045–1051.
 36. *Katz J.N., Zimmerman Z.E., Mass H. et al.* Diagnosis and Management of Lumbar Spinal Stenosis: A Review // *JAMA.* 2022. V. 327. № 17. P. 1688–1699.
 37. *Khatri K., Sidhu G., Jindal S. et al.* Low-dose Perioperative Dexamethasone Improves 24-hour Post-Operative Pain after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction // *Malays. Orthop. J.* 2022. V.16. № 1. P. 76–83.
 38. *Kloet E.R., Meijer O.C., de Nicola A.F. et al.* Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation // *Front. Neuroendocrinol.* 2018. V. 49. P. 124–145.
 39. *Kloet E.R., de Kloet S.F., de Kloet C.S., de Kloet A.D.* Top-down and bottom-up control of stress-coping // *J. Neuroendocrinol.* 2019. V. 31. 3. P. e12675.
 40. *Kloet E.R., Vreugdenhil E., Oitzl M.S., Joëls M.* Brain Corticosteroid Receptor Balance in Health and Disease // *Endocr. Rev.* 1998. V. 19. № 3. P. 269–301.
 41. *Kloet E.R.* From receptor balance to rational glucocorticoid therapy // *Endocrinology.* 2014. V. 155. № 8. P. 2754–2769.
 42. *Kormi E., Thorén H., Snäll J., Törnwall J.* The Effect of Dexamethasone on Pain Severity After Zygomatic Complex Fractures // *J. Craniofac. Surg.* 2019. V. 30. № 3. P. 742–745.
 43. *Kotani N., Kushikata T., Hashimoto H. et al.* Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 343. № 21. P. 1514–1519.
 44. *Kwon J., Choi Y.I., Jo H.J. et al.* The Role of Prostaglandin E1 as a Pain Mediator through Facilitation of Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide-Gated Channel 2 via the EP2 Receptor in Trigeminal Ganglion Neurons of Mice // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 24. P. 13534.
 45. *Lakemeier S., Lind M., Schultz W., Fuchs-Winkelmann S. et al.* A comparison of intraarticular lumbar facet joint steroid injections and lumbar facet joint radiofrequency denervation in the treatment of low back pain: a randomized, controlled, double-blind trial // *Anesth. Anal.* 2013. V. 117. № 1. P. 228–235.
 46. *Li X., Shaqura M., Mohamed D. et al.* Pro- versus Antinociceptive Nongenomic Effects of Neuronal Mineralocorticoid versus Glucocorticoid Receptors during Rat Hind Paw Inflammation // *Anesthesiology.* 2018. V. 128. № 4. P. 796–809.
 47. *Li X., Wang W., Chen Q. et al.* Antinociceptive effects of IL-6R vs. glucocorticoid receptors during rat hind paw inflammatory pain // *Neurosci. Lett.* 2020. V. 738. P. 135356.
 48. *Louwies T., Orock A., Greenwood-Van Meerveld B.* Stress-induced visceral pain in female rats is associated with epigenetic remodeling in the central nucleus of the amygdala // *Neurobiol. Stress.* 2021. V. 15. P. 100386.
 49. *Lyubashina O.A., Sivachenko I.B., Pantelev S.S.* Supraspinal Mechanisms of Intestinal Hypersensitivity // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2022. V. 42. № 2. P. 389–417.
 50. *Mazzitelli M., Marshall K., Pham A. et al.* Optogenetic Manipulations of Amygdala Neurons Modulate Spinal Nociceptive Processing and Behavior Under Normal Conditions and in an Arthritis Pain Model // *Front. Pharmacol.* 2021. V. 12. P. 668337.
 51. *McEwen B.S., de Kloet E.R., Rostene W.* Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system // *Physiol. Rev.* 1986. V. 66. № 4. P. 1121–1188.
 52. *Meijer O.C., Buurstede J.C., Schaaf M.J.M.* Corticosteroid Receptors in the Brain: Transcriptional Mecha-

- nisms for Specificity and Context-Dependent Effects // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2019. V. 39. № 4. P. 539–549.
53. Meng H., Fei Q., Wang B., Yang Y. et al. Epidural injections with or without steroids in managing chronic low back pain secondary to lumbar spinal stenosis: A meta-analysis of 13 randomized controlled trials // *Drug Des. Devel. Ther.* 2015. V. 9. P. 4657–4667.
 54. Min S.H., Soh J.-S., Park J.-Y. et al. Epidural dexamethasone decreased inflammatory hyperalgesia and spinal cPLA₂ expression in a rat formalin test // *Yonsei Med. J.* 2014. V. 55. № 6. P. 1631–1639.
 55. Mohamed D.M., Shaqura M., Li X., Shakibaei M. et al. Aldosterone Synthase in Peripheral Sensory Neurons Contributes to Mechanical Hypersensitivity during Local Inflammation in Rats // *Anesthesiology.* 2020. V. 132. № 4. P. 867–880.
 56. Myers B., Greenwood-Van Meerveld B. Divergent effects of amygdala glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in the regulation of visceral and somatic pain // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010. V. 298. № 2. P. G295–G303.
 57. Myers B., Greenwood-Van Meerveld B. Elevated corticosterone in the amygdala leads to persistent increases in anxiety-like behavior and pain sensitivity // *Behav. Brain Res.* 2010. V. 214. № 2. P. 465–469.
 58. Myers B., Greenwood-Van Meerveld B. Differential involvement of amygdala corticosteroid receptors in visceral hyperalgesia following acute or repeated stress // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012. V. 302. № 2. P. G260–266.
 59. Neugebauer V., Mazzitelli M., Cragg B. et al. Amygdala neuropeptides, and chronic pain-related affective behaviors // *Neuropharmacology.* 2020. V. 170. P. 108052.
 60. Obleser J., Kreitewolf J., Vielhauer R. et al. Circadian fluctuations in glucocorticoid level predict perceptual discrimination sensitivity // *iScience.* 2021. V. 24. № 4. P. 102345.
 61. Panettieri R.A., Schaafsma D., Amrani Y. et al. Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View // *Trends Pharmacol. Sci.* 2019. V. 40. № 1. P. 38–49.
 62. Pehora C., Pearson A.M., Kaushal A. et al. Dexamethasone as an adjuvant to peripheral nerve block // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. V. 11. № 11. P. CD011770.
 63. Pennington Z., Swanson M.A., Lubelski D. et al. Comparing the short-term cost-effectiveness of epidural steroid injections and medical management alone for discogenic lumbar radiculopathy // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2020. V. 191. P. 105675.
 64. Polderman J.A.W., Farhang-Razi V., van Dieren S. et al. Adverse side-effects of dexamethasone in surgical patients – an abridged Cochrane systematic review // *Anaesthesia.* 2019. V. 74. № 7. C. 929–939.
 65. Pratt W.B., Toft D.O. Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones // *Endocrine Rev.* 1997. V. 18. № 3. P. 306–360.
 66. Prodromou C., Bjorklund D.M. Advances towards Understanding the Mechanism of Action of the Hsp90 Complex // *Biomolecules.* 2022. V. 12. № 5. P. 600.
 67. Reul J.M., de Kloet E.R. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation // *Endocrinology.* 1985. V. 117. № 6. P. 2505–2511.
 68. Ricciotti E., Fitzgerald G.A. Prostaglandins and inflammation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. V. 31. № 5. P. 986–1000.
 69. Riggs D.L., Roberts P.J., Chirillo S.C. et al. The Hsp90-binding peptidylprolyl isomerase FKBP52 potentiates glucocorticoid signaling in vivo // *EMBO J.* 2003. V. 22. № 5. P. 1158–1167.
 70. Rijsdijk M., van Wijck A.J., Meulenhoff P.C. et al. No beneficial effect of intrathecal methylprednisolone acetate in postherpetic neuralgia patients // *Eur. J. Pain (London, England).* 2013. V. 17. № 5. P. 714–723.
 71. Rijsdijk M., van Wijck A.J.M., Kalkman C.J., Yaksh T.L. The effects of glucocorticoids on neuropathic pain: a review with emphasis on intrathecal methylprednisolone acetate delivery // *Anesth. Analg.* 2014. V. 118. № 5. P. 1097–1120.
 72. Rijsdijk M., Svensson C.I., van Wijck A.J. et al. Analgesic properties of intrathecal glucocorticoids in three well established preclinical pain models // *Scand. J. Pain.* 2016. V. 10. P. 90–102.
 73. Rijsdijk M., Agalave N.M., van Wijck A.J.M., Kalkman C.J. Effect of intrathecal glucocorticoids on the central glucocorticoid receptor in a rat nerve ligation model // *Scand. J. Pain.* 2017. V. 16. P. 1–9.
 74. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936 // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1998. V. 10. № 2. P. 230–231.
 75. Shamliyan T.A., Staal J.B., Goldmann D., Sands-Lincoln M. Epidural steroid injections for radicular lumbosacral pain: a systematic review // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2014. V. 25. № 2. P. 471–489.
 76. Shao J., Xu R., Li M. et al. Glucocorticoid receptor inhibit the activity of NF-κB through p38 signaling pathway in spinal cord in the spared nerve injury rats // *Life Sci.* 2018. V. 208. C. 268–275.
 77. Shaqura M., Li X., Al-Khrasani M. et al. Membrane-bound glucocorticoid receptors on distinct nociceptive neurons as potential targets for pain control through rapid non-genomic effects // *Neuropharmacology.* 2016. V. 111. P. 1–13.
 78. Shaqura M., Li X., Al-Madol M.A., Tafelski S. et al. Acute mechanical sensitization of peripheral nociceptors by aldosterone through non-genomic activation of membrane bound mineralocorticoid receptors in naive rats // *Neuropharmacology.* 2016. V. 107. P. 251–261.
 79. Shaqura M., Li L., Mohamed D.M. et al. Neuronal aldosterone elicits a distinct genomic response in pain signaling molecules contributing to inflammatory pain // *J. Neuroinflammation.* 2020. V. 17. № 1. P. 183.
 80. Sung B., Wang S., Zhou B. et al. Altered spinal arachidonic acid turnover after peripheral nerve injury regulates regional glutamate concentration and neuropathic pain behaviors in rats // *Pain.* 2007. V. 131. № 1–2. P. 121–131.
 81. Syed A.P., Greulich F., Ansari S.A., Uhlenhaut N.H. Anti-inflammatory glucocorticoid action: genomic insights and emerging concepts // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2020. V. 53. P. 35–44.
 82. Tafelski S., Mohamed D., Shaqura M. et al. Identification of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors on peripheral nociceptors: Translation of experimental findings from animal to human biology // *Brain Res.* 2019. V. 1712. P. 180–187.
 83. Takasaki I., Kurihara T., Saegusa H., Zong S., Tanabe T. Effects of glucocorticoid receptor antagonists on allodynia and hyperalgesia in mouse model of neuropathic pain. // *Eur. J. Pharmacol.* 2005. V. 524. № 1–3. P. 80–83.

84. *Takeda K., Sawamura S., Sekiyama H., Tamai H., Hanaoka K.* Effect of methylprednisolone on neuropathic pain and spinal glial activation in rats // *Anesthesiology*. 2004. V. 100. № 5. P. 1249–1257.
85. *Tan ES.J., Tan Y.R., Liu C.W.Y.* Efficacy of perineural dexamethasone in prolonging duration of analgesia with peripheral nerve blocks compared to intravenous dexamethasone: A systematic review and meta-analysis // *Korean J. Anesthesiol.* 2021. V. 75. № 3. P. 255–265.
86. *Tanimoto S., Nakagawa T., Yamauchi Y. et al.* Differential contributions of the basolateral and central nuclei of the amygdala in the negative affective component of chemical somatic and visceral pains in rats // *Eur. J. Neurosci.* 2003. V. 18. № 8. P. 2343–2350.
87. *Timmermans S., Souffriau J., Libert C.* A General Introduction to Glucocorticoid Biology // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. P. 1545.
88. *Timmermans S., Vandewalle J., Libert C.* Dimerization of the Glucocorticoid Receptor and Its Importance in (Patho)physiology: A Primer // *Cells*. 2022. V. 11. № 4. P. 683.
89. *Vanegas H., Schaible H. G.* Prostaglandins and cyclooxygenases in the spinal cord // *Prog. Neurobiol.* 2001. V. 64. № 4. P. 327–363.
90. *Vassiliou A.G., Athanasiou N., Vassiliadi D.A. et al.* Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor expression in critical illness: A narrative review // *World J. Crit. Care Med.* 2021. V. 10. № 4. P. 102–111.
91. *Venkova K., Foreman R.D., Greenwood-Van Meerveld B.* Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the amygdala regulate distinct responses to colorectal distension // *Neuropharmacology*. 2009. V. 56. № 2. P. 514–521.
92. *Viengchareun S., Menuet D.L., Martinerie L. et al.* The mineralocorticoid receptor: insights into its molecular and (patho)physiological biology // *Nucl. Recept. Signal*. 2007. V. 5. e012.
93. *Wang Q.S., Jiang Y.H., Wang T.D. et al.* Effects of beta-methasone on neuropathic pain in a rat spare nerve injury model // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2013. V. 40. № 1. P. 22–27.
94. *Wang S.* Expression of Central Glucocorticoid Receptors after Peripheral Nerve Injury Contributes to Neuropathic Pain Behaviors in Rats // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. № 39. P. 8595–8605.
95. *Weinberger C., Hollenberg S.M., Ong E.S. et al.* Identification of human glucocorticoid receptor complementary DNA clones by epitope selection // *Science*. 1985. V. 228. № 4700. P. 740–742.
96. *Wilson T.D., Valdivia S., Khan A. et al.* Dual and Opposing Functions of the Central Amygdala in the Modulation of Pain // *Cell Reports*. 2019. V. 29. № 2. P. 332–346.e5.
97. *Xing L.Z., Li L., Zhang L.J.* Can intravenous steroid administration reduce postoperative pain scores following total knee arthroplasty?: A meta-analysis // *Medicine (United States)*. 2017. V. 96. № 24. P. e7134.
98. *Yarushkina N.I.* The role of hypothalamo-hypophyseal-adrenocortical system hormones in controlling pain sensitivity // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2008. V. 38. № 8. P. 759–766.
99. *Yarushkina N.I., Filaretova L.P.* The peripheral corticotropin-releasing factor (CRF)-induced analgesic effect on somatic pain sensitivity in conscious rats: involving CRF, opioid and glucocorticoid receptors // *Inflammopharmacology*. 2018. V. 26. № 2. P. 305–318.
100. *Ye L., Xie W., Strong J.A., Zhang J.-M.* Blocking the mineralocorticoid receptor improves effectiveness of steroid treatment for low back pain in rats // *Anesthesiology*. 2014. V. 121. № 3. P. 632–643.
101. *Zeyen L., Seternes O.M., Mikkola I.* Crosstalk between p38 MAPK and GR Signaling // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 6. P. 3322.
102. *Zhang Y., Sheng H., Qi J., et al.* Glucocorticoid acts on a putative G protein-coupled receptor to rapidly regulate the activity of NMDA receptors in hippocampal neurons // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 302. № 7. P. E747–E758.

Effect of Glucocorticoids on Pain Sensitivity: Involvement of Glucocorticoid and Mineralocorticoid Receptors

N. I. Yarushkina¹, * and L. P. Filaretova¹, **

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

*e-mail: YarushkinaNI@infran.ru

**e-mail: filaretovalp@infran.ru

Abstract—Glucocorticoids are widely used in the clinic as analgesic and anti-inflammatory drugs for treatment of various types of pain. The action of glucocorticoids is mediated by glucocorticoid (GR) and mineralocorticoid receptors (MR). MRs have high affinity for glucocorticoids and are activated at low, basal, hormone concentrations, while GRs have low affinity for glucocorticoids and are activated at high glucocorticoid concentrations. The balance of reactions involving MR and GR is crucial for maintaining homeostasis. Data of literature indicate that GR activation reduces pain sensitivity, while MR activation, on the contrary, causes its increase in both normal and pathological conditions. The aim of the review is to analyze the data of literature on the effects of glucocorticoids on pain sensitivity in experimental animal models, and the mechanisms involved in the implementation of these effects, with focus on the role of the balance of activated MR and GR in the regulation of pain sensitivity.

Keywords: glucocorticoids and mineralocorticoids, glucocorticoid and mineralocorticoid receptors, pain sensitivity, analgesia, genomic and non-genomic mechanisms, rats

УДК 612.822.56

НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ, НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ, МИТОГЕННЫЕ, АНТИОКСИДАНТНЫЕ, АНТИАПОПТОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ВАЗОПРЕССИНА

© 2022 г. С. Г. Белокоскова^а, *, С. Г. Цикунов^а, **^аФедеральное государственное бюджетное научное учреждение “Институт экспериментальной медицины”, Санкт-Петербург, 197376 Россия

*e-mail: belokoskova.s@yandex.ru

**e-mail: secikunov@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.04.2022 г.

После доработки 30.05.2022 г.

Принята к публикации 02.06.2022 г.

Вазопрессинергическая система вовлечена в регуляцию многочисленных физиологических функций. Обзор фокусируется на менее изученной роли аргинин-вазопрессина и его рецепторов в регуляции процессов роста, развития и репарации различных тканей и органов. Аргинин-вазопрессин путем активации рецепторов 1а-типа реализует нейротрофические, нейропротективные, антиоксидантные, антиапоптотические эффекты, стимулирует митогенез; посредством активации рецепторов 2-го типа проявляет антиметастатические, анксиолитические, антидепрессивные свойства, стимулирует высвобождение нейротрофических факторов. Агонист рецепторов аргинин-вазопрессина 2-го типа снижает выраженность вызванных ишемией мозга психоневрологических нарушений, а также расстройств эмоций, социального и двигательного поведения при нарушениях нейро-развития.

Ключевые слова: вазопрессин, пролиферация, дифференциация, митогенез, нейрогенез, BDNF, NGF, инсульт, стресс, расстройства аутистического спектра

DOI: 10.31857/S0301179822030055

ВВЕДЕНИЕ

Нейропептид вазопрессин вовлечен в широкий спектр физиологических процессов, включая регуляцию гомеостаза и модуляцию поведения [24, 105]. Вазопрессин состоит из 9 аминокислот. У грызунов и человека в позиции “8” расположен аргинин, тогда как у парнокопытных, в том числе у свиней – лизин. Соответственно, в литературе вазопрессин у грызунов и человека фигурирует под названием аргинин-вазопрессин (АВП). Ген, кодирующий АВП у человека, расположен на 20 хромосоме [92]. Выделяют периферическую и центральную вазопрессинергическую системы. АВП, относящийся к периферической вазопрессинергической системе, синтезируется в крупноклеточных нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса (ПВЯ, СОЯ), откуда пептид транспортируется в заднюю долю

гипофиза [105]. В условиях гиперосмолярности, гипотензии, гиповолемии АВП высвобождается из гипофиза в периферическое кровообращение [24]. Как гормон, АВП проявляет антидиуретические и вазоконстрикторные свойства. АВП, будучи небольшим пептидом, легко фильтруется через клубочки почек и в неметаболизированном виде экскретируется с мочой. В нормальных физиологических условиях, концентрация АВП в плазме крови очень низкая: менее 2 пг/мл, что вызывает определенные трудности для его измерения. В этой связи в качестве маркера уровня секреции АВП используется копептин, который секретируется вместе с АВП в эквиволярных количествах, его содержание легко поддается оценке [75].

Центральная вазопрессинергическая система включает места синтеза и высвобождения АВП в

Сокращения: АВП – аргинин-вазопрессин; АКТГ – адренотропный гормон; АФК – активные формы кислорода; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система; ГКС – глюкокортикоиды; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; КТРГ – кортикотропин рилизинг гормон; ПВЯ – паравентрикулярное ядро гипоталамуса; ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство; РАС – расстройства аутистического спектра; СОЯ – супраоптическое ядро гипоталамуса; V1aR – рецепторы вазопрессина 1а-типа; V1bR – рецепторы 1b-типа; V2R – рецепторы 2 типа; NGF – фактор роста нервов; BDNF – мозговой нейротрофический фактор.

мозге, где нейропептид вызывает центральные эффекты, связанные с его влиянием на возбудимость нейронов и модуляцию синаптической передачи. АВП, относящийся к этой системе, синтезируется в мелкоклеточных нейронах ПВЯ; затем перемещается в портальное капиллярное сплетение гипоталамуса (переднюю долю гипофиза), где вместе с кортикотропин рилизинг гормоном (КТРГ) регулирует высвобождение адренкортикотропного гормона (АКТГ) [64, 105]. Часть аксонов парвоцеллюлярных нейронов, синтезирующих АВП, проецируется в другие области головного и спинного мозга. Имеются также экстрагипоталамические места синтеза АВП, включая ядро ложа конечной полоски, медиальную миндалину, голубое пятно, гиппокамп, дорзальную тегментальную область, парабрахиальные ядра, обонятельную луковицу, хориоидальное сплетение [16, 45]. АВП высвобождается из терминалей аксонов, тел и дендритов нейросекреторных клеток [70], что обеспечивает его местные реакции или реакции на отдалении [70, 75].

АВП проявляет свои эффекты через три подтипа рецепторов, связанных с G-белком, результаты активации которых отличаются путями передачи сигнала: рецепторы 1-го типа (V1R: V1aR, V1bR) и 2-го типа (V2R) [26, 64, 105]. Гены, кодирующие V1aR, V1bR, V2R, у человека локализованы на хромосомах 12q14, 1q32, и Xq28 соответственно [23]. Свойства рецепторов АВП хорошо изучены у грызунов. Связывание нейропептида с соответствующим рецепторным триггером вызывает конформационные изменения в структуре G-рецепторов, что приводит к активации G-белков. V1aR и V1bR активируют Gq-белок, V2R — Gs-белок, затем реализуют свои эффекты через сигнальные пути вторичных мессенджеров [109]. V1R передают сигнал путем активации фосфолипазы C, что вызывает повышение уровня внутриклеточного кальция и активности протеинкиназы C [84]. V2R передают сигнал через аденилатциклазу [109]. Аденилатциклаза индуцирует образование циклического аденозинмонофосфата, который вступает во взаимодействие с протеинкиназой A и ионными каналами, связанными с циклическими нуклеотидами.

Рецепторы АВП у грызунов представлены в головном мозге и на периферии. В мозге преобладают V1aR [57, 64]. У крыс матричная РНК (мРНК) V1aR выявлена в ядрах гипоталамуса (ПВЯ, супрахиазматических, вентромедиальных, дуговых), коре, обонятельной луковице, лимбических структурах (в латеральной перегородке, гиппокампе, миндалине, добавочном ядре), ядрах таламуса, черной субстанции, в верхних колеччатых телах, вентральной покрывке, голубом пятне, ядрах дорзального шва, солитарного тракта и оливы, в ретикулярной формации, спинальных ядрах тройничного нерва, мозжечке, area postrema, кор-

тневом органе, спинном мозге, хориоидальном сплетении, сосудах обонятельной луковицы и интерпедункулярного ядра, интра- и экстрапаренхиматозных сосудах мозга [47, 85, 86, 111]. В культуре клеток коры крыс показана экспрессия мРНК V1aR в нейронах, астроцитах, олигодендроцитах и микроглии [118].

V1bR в большом количестве присутствуют в передней доле гипофиза, в меньшем количестве — в ядрах гипоталамуса (ПВЯ, СОЯ, супрахиазматических, дорзомедиальных), коре, обонятельной луковице, лимбических структурах (латеральной перегородке, гиппокампе, миндалине), мозжечке, хвостатом ядре, зрительном бугре, черной субстанции, моторных ядрах блуждающего нерва, красных ядрах, в циркумвентрикулярных органах [42, 52, 69, 114, 120]. У новорожденных крыс мРНК V2R обнаружена в переднем мозге, обонятельной луковице, гиппокампе, мозжечке, в улитке среднего уха, в эпителиальных и эндотелиальных клетках хориоидального сплетения [39, 47, 59, 78]; у взрослых крыс — в гиппокампе и мозжечке [54, 59, 84, 115].

На периферии V1aR обнаружены в гладкомышечных клетках сосудов, коре надпочечников, печени, жировой и костной ткани; V1bR — в коре надпочечников, поджелудочной железе, жировой ткани, почках, сердце, легких, молочных железах; V2R — на базальной мембране собирательных трубок почек, в клетках альвеолярного эпителия, коре надпочечников, костной ткани [57, 64, 75].

УЧАСТИЕ АВП В РАЗВИТИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Нейротрофические свойства АВП

АВП и его рецепторы экспрессируются в мозге у крыс в раннем пренатальном и постнатальном периоде [24]. Пептид выявляется в мозге у мышей с 14–16 дня гестации. У крыс мРНК V1aR и V2R обнаруживается в конечном мозге с 12–20 дня гестации, в гипоталамусе человека — на 11 неделе [24, 39, 50]. У крыс линии Браттлборо с наследственным дефицитом АВП выявляются региональные нарушения развития мозга в виде снижения объема коры головного мозга, мозжечка и продолговатого мозга [28, 29]. Введение таким животным АВП в пренатальном периоде частично предотвращает формирование морфологических нарушений. Экспрессия АВП и его рецепторов в мозге в раннем пренатальном и постнатальном периоде, связь дефицита АВП с церебральными структурными нарушениями может отражать участие пептида в развитии мозга.

Имеются данные о влиянии АВП на формирование двигательной функции. Известно, что плотность рецепторов АВП в ядрах ствола мозга максимальна в перинатальный период, с возрас-

том снижается [68]. На срезах ствола мозга новорожденных крыс АВП в дозе 0.1–1 мкмоль (мкмоль) повышал активность мотонейронов в ядрах лицевого и подъязычного нервов [18, 87], что отражало влияние нейропептида на их функциональное состояние на ранних этапах формирования двигательной функции.

Показано влияние АВП на морфологию нейронов и дендритов в раннем и позднем онтогенезе. АВП и его метаболиты, АВП(4-8) и АВП(4-9), агонисты V1aR в культуре эмбриональных нейронов, нейронов гиппокампа и коры взрослых крыс ускоряли рост аксонов, увеличивали их длину и диаметр, число ответвлений [31, 33, 38, 108]. Такие эффекты наблюдались после 24–96-часовой экспозиции пептидов в концентрации 0.1–1 мкмоль, были связаны с повышением уровня внутриклеточного кальция. Поскольку продукция АВП в мозге у грызунов наблюдается в раннем пренатальном и постнатальном периоде [24, 39], нейротрофические свойства пептида создают условия для формирования большого количества функциональных связей, что важно в процессах роста, развития мозга и его репарации после повреждений.

У детей с нарушениями нейроразвития и клиническими проявлениями в виде расстройства аутистического спектра (РАС) выявлена ассоциация содержания АВП в плазме крови и наличием морфологических и функциональных аномалий развития мозга [101]. Низкие уровни АВП в крови коррелировали со снижением объема гипоталамуса, увеличением миндалина и гиппокампа, наличием aberrантных нейрональных связей.

РОЛЬ АВП В МИТОГЕНЕЗЕ, ПРОЛИФЕРАЦИИ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ КЛЕТОК

Влияние АВП на пролиферацию клеток периферических тканей

Пролиферация – разрастание тканей путем размножения клеток делением. АВП, проявляя свойства митогена, подготавливает клетку к делению (митозу) [64]. У грызунов АВП проявлял пролиферативные эффекты в культуре клеток эмбриональных фибробластов, у взрослых животных – в клетках почек, печени, надпочечников, кишечника, сердца, скелетных мышц [41, 44, 63, 99, 121]. Такие эффекты наблюдались в присутствии пептида в наномолярных и микромолярных концентрациях, были связаны с повышением уровня внутриклеточного кальция [41, 44]. Эти свойства эндогенного АВП лежат в основе структурных перестроек при повреждениях тканей и органов.

Вазопрессинергическая система вовлечена в формирование миокарда и скелетных мышц у

грызунов. Активация всех типов рецепторов АВП способствует дифференцировке стволовых клеток в кардиомиоциты у крыс [48, 51]. В культуре клеток активация V1aR способствовала дифференцировке миоцитов в скелетные миоциты [80, 97], что было обусловлено участием генетических и эпигенетических механизмов [97, 104].

АВП реализует пролиферативные эффекты при регенерации печеночной ткани и скелетных мышц. У крыс линии Браттлборо, перенесших частичную гепатэктомию, отмечалось снижение потенциала регенерации клеток печени, активация V1aR его повышала [81, 95]. АВП, активируя V1aR, ускорял репаративные процессы в скелетных мышцах после их повреждений у мышей [110].

Вместе с тем, АВП вовлечен не только в физиологический, но и в патологический рост клеток. При гипертензии избыточная пролиферация кардиальных фибробластов вызывает формирование гипертрофии левого желудочка. АВП (0.1–1 мкмоль) ускорял рост фибробластов в миокарде у крыс [118]. Установлено, что этот процесс связан с избыточной активацией V1aR [116].

Показано влияние АВП на опухолевый рост. У крыс линии Браттлборо наблюдалось замедление роста перевиваемой карциномы [61]. Активация V1aR потенцировала опухолевый рост в клетках рака молочной железы человека [60]. Напротив, агонисты V2R в малых дозах (0.1 мкмоль) демонстрировали антиметастатические эффекты в культивируемых клеточных линиях рака человека [20, 103].

Влияние АВП на пролиферацию клеток нервной системы

Астроциты – глиальные клетки головного мозга, влияющие на рост, развитие и активность нейронов, нейрогенез, синаптогенез, трансмиссию нейромедиаторов, миелинизацию и нейропластичность [14, 67]. Астроциты обеспечивают связь между нейронами, капиллярами, клетками эпендимы желудочков головного мозга и центральным каналом спинного мозга; вовлечены в модуляцию церебрального кровотока, регуляцию барьерных функций и метаболизма мозга [40, 67]. Нейрогенез включает пролиферацию клеток-предшественниц, их миграцию и дифференцировку, образование нового функционирующего нейрона [14, 67]. Наиболее активный в период пренатального развития, нейрогенез сохраняется во взрослом мозге, протекает главным образом в субвентрикулярной зоне боковых желудочков и субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа [40]. Установлено, что в этих зонах мозга специализированные астроциты как стволовые клетки на протяжении всей жизни генерируют новые нейроны [72]. В других зонах мозга, в том

числе, в паренхиме мозга, стриатуме и полосатом теле астроциты как латентные стволовые клетки при определенных условиях также могут перепрограммироваться и образовывать новые нейроны [72]. Поскольку астроциты составляют значительную часть всех клеток мозга (10–20% у мышей) [107] и распределены по всей центральной нервной системе, эти клетки имеют значимый нейрогенный потенциал. Астроциты влияют на нейрогенез через стимуляцию экспрессии факторов роста, включая мозговой нейротрофический фактор (brain neurotrophic factor, BDNF) и фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF) [67].

Показано влияние АВП на функциональную активность астроцитов. Агонист V1aR повышал пролиферативную активность астроцитов в культуре клеток гиппокампа и эмбриональных клеток коры у крыс [32, 100, 125].

АВП – МОДУЛЯТОР ВЫСВОБОЖДЕНИЯ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Влияние АВП на пролиферацию и дифференцировку клеток, нейрогенез связывают с индукцией экспрессии в мозге нейротрофических факторов, в том числе NGF и BDNF [64, 75]. NGF обнаруживается в коре, гиппокампе и гипофизе, в меньшем количестве в базальных ганглиях, таламусе, спинном мозге и сетчатке [94]. NGF потенцирует рост нейронов, влияет на их выживание [11, 27].

Внутриклеточный сигнальный белок BDNF вовлечен в рост, развитие, функционирование нервной системы, в процессы репарации [27, 82]. BDNF синтезируется в эндоплазматической сети в виде предшественника (pre-pro-BDNF), затем подвергается расщеплению с образованием незрелой (proBDNF) и зрелой формы нейротрофина (mBDNF) [112]. pro-BDNF с молекулярной массой (а. е. м.) 34 килодальтона, проявляет высокое сродство с рецепторами нейротрофинов p75 (p75NTR), активация которых вызывает апоптоз, ретракцию дендритов и синапсов [112]. mBDNF (а. е. м. ~14 килодальтона), активируя тирозинкиназные рецепторы B (TrkB), проявляет противоположные свойства, поскольку способствует росту аксонов и ветвлению дендритов, выживанию нейронов, потенцирует нейрогенез и синаптическую пластичность [27, 76, 82]. У грызунов *Bdnf* широко экспрессируется в мозге: в гиппокампе, коре, в СОЯ и ПВЯ, стволе, среднем мозге, мамиллярных телах, в спинальных ганглиях [17, 43, 55, 73, 74, 83]; на периферии – в клетках почек, в подчелюстной слюнной железе, в яичниках [43]. BDNF в низких концентрациях свободно циркулирует в крови, при высоких уровнях – депонируется в тромбоцитах [46, 58].

Показано влияние АВП на экспрессию нейротрофических факторов у грызунов. АВП(4-8) при подкожном введении повышал содержание мРНК *Ngf* и *Bdnf* в коре и гиппокампе у крыс молодого возраста [126]. В культуре клеток гиппокампа мышей, подвергнутых окислительному стрессу, АВП(4-9) повышал содержание белка NGF, способствовал выживанию нейронов [10]. В модели болезни Альцгеймера у мышей АВП(4-8) при интраназальном введении в малых дозах повышал содержание NGF в гиппокампе, что коррелировало с улучшением у животных пространственной памяти [124].

РОЛЬ АВП В РЕГУЛЯЦИИ РЕАКЦИЙ НА СТРЕСС

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) играет ключевую роль в регуляции кардиореспираторных, метаболических и терморегуляторных функций, что способствует адаптации организма к стрессу. Активация ГГНС связана с повышением высвобождения КТРГ и АВП [7, 8]. Во время стресса, активация V1bR в передней доле гипофиза повышает продукцию АКТГ, что стимулирует высвобождение глюкокортикостероидов (ГКС) из коры надпочечников [16, 26]. Активация V1aR в коре надпочечников вызывает дополнительное высвобождение ГКС [64]. ГКС активируют глюкокортикоидные рецепторы, расположенные в периферических тканях и в мозге. Повышение содержания ГКС на периферии и мозге по принципу отрицательной обратной связи вызывает уменьшение активности нейронов, продуцирующих КТРГ и АВП, что снижает продукцию АКТГ. При остром стрессе активация V1aR и V1bR носит адаптивный характер. При хроническом стрессе отрицательная обратная связь ослабляется, что связано с низкой чувствительностью рецепторов АВП к высоким уровням ГКС и с десенсбилизацией центральных глюкокортикоидных рецепторов [71, 98].

Установлено, что пролонгированная активация V1aR и V1bR повышает стресс-реактивность и способствует развитию психопатологии [16, 26]. Активация V2R не влияет на стресс-реактивность или ее снижает. Агонист V2R, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин, ДДАВП, при периферическом введении не влиял на показатели стресса, активность лимбических структур мозга и поведение животных [25, 62, 122]; при системном введении ДДАВП повышал тревожность у крыс, однако этот эффект был обусловлен активацией V1aR [34].

При выраженном остром и хроническом стрессе развитие депрессивных и тревожных расстройств связано с дисфункцией ГГНС и гипотрофией гиппокампа вследствие снижения нейрогенеза [21]. Показан вклад активации V1bR в

эти процессы. Блокада V1bR в моделях стресса у мышей вызвала антидепрессивный эффект и повышение нейрогенеза [21].

В родах выраженная реакция плода на стресс коррелирует с повышением содержания АВП в крови и спинномозговой жидкости [11]. Вместе с тем выявлены адаптивные эффекты АВП в мозге в критические периоды развития. В культуре клеток гиппокампа крыс и морских свинок, находящихся в перинатальном периоде, АВП в наномолярных концентрациях активировал ГАМК-ергические интернейроны гиппокампа, что подавляло активность нейронных сетей [106]. Эффект был связан с активацией V1aR. Результатом такого влияния пептида является снижение потребности нейронов гиппокампа в энергии, что особенно важно в условиях недостатка кислорода. Модуляция ГАМК-ергической передачи в гиппокампе при активации V1aR может рассматриваться как эндогенный механизм защиты мозга плода млекопитающих в условиях гипоксии.

Влияние АВП на поведение и нейрогенез, содержание BDNF у крыс в модели посттравматического стрессового расстройства

В модели посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) у крыс, перенесших стресс угрозы жизни от действий хищника, тигрового питона [12, 13], выявлено снижение нейрогенеза, формирование тревожно- и депрессивно-подобного поведения [1]. В мозге выявлялась гиперхромия/сморщивание нейронов гиппокампа, СОЯ и неокортекса; снижение экспрессии белка NeuN в гиппокампе и неокортексе; подавление пролиферации клеток в субвентрикулярной зоне боковых желудочков и гиппокампе. У крыс, получивших после перенесенного витального стресса ДДАВП интраназально в однократной дозе 0.05–0.1 мкг, кумулятивной – 0.45–0.9 мкг, пролиферативная активность нейронов не отличалась от нормы, поврежденных нейронов в СОЯ практически не было, поведенческие нарушения не выявлялись [1]. Таким образом, агонист V2R у крыс, перенесших психическую травму, проявлял антидепрессивные и анксиолитические свойства, позитивно влиял на нейрогенез.

В последующем на этой модели ПТСР было показано, что ДДАВП при курсовом интраназальном введении в однократной дозе 2 нг, кумулятивной – 20 нг повышал содержание BDNF в плазме крови у самок крыс [3]. Полученные данные можно объяснить тем, что ДДАВП вызывает не прямое влияние на содержание BDNF в крови, опосредованное модуляцией системы плазминоген/плазмин. ДДАВП, связываясь с V2R в эндотелии сосудов, вызывает каскад реакций: активацию G-белка, аденилатциклазы, продукцию аденозинмонофосфата и протеинкиназы А. Протеин-

киназа А стимулирует высвобождение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типа, активирующих плазмин, который способствует преобразованию proBDNF в mBDNF [112].

Известно, что АВП при интраназальном введении частично преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), попадает в центральную нервную систему, мозговой, а затем и системный кровоток [22, 30]. BDNF в ограниченном количестве также пересекает ГЭБ [19]. Уровни нейротрофина в крови, спинномозговой жидкости и коре головного мозга у грызунов коррелируют [58, 88, 98]. Учитывая данные литературы и полученные результаты нельзя исключить, что ДДАВП может влиять на обмен BDNF в мозге.

АНТИОКСИДАНТНЫЕ И АНТИАПОПТОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АВП

Продукты окисления кислорода или активные формы кислорода (АФК) важны для обеспечения нормального метаболизма клетки. При низких концентрациях АФК в клетке сохраняется баланс между прооксидантами и антиоксидантами. Система антиоксидантной защиты контролирует внутриклеточную продукцию АФК и свободных радикалов, ингибирует перекисное окисление липидов. В условиях неконтролируемых цепных реакций высокие концентрации АФК вызывают повреждение белков, липидов и ДНК, индуцируют апоптоз и некроз [6].

Показаны антиоксидантные и антиапоптотические эффекты АВП в тканях почек, печени и миокарда. АВП, активируя V1aR, снижал продукцию АФК и маркеров перекисного окисления липидов, предотвращал апоптоз в тканях почек у крыс [53, 102]. ДДАВП уменьшал содержание проапоптотических белков Bad и Bcl-2 в клетках почек у мышей [77]. В культуре клеток гепатоцитов крыс АВП в наномолярных концентрациях увеличивал синтез аденозинтрифосфорной кислоты, снижал апоптоз [93].

В кардиомиоцитах крыс АВП, активируя V1aR, снижал апоптоз, вызванный окислительным стрессом [49]. При ишемическом/реперфузионном повреждении миокарда у крыс и свиней АВП вызывал кардиопротективный, антиоксидантный и антиапоптотический эффекты, связанные со снижением содержания проапоптотического белка BAX, каспазы-3 и перекисного окисления липидов, уменьшением выраженности митохондриальной дисфункции, повышением экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 и аденозинтрифосфорной кислоты [49, 56, 79, 91, 127]. Кардиопротективные эффекты наблюдались при внутривенном введении пептида в малых дозах (0.03 мкг) [79, 91].

Показаны антиоксидантные и антиапоптотические эффекты АВП в мозге. При транзиторной ишемии в гиппокампе у крыс наблюдались признаки окислительного стресса в виде снижения содержания супероксиддисмутазы и повышения уровня малонового диальдегида, что сочеталось с нарушениями пространственной памяти [68]. При введении АВП в ПВЯ повышалось содержание супероксиддисмутазы, снижались уровни малонового диальдегида в гиппокампе, что ассоциировалось с восстановлением у животных мнестической функции.

На линии клеток гипоталамуса показано, что агонист V1aR вызывал инактивацию проапоптотического белка Bad и каспазы-3, снижал содержание цитохрома С [36, 37]. В культуре клеток гиппокампа при активации V1aR и V1bR снижались уровни каспазы-3, что было обусловлено вовлечением сигнальных путей MAPK/ERK и IP3/Akt [16, 35]. Вместе с тем избыточная активация V1aR в условиях ишемии способствует развитию отека мозга, что связано с повышением экспрессии белка аквапорина 4, изменением содержания Na⁺ и K⁺ внутри клетки [65, 123].

Имеются данные, что одной из причин прогрессирующих деменций является преобразование нормального прионного белка в структуру, вызывающую нейротоксичность и нейродегенерацию. ДДАВП, связывая в крови прионный белок человека, предотвращал его конформацию в нейротоксичную форму [15].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АВП В КОРРЕКЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ИШЕМИИ МОЗГА И НАРУШЕНИЙ НЕЙРОРАЗВИТИЯ

Основными патофизиологическими звеньями повреждения мозга вследствие ишемии являются глутаматергическая эксайтотоксичность, окислительный стресс, нарушения микроциркуляции и проницаемости ГЭБ, нейровоспаление, апоптоз и некроз [6]. Учитывая позитивное влияние ДДАВП на нейрогенез, высвобождение BDNF, его антидепрессивные и анксиолитические эффекты [1, 8], оценивали влияние пептида на психоневрологические нарушения у больных с отдаленными последствиями ишемического инсульта. 62 пациентам вводили ДДАВП интраназально в однократной дозе 0.1 мкг в течение 2–8 нед. ДДАВП уменьшал выраженность речевых нарушений у больных с эфферентными моторными, акустико-мнестическими и акустико-гностическими афазиями [9, 113]; снижал тяжесть апато-динамических постинсультных депрессий [4]; был эффективен в коррекции двигательных расстройств [5] и нарушений чувствительности [2]. Эффект однократного курсового применения ДДАВП был стойким. Таким образом, ДДАВП

был эффективен в коррекции последствий перенесенного инсульта.

Показана эффективность ДДАВП в лечении РАС. После интраназального введения нейропептида по 24–32 IU в сутки в течение 1 мес. у детей с РАС улучшилось социальное взаимодействие и коммуникативные способности, уменьшилась тревожность и выраженность стереотипий [90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вазопрессин обладает широким спектром физиологической активности, как гормон он реализует периферические эффекты, как нейротрансмиттер — вовлечен в реализацию центральных функций, в том числе процессов памяти, эмоций, социального поведения, ответа на стресс и боль. В последние годы появляется все больше данных о механизмах действия вазопрессина, что создает основу для разработки инновационных методов терапии нарушенных функций.

Данные исследований *in vivo* и *in vitro* свидетельствуют о том, что аргинин-вазопрессин участвует в росте и развитии периферических тканей и мозга. Установлено участие пептида в пролиферации и дифференцировке различных типов клеток, что способствует формированию тканей и создает условия для их репарации при повреждениях.

Аргинин-вазопрессин посредством V1aR проявляет митогенные свойства в периферических тканях, что способствует их регенерации. Активация V1aR потенцирует рост нейронов и ветвление дендритов, повышает пролиферативную и функциональную активность астроцитов, что оказывает влияние на нейрогенез и нейропластичность. Такие эффекты пептида могут способствовать увеличению числа связей и усложнению citoархитектоники во время развития мозга, при его повреждениях участвовать в компенсаторно-восстановительных перестройках.

Вместе с тем, следует иметь в виду, что Аргинин-вазопрессин вовлечен не только в физиологический, но и патологический рост клеток, причем роль V1aR и V2R в этих процессах различается. Избыточная активация V1aR индуцирует патологическую трансформацию клеток, что способствует формированию гипертрофии миокарда, стимуляции опухолевого роста. Активация V2R вызывает антимагистатические эффекты.

Аргинин-вазопрессин посредством V1aR реализует антиоксидантные, антиапоптотические эффекты, стимулирует экспрессию нейротрофических факторов в периферических тканях и мозге. Аргинин-вазопрессин вовлечен в регуляцию стресс-реактивности. При остром стрессе активация V1aR и V1bR способствует адаптации. В условиях выраженного острого или хронического стрессового воздействия избыточная активация

этих рецепторов вносит вклад в развитие гиперактивации ГГНС, вызывает снижение нейрогенеза и формирование поведенческих нарушений. Напротив, активация V2R в условиях психической травмы у крыс повышает исходно сниженный нейрогенез, вызывает анксиолитические и антидепрессивные эффекты. В клинических исследованиях показано, что агонист V2R, ДДАВП, при курсовом интраназальном введении снижает выраженность психоневрологических нарушений у больных, перенесших ишемический инсульт, способствует редукции клинических проявлений у детей с расстройствами аутистического спектра.

Таким образом, вазопрессинергическая система мозга обеспечивает различные физиологические функции в норме и при патологии. При этом результаты активации различных рецепторов могут различаться вектором регуляторного влияния. Направленная активация или блокада вазопрессинергических рецепторов позволяет индуцировать компенсаторные процессы при патологических состояниях в центральной нервной системе. Дальнейшее изучение молекулярно-клеточных механизмов действия вазопрессина, оценка его влияния на поведение в эксперименте и клинике позволит создать основу для разработки новых методов терапии психоневрологических нарушений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Безнин Г.В., Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г.* Влияние 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина на развитие поведенческих и структурно-функциональных нарушений, вызванных витальным стрессом у крыс // *Мед. академ. журн.* 2016. Т. 16. № 4. С. 14–15.
2. *Белокоскова С.Г., Еналдиева И.А., Цикунов С.Г.* Влияние аналога V2 рецепторов вазопрессина, 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессина, на нарушения чувствительности у больных с инсультами // *Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии.* 2015. Т. 13. № 1. С. 62–68.
3. *Белокоскова С.Г., Крицкая Д.В., Безнин Г.В., Карпенко М.Н., Цикунов С.Г.* 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин увеличивает содержание нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови у крыс в модели посттравматического стрессового расстройства // *Мед. академ. журнал.* 2020. Т. 20. № 4. С. 27–34. <https://doi.org/10.17816/MAJ46393>
4. *Белокоскова С.Г., Степанов И.И., Цикунов С.Г.* Агонист V2-рецепторов вазопрессина редуцирует депрессивные расстройства у постинсультных больных // *Вестник РАМН.* 2012. № 4. С. 40–44.
5. *Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г.* Активация V2 рецепторов вазопрессина индуцирует восстановление двигательной функции у больных с инсультами, с болезнью Паркинсона и паркинсонизмом различного генеза // *Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии.* 2016. Т. 14. № 4. С. 52–60. <https://doi.org/10.17816/RCF14452-60>
6. *Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г.* Антиоксидантная и прооксидантная системы у больных ишемическим инсультом // *Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии.* 2021. Т. 19. № 3. С. 281–290. <https://doi.org/10.17816/RCF193281-290>
7. *Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г.* Вазопрессин в механизмах реализации реакций на стресс и модуляции эмоций // *Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии.* 2018. Т. 16. № 3. С. 5–12. <https://doi.org/10.17816/RCF1635-12>
8. *Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г.* Вазопрессин в регуляции функций мозга. СПб: Арт-экспресс, 2020. 256 с.
9. *Белокоскова С.Г., Цикунов С.Г., Клементьев Б.И.* Нейропептидная индукция компенсаторных процессов при афазиях // *Вестник РАМН.* 2002. № 9. С. 28–32.
10. *Зенина Т.А., Гудашева Т.А., Букреев Ю.С., Середенин С.Б.* Нейропротективный эффект дипептида АВП(4–5)-NH₂ ассоциируется с фактором роста нервов и белком теплового шока // *Бюл. Эксперим. Биологии и медицины.* 2007. Т. 144. № 10. С. 424–426.
11. *Кузник Б.И., Давыдов С.О., Ланда И.В.* Фактор роста нервов (NGF) и его роль в условиях нормы и патологии // *Успехи физиол. наук.* 2019. Т. 50. № 4. С. 64–80. <https://doi.org/10.1134/S0301179819040052>
12. *Цикунов С.Г., Клюева Н.Н., Кусов А.Г. с соавт.* Изменения липидного спектра сыворотки крови и печени вызванные тяжелой психогенной травмой // *Бюл. Эксперим. Биологии и медицины.* 2006. Т. 141. № 5. С. 575–578.
13. *Цикунов С.Г., Пшеничная А.Г., Клюева Н.Н., Виноградова Т.В., Денисенко А.Д.* Витальный стресс вызывает длительные расстройства поведения и обмена липидов у самок крыс // *Обзоры по клин. фармакологии и лекарств. терапии.* 2016. Т. 14. № 4. С. 32–41. <https://doi.org/10.17816/RCF14432-41>
14. *Abbott L.C., Nigussie F.* Adult neurogenesis in the mammalian dentate gyrus // *Anat. Histol Embryol.* 2020. V. 49. № 1. P. 3–16. <https://doi.org/10.1111/ahc.12496>
15. *Admane N., Srivastava A., Jamal S., Kundu B., Grover A.* Protective Effects of a Neurohypophyseal Hormone Analogue on Prion Aggregation, Cellular Internalization, and Toxicity // *ACS Chem Neurosci.* 2020. V. 11. № 16. P. 2422–2430. <https://doi.org/acschemneuro.9b00299>
16. *Aguilera G., Subburaju S., Young S., Chen J.* The parvocellular vasopressinergic system and responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during chronic stress // *Prog. Brain Res.* 2008. № 170. P. 29–39. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00403-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00403-2)
17. *Aid T., Kazantseva A., Piirsoo M., Palm K., Timmusk T.* Mouse and rat BDNF gene structure and expression revisited // *J. Neurosci. Res.* 2007. V. 85. № 3. P. 525–535. <https://doi.org/10.1002/jnr.21139>

18. *Alberi S., Dubois-Dauphin M., Dreifuss J.J., Raggenbass M.* Modulation by divalent cations of the current generated by vasopressin in facial motoneuron // *Brain Res.* 1993. V. 624. № 1–2. P. 326–330.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90097-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90097-7)
19. *Alcalá-Barraza S.R., Lee M.S., Hanson L.R. et al.* Intranasal delivery of neurotrophic factors BDNF, CNTF, EPO, and NT-4 to the CNS // *J. Drug. Target.* 2010. V. 18. № 3. P. 179–190.
<https://doi.org/10.3109/10611860903318134>
20. *Alonso D.F., Ripoll G.V., Garona J., Iannucci N.B., Gomez D.E.* Metastasis: recent discoveries and novel perioperative treatment strategies with particular interest in the hemostatic compound desmopressin // *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2011. V. 12. № 11. P. 1974–1980.
<https://doi.org/10.2174/138920111798377076>
21. *Alonso R., Griebel G., Pavone G. et al.* Blockade of CRF(1) or V(1b) receptors reverses stress-induced suppression of neurogenesis in a mouse model of depression // *Mol. Psychiatry.* 2004. V. 9. № 3. P. 278–286.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001464>
22. *Ang V.T., Jenkins J.S.* Blood-cerebrospinal fluid barrier to arginine-vasopressin, desmopressin and desglycinamide arginine-vasopressin in the dog // *J. Endocrinol.* 1982. V. 93. № 3. P. 319–25.
<https://doi.org/10.1677/joe.0.0930319>
23. *Aspé-Sánchez M., Moreno M., Rivera M.I., Rossi A., Ewer J.* Oxytocin and Vasopressin Receptor Gene Polymorphisms: Role in Social and Psychiatric Traits // *Front. Neurosci.* 2016. № 9. P. 510.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00510>
24. *Aulino E.A., Caldwell H.K.* Subtle sex differences in vasopressin mRNA expression in the embryonic mouse brain // *J. Neuroendocrinol.* 2020. V. 32. № 2. E12835.
<https://doi.org/10.1111/jne.12835>
25. *Balázsfői D., Pintér O., Klausz B. et al.* Restoration of peripheral V2 receptor vasopressin signaling fails to correct behavioral changes in Brattleboro rats // *Psychoneuroendocrinology.* 2015. № 51. P. 11–23.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.09.011>
26. *Beurel E., Nemeroff C.B.* Interaction of stress, corticotropin-releasing factor, arginine vasopressin and behavior // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2014. № 18. P. 67–80.
https://doi.org/10.1007/7854_2014_306
27. *Bibel M., Barde Y.A.* Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system // *Genes Dev.* 2000. V. 14. № 23. P. 2919–2937.
<https://doi.org/10.1101/gad.841400>
28. *Boer G.J.* Vasopressin and brain development: studies using the Brattleboro rat // *Peptides.* 1985. № 6. Suppl 1. P. 49–62.
[https://doi.org/10.1016/0196-9781\(85\)90011-7](https://doi.org/10.1016/0196-9781(85)90011-7)
29. *Boer G.J., Van Rheenen-Verberg C.M.H., Uylings H.B.M.* Impaired brain development of the diabetes insipidus Brattleboro rat // *Brain Res.* 1982. № 3. P. 557–575.
[https://doi.org/10.1016/0165-3806\(82\)90054-2](https://doi.org/10.1016/0165-3806(82)90054-2)
30. *Born J., Lange T., Kern W. et al.* Sniffing neuropeptides: a transnasal approach to the human brain // *Nat Neurosci.* 2002. V. 5. № 6. P. 514–516.
<https://doi.org/10.1038/nn849>
31. *Brinton R.D., Monreal A.W., Fernandez J.G.* Vasopressin-induced neurotrophism in cultured hippocampal neurons via V1 receptor activation // *J. Neurobiol.* 1994. V. 25. № 4. P. 380–394.
<https://doi.org/10.1002/neu.480250404>
32. *Brinton R.D., Yamazaki R., Gonzalez C.M., O'Neill K., Schreiber S.S.* Vasopressin-induction of the immediate early gene, NGFI-A, in cultured hippocampal glial cells // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1998. V. 57. № 1. P. 73–85.
[https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(98\)00069-2](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(98)00069-2)
33. *Brinton R.E., Gruener R.* Vasopressin promotes neurite growth in cultured embryonic neurons // *Synapse.* 1987. V. 1. № 4. P. 329–334
<https://doi.org/10.1002/syn.890010406>
34. *Broadbear J.H., Kabel D., Tracy L., Mak P.* Oxytocinergic regulation of endogenous as well as drug-induced mood // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014. № 119. P. 61–71.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.07.002>
35. *Chen J., Aguilera G.* Vasopressin protects hippocampal neurones in culture against nutrient deprivation or glutamate-induced apoptosis // *J. Neuroendocrinol.* 2010. V. 22. № 10. P. 1072–1081.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2010.02054.x>
36. *Chen J., Liu Y., Soh J.W., Aguilera G.* Antiapoptotic effects of vasopressin in the neuronal cell line H32 involve protein kinase C alpha and beta // *J. Neurochem.* 2009. V. 110. № 4. P. 1310–1320.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06219.x>
37. *Chen J., Volpi S., Aguilera G.* Anti-apoptotic actions of vasopressin in H32 neurons involve MAP kinase transactivation and Bad phosphorylation // *Exp. Neurol.* 2008. V. 211. № 2. P. 529–538.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.02.023>
38. *Chen Q., Patel R., Sales A. et al.* Vasopressin-induced neurotrophism in cultured neurons of the cerebral cortex: dependency on calcium signaling and protein kinase C activity // *Neuroscience.* 2000. V. 101. № 1. P. 19–26.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00323-7](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00323-7)
39. *Chen Q., Schreiber S.S., Brinton R.D.* Vasopressin and oxytocin receptor mRNA expression during rat telencephalon development // *Neuropeptides.* 2000. V. 34. № 3–4. P. 173–180.
<https://doi.org/10.1054/npep.2000.0809>
40. *Chiarelli R.A., Carvalho G.A., Marques B.L. et al.* The Role of Astrocytes in the Neurorepair Process // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. № 9. P. 665795.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.665795>
41. *Chiu T., Wu S.S., Santiskulvong C. et al.* Vasopressin-mediated mitogenic signaling in intestinal epithelial cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2002. V. 282. № 3. P. C434–450.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00240.2001>
42. *Corbani M., Marir R., Trueba M. et al.* Neuroanatomical distribution and function of the vasopressin V1B receptor in the rat brain deciphered using specific fluorescent ligands // *Gen. Comp. Endocrinol.* 2018. № 258. P. 15–32.
<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2017.10.011>

43. *Ernfors P., Wetmore C., Olson L., Persson H.* Identification of cells in rat brain and peripheral tissues expressing mRNA for members of the nerve growth factor family // *Neuron*. 1990. № 5. P. 511–526. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(90\)90090-3](https://doi.org/10.1016/0896-6273(90)90090-3)
44. *Force T., Kyriakis J.M., Avruch J., Bonventre J.V.* Endothelin, vasopressin, and angiotensin III enhance tyrosine phosphorylation by protein kinase C-dependent and -independent pathways in glomerular mesangial cells // *J. Biol. Chem.* 1991. № 266. P. 6650–6656.
45. *Frank E., Landgraf R.* The vasopressin system – From antiuresis to psychopathology // *Eur. J. Pharmacol.* 2008. V. 583. № 2–3. P. 226–242. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.063>
46. *Fujimura H., Altar C.A., Chen R. et al.* Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation // *Thromb Haemost.* 2002. V. 87. № 4. P. 728–734.
47. *Furuta H., Luo L., Ryan A.F., Mori N.* Expression of mRNA encoding vasopressin V1a, vasopressin V2, and ANP-B receptors in the rat cochlea // *Hear Res.* 1998. V. 117. № 1–2. P. 140–148. [https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(98\)00009-4](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(98)00009-4)
48. *Gassanov N., Jankowski M., Danalache B. et al.* Arginine vasopressin-mediated cardiac differentiation: insights into the role of its receptors and nitric oxide signaling // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. № 15. P. 11255–11265. <https://doi.org/10.1074/jbc.M610769200>
49. *Ghorbanzadeh V., Jafarpour A., Pirnia A. et al.* The role of vasopressin V1A and oxytocin OTR receptors in protective effects of arginine vasopressin against H₂O₂-induced oxidative stress in H₉C₂ cells // *Arch. Physiol. Biochem.* 2020. № 1–6. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1729816>
50. *Goudsmit E., Neijmeijer-Leloux A., Swaab DF.* The human hypothalamo-neurohypophyseal system in relation to development, aging and Alzheimer's disease // *Prog. Brain Res.* 1992. V. 93. P. 237–247; discussion 247–8. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)64575-6](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)64575-6)
51. *Gutkowska J., Miszkurka M., Danalache B. et al.* Functional arginine vasopressin system in early heart maturation // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2007. V. 293. № 4. H2262–2270. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01320.2006>
52. *Hernando F., Schoots O., Lolait S.J., Burbach J.P.* Immunohistochemical localization of the vasopressin V1b receptor in the rat brain and pituitary gland: anatomical support for its involvement in the central effects of vasopressin // *Endocrinology.* 2001. V. 142. № 4. P. 1659–1668. <https://doi.org/10.1210/endo.142.4.8067>
53. *Higashiyama M., Ishikawa S., Saito T. et al.* Arginine vasopressin inhibits apoptosis of rat glomerular mesangial cells via V1a receptors // *Life Sci.* 2001. V. 68. № 13. P. 1485–1493. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(01\)00942-0](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(01)00942-0)
54. *Hirasawa A., Nakayama Y., Ishiharada N. et al.* Evidence for the existence of vasopressin V2 receptor mRNA in rat hippocampus // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994. V. 205. № 3. P. 1702–1706. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.2864>
55. *Hofer M., Pagliusi S.R., Hohn A., Leibrock J., Barde Y.A.* Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain // *EMBO J.* 1990. V. 9. № 8. P. 2459–2464.
56. *Jafari A., Baghaei A., Solgi R. et al.* An electrocardiographic, molecular and biochemical approach to explore the cardioprotective effect of vasopressin and milrinone against phosphide toxicity in rats // *Food Chem. Toxicol.* 2015. № 80. P. 182–192. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.02.022>
57. *Juul K.V., Bichet D.G., Nielsen S., Nørgaard J.P.* The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2014. V. 306. № 9. F931–940. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00604.2013>
58. *Karege F., Schwald M., Cisse M.* Postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets // *Neuroscience Letters.* 2002. № 328. P. 261–264. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00529-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00529-3)
59. *Kato Y., Igarashi N., Hirasawa A., Tsujimoto G., Kobayashi M.* Distribution and developmental changes in vasopressin V2 receptor mRNA in rat brain // *Differentiation.* 1995. V. 59. № 3. P. 163–169. <https://doi.org/10.1046/j.1432-0436.1995.5930163.x>
60. *Keegan B.P., Akerman B.L., Péqueux C., North W.G.* Provasopressin expression by breast cancer cells: implications for growth and novel treatment strategies // *Breast Cancer Research and Treatment.* 2006. V. 95. № 3. P. 265–277. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-9024-8>
61. *Khegay I.I., Popova N.A., Ivanova L.N.* Reduced Walker 256 carcinosarcoma growth in vasopressin-deficient Brattleboro rats // *Tumor Biol.* 2010. № 31. P. 569–573. <https://doi.org/10.1007/s13277-010-0070-4>
62. *Kjaer A., Knigge U., Bach F.W., Warberg J.* Permissive, mediating and potentiating effects of vasopressin in the ACTH and beta-endorphin response to histamine and restraint stress // *Neuroendocrinology.* 1993. V. 58. № 5. P. 588–596. <https://doi.org/10.1159/000126595>
63. *Komati H., Naro F., Mebarek S. et al.* Phospholipase D is involved in myogenic differentiation through remodeling of actin cytoskeleton // *Mol. Biol. Cell.* 2005. V. 16. № 3. P. 1232–1244. <https://doi.org/10.1091/mbc.e04-06-0459>
64. *Koshimizu T.A., Nakamura K., Egashira N. et al.* Vasopressin V1a and V1b Receptors: From Molecules to Physiological Systems // *Physiol. Rev.* 2012. V. 92. № 4. P. 1813–1864. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2011>
65. *Krieg S.M., Sonanini S., Plesnila N., Trabold R.* Effect of small molecule vasopressin V1a and V2 receptor antagonists on brain edema formation and secondary brain damage following traumatic brain injury in mice // *J. Neurotrauma.* 2015. V. 32. № 4. P. 221–227. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3274>
66. *Li C.Y., Zhang L., Li J. et al.* Effect of Endogenous Arginine-Vasopressin Arising from the Paraventricular Nucleus on Learning and Memory Functions in Vascular Dementia Model Rats // *Biomed. Res. Int.* 2017.

- № 2017. P. 3214918.
<https://doi.org/10.1155/2017/3214918>
67. *Linnerbauer M., Rothhammer V.* Protective Functions of Reactive Astrocytes Following Central Nervous System Insult // *Front. Immunol.* 2020. № 11. P. 573256.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.573256>
68. *Liu X., Tribollet E., Ogier R., Barberis C., Raggenbass M.* Presence of functional vasopressin receptors in spinal ventral horn neurons of young rats: a morphological and electrophysiological study // *Eur. J. Neurosci.* 2003. V. 17. № 9. P. 1833–1846.
<https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02625.x>
69. *Lolait S.J., O'Carroll A.M., Mahan L.C. et al.* Extrahypothalamic expression of the rat V1b vasopressin receptor gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1995. V. 92. № 15. P. 6783–6787.
<https://doi.org/10.1073/pnas.92.15.6783>
70. *Ludwig M., Apps D., Menzies J., Patel J.C., Rice M.E.* Dendritic Release of Neurotransmitters // *Compr. Physiol.* 2016. V. 7. № 1. P. 235–252.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c160007>
71. *Ma X.M., Lightman S.L., Aguilera G.* Vasopressin and corticotropin-releasing hormone gene responses to novel stress in rats adapted to repeated restraint // *Endocrinology.* 1999. № 140. P. 3623–3632.
<https://doi.org/10.1210/endo.140.8.6943>
72. *Magnusson J.P., Zamboni M., Santopolo G. et al.* Activation of a neural stem cell transcriptional program in parenchymal astrocytes // *Elife.* 2020. № 9. e59733.
<https://doi.org/10.7554/eLife.59733>
73. *Marmigere F., Rage F., Tapia-Arancibia L., Arancibia S.* Expression of mRNAs encoding BDNF and its receptor in adult rat hypothalamus // *Neuroreport.* 1998. № 9. P. 1159–1163.
<https://doi.org/10.1097/00001756-199804200-00037>
74. *Masana Y., Wanaka A., Kato H., Asai T., Tohyama M.* Localization of trkB mRNA in postnatal brain development // *J. Neurosci. Res.* 1993. V. 35. № 5. P. 468–479.
<https://doi.org/10.1002/jnr.490350503>
75. *Mavani G.P., DeVita M.V., Michelis M.F.* A review of the nonpressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin // *Front. Med. (Lausanne).* 2015. № 2. P. 19.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00019>
76. *McAllister A.K., Katz L.C., Lo D.C.* Neurotrophin regulation of cortical dendritic growth requires activity // *Neuron.* 1996. V. 17. № 6. P. 1057–1064.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)80239-1](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80239-1)
77. *Miller R.L., Sandoval P.C., Pisitkun T., Knepper M.A., Hoffert J.D.* Vasopressin inhibits apoptosis in renal collecting duct cells // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2013. V. 304. № 2. F177–188.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00431.2012>
78. *Muramoto K., Hagino-Yamagishi K., Tonosaki K., Kaba H.* Accessory olfactory bulb neurons are required for maintenance but not induction of V2R vomeronasal receptor gene expression *in vitro* // *Neurosci. Lett.* 2011. V. 500. № 1. P. 6–9.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.05.232>
79. *Nazari A., Sadr S.S., Faghihi M. et al.* Vasopressin attenuates ischemia-reperfusion injury via reduction of oxidative stress and inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening in rat hearts // *Eur. J. Pharmacol.* 2015. 760. 96–102.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.04.006>
80. *Nervi C., Benedetti L., Minasi A., Molinaro M., Adamo S.* Arginine-vasopressin induces differentiation of skeletal myogenic cells and up-regulation of myogenin and Myf-5 // *Cell Growth Differ.* 1995. V. 6. № 1. P. 81–89.
81. *Nicou A., Serrière V., Prigent S. et al.* Hypothalamic vasopressin release and hepatocyte Ca²⁺ signaling during liver regeneration: an interplay stimulating liver growth and bile flow // *FASEB J.* 2003. V. 17. № 13. P. 1901–1903.
<https://doi.org/10.1096/fj.03-0082fje>
82. *Numakawa T., Odaka H., Adachi N.* Actions of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Glucocorticoid Stress in Neurogenesis // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 11. pii: E2312.
<https://doi.org/10.3390/ijms18112312>
83. *Numan S., Seroogy K.B.* Expression of trkB and trkC mRNAs by adult midbrain dopamine neurons: a double-label in situ hybridization study // *J. Comp. Neurol.* 1999. № 403. P. 295–308.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19990118\)403:3<295::aid-cne2>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19990118)403:3<295::aid-cne2>3.0.co;2-1)
84. *Omura T., Nabekura J., Akaike N.* Intracellular pathways of V(1) and V(2) receptors activated by arginine vasopressin in rat hippocampal neurons // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. № 46. P. 32762–32770.
<https://doi.org/10.1074/jbc.274.46.32762>
85. *Ostrowski N.L., Lolait S.J., Bradley D.J. et al.* Distribution of V1a and V2 vasopressin receptor messenger ribonucleic acids in rat liver, kidney, pituitary and brain // *Endocrinology.* 1992. V. 131. № 1. P. 533–535.
<https://doi.org/10.1210/endo.131.1.1535312>
86. *Ostrowski N.L., Lolait S.J., Young W.S. 3rd.* Cellular localization of vasopressin V1a receptor messenger ribonucleic acid in adult male rat brain, pineal, and brain vasculature // *Endocrinology.* 1994. V. 135. № 4. P. 1511–1528.
<https://doi.org/10.1210/endo.135.4.7925112>
87. *Palouzier-Paulignan B., Dubois-Dauphin M., Tribollet E., Dreifuss J.J., Raggenbass M.* Action of vasopressin on hypoglossal motoneurons of the rat: presynaptic and postsynaptic effects // *Brain Res.* 1994. V. 650. № 1. P. 117–126.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90213-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90213-5)
88. *Pan W., Banks W.A., Fasold M.B., Bluth J., Kastin A.J.* Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier // *Neuropharmacology* 1998. V. 37. № 12. P. 1553–1156.
[https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(98\)00141-5](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00141-5)
89. *Panatier A.* Glial cells: indispensable partners of hypothalamic magnocellular neurons // *J. Neuroendocrinol.* 2009. V. 21. № 7. P. 665–672.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2009.01884.x>
90. *Parker K.J., Oztan O., Libove R.A. et al.* A randomized placebo-controlled pilot trial shows that intranasal vasopressin improves social deficits in children with autism //

- Sci. Transl. Med. 2019. V. 11. № 491. pii: eaau7356.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau7356>
91. *Pelletier J.S., LaBossiere J., Dicken B. et al.* Low-dose vasopressin improves cardiac function in newborn piglets with acute hypoxia-reoxygenation // *Shock*. 2013. V. 40. № 4. P. 320–326.
<https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3182a4284e>
 92. *Rao V.V., Löffler C., Battey J., Hansmann I.* The human gene for oxytocin-neurophysin I (OXT) is physically mapped to chromosome 20p13 by in situ hybridization // *Cytogenet. Cell Genet.* 1992. № 61. P. 271–273.
<https://doi.org/10.1159/000133420>
 93. *Robb-Gaspers L.D., Burnett P., Rutter G.A. et al.* Integrating cytosolic calcium signals into mitochondrial metabolic responses // *EMBO J.* 1998. V. 17. № 17. P. 4987–5000.
<https://doi.org/10.1093/emboj/17.17.4987>
 94. *Rocco M.L., Soligo M., Manni L., Aloe L.* Nerve Growth Factor: Early Studies and Recent Clinical Trials // *Curr. Neuropharmacol.* 2018. V. 16. № 10. P. 1455–1465.
<https://doi.org/10.2174/1570159X16666180412092859>
 95. *Russell W.E., Bucher N.L.* Vasopressin modulates liver regeneration in the Brattleboro rat // *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 1983. № 245. G321–G324.
 96. *Sartorius A., Hellweg R., Litzke J. et al.* Correlations and discrepancies between serum and brain tissue levels of neurotrophins after electroconvulsive treatment in rats // *Pharmacopsychiatry.* 2009. № 42. P. 270–276.
<https://doi.org/10.1055/s-0029-1224162>
 97. *Scicchitano B.M., Spath L., Musarò A. et al.* AVP induces myogenesis through the transcriptional activation of the myocyte enhancer factor 2 // *Mol. Endocrinol.* 2002. V. 16. № 6. P. 1407–1416.
<https://doi.org/10.1210/mend.16.6.0854>
 98. *Scott L.V., Dinan T.G.* Vasopressin and the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function: implications for the pathophysiology of depression // *Life Sci.* 1998. V. 62. № 22. P. 1985–1998.
[https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(98\)00027-7](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(98)00027-7)
 99. *Serrière V., Tran D., Stelly N. et al.* Vasopressin-induced morphological changes in polarized rat hepatocyte multiplets: dual calcium-dependent effects // *Cell Calcium.* 2008. V. 43. № 1. P. 95–104.
<https://doi.org/10.1016/j.ceca.2007.04.008>
 100. *Sheng M., Greenberg M.E.* The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system // *Neuron.* 1990. V. 4. № 4. P. 477–85.
[https://doi.org/10.1016/0896-6273\(90\)90106-p](https://doi.org/10.1016/0896-6273(90)90106-p)
 101. *Shou X.J., Xu X.J., Zeng X.Z. et al.* A Volumetric and Functional Connectivity MRI Study of Brain Arginine-Vasopressin Pathways in Autistic Children // *Neurosci. Bull.* 2017. V. 33. № 2. P. 130–142.
<https://doi.org/10.1007/s12264-017-0109-2>
 102. *Sims C.A., Yuxia G., Singh K. et al.* Supplemental arginine vasopressin during the resuscitation of severe hemorrhagic shock preserves renal mitochondrial function // *PLoS One.* 2017. V. 12. № 10. e0186339.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186339>
 103. *Sobol N.T., Solernó L.M., Beltrán B. et al.* Anticancer activity of repurposed hemostatic agent desmopressin on AVPR2-expressing human osteosarcoma // *Exp. Ther. Med.* 2021. V. 21. № 6. P. 566.
<https://doi.org/10.3892/etm.2021.9998>
 104. *Sorrentino S., Barbiera A., Proietti G. et al.* Inhibition of Phosphoinositide 3-Kinase/Protein Kinase B Signaling Hampers the Vasopressin-dependent Stimulation of Myogenic Differentiation // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 17. 4188.
<https://doi.org/10.3390/ijms20174188>
 105. *Sparapani S., Millet-Boureima C., Oliver J. et al.* The Biology of Vasopressin // *Biomedicines.* 2021. V. 9. № 1. P. 89.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines9010089>
 106. *Spoljaric A., Seja P., Spoljaric I. et al.* Vasopressin excites interneurons to suppress hippocampal network activity across a broad span of brain maturity at birth // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2017. V. 114. № 50. E10819–E10828.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1717337114>
 107. *Sun W., Cornwell A., Li J. et al.* SOX9 is an Astrocyte-Specific nuclear marker in the adult brain outside the neurogenic regions // *J. Neurosci.* 2017. № 37. P. 4493–4507.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3199-16.2017>
 108. *Tarumi T., Sugimoto Y., Chen Z., Zhao Q., Kamei C.* Effects of metabolic fragments of [Arg(8)]-vasopressin on nerve growth in cultured hippocampal neurons // *Brain Res. Bull.* 2000. V. 51. № 5. P. 407–411.
[https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(99\)00249-x](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(99)00249-x)
 109. *Thibonnier M., Coles P., Thibonnier A., Shoham M.* Molecular pharmacology and modeling of vasopressin receptors // *Prog. Brain Res.* 2002. № 139. P. 179–196.
[https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(02\)39016-2](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(02)39016-2)
 110. *Toschi A., Severi A., Coletti D. et al.* Skeletal muscle regeneration in mice is stimulated by local overexpression of V1a-vasopressin receptor // *Mol. Endocrinol.* 2011. V. 25. № 9. P. 1661–1673.
<https://doi.org/10.1210/me.2011-1049>
 111. *Tribollet E., Raufaste D., Maffrand J., Serradeil-Le Gal C.* Binding of the non-peptide vasopressin V1a receptor antagonist SR-49059 in the rat brain: an in vitro and in vivo autoradiographic study // *Neuroendocrinology.* 1999. V. 69. № 2. P. 113–120.
<https://doi.org/10.1159/000054409>
 112. *Tsai S.J.* Role of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in psychological stress and depression // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 68. P. 113258–113268.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.19935>
 113. *Tsikunov S.G., Belokoskova S.G.* Psychophysiological analysis of the influence of vasopressin on speech in patients with post-stroke aphasia // *Span. J. Psychol.* 2007. V. 10. № 1. P. 178–188.
<https://doi.org/10.1017/s1138741600006442>
 114. *Vaccari C., Lolait S.J., Ostrowski N.L.* Comparative distribution of vasopressin V1b and oxytocin receptor messenger ribonucleic acids in brain // *Endocrinology.* 1998. V. 139. № 12. P. 5015–5033.
<https://doi.org/10.1210/endo.139.12.6382>

115. *Vargas K.J., Sarmiento J.M., Ehrenfeld P. et al.* Postnatal expression of V2 vasopressin receptor splice variants in the rat cerebellum // *Differentiation*. 2009. V. 77. № 4. P. 377–385.
https://doi.org/10.1016/j.diff.2008.11.002
116. *Wasilewski M.A., Myers V.D., Recchia F.A. et al.* Arginine vasopressin receptor signaling and functional outcomes in heart failure // *Cell Signal*. 2016. V. 28. № 3. P. 224–233.
https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2015.07.021
117. *Wellmann S., Benzing J., Cippà G. et al.* High copeptin concentrations in umbilical cord blood after vaginal delivery and birth acidosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. № 95. P. 5091–5096.
https://doi.org/10.1210/jc.2010-1331
118. *Yamazaki R.S., Chen Q., Schreiber S.S., Brinton R.D.* Localization of V1a vasopressin receptor mRNA expression in cultured neurons, astroglia, and oligodendroglia of rat cerebral cortex // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1997. № 45. P. 138–140.
https://doi.org/10.1016/s0169-328x(96)00285-9
119. *Yang X.D., Zhao L.Y., Zheng Q.S., Li X.* Effects of arginine vasopressin on growth of rat cardiac fibroblasts: role of V1 receptor // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003. V. 42. № 1. P. 132–135.
https://doi.org/10.1097/00005344-200307000-00020
120. *Young W.S., Li J., Wersinger S.R., Palkovits M.* The vasopressin 1b receptor is prominent in the hippocampal area CA2 where it is unaffected by restraint stress or adrenalectomy // *Neuroscience*. 2006. № 143. P. 1031–1039.
https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.08.040
121. *Zachary I., Sinnott-Smith J., Rozengurt E.* Vasopressin regulation of cell growth in Swiss 3T3 cells // *Regul. Pept.* 1993. V. 45. № 1-2. P. 231–236.
https://doi.org/10.1016/0167-0115(93)90211-p
122. *Zelena D., Mergl Z., Makara G.B.* The role of vasopressin in diabetes mellitus-induced hypothalamo-pituitary-adrenal axis activation: studies in Brattleboro rats // *Brain Res. Bull.* 2006. V. 69. № 1. P. 48–46.
https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.10.009
123. *Zeynalov E., Jones S.M., Elliott J.P.* Vasopressin and vasopressin receptors in brain edema // *Vitam. Horm.* 2020. № 113. P. 291–312.
https://doi.org/10.1016/bs.vh.2019.08.015.
124. *Zhang X., Zhao F., Wang C. et al.* AVP(4-8) Improves Cognitive Behaviors and Hippocampal Synaptic Plasticity in the APP/PS1 Mouse Model of Alzheimer's Disease // *Neurosci. Bull.* 2020. V. 36. № 3. P. 254–262.
https://doi.org/10.1007/s12264-019-00434-0
125. *Zhao L., Brinton R.D.* Vasopressin-induced cytoplasmic and nuclear calcium signaling in embryonic cortical astrocytes: dynamics of calcium and calcium-dependent kinase translocation // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. № 10. P. 4228–4239. .
https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-10-04228.2003
126. *Zhou A.W., Li W.X., Guo J., Du Y.C.* Facilitation of AVP(4-8) on gene expression of BDNF and NGF in rat brain // *Peptides*. 1997. V. 18. № 8. P. 1179–1187.
https://doi.org/10.1016/s0196-9781(97)00184-8
127. *Zhu W., Tilley D.G., Myers V.D., Coleman R.C., Feldman A.M.* Arginine vasopressin enhances cell survival via a G protein-coupled receptor kinase 2/beta-arrestin1/extracellular-regulated kinase 1/2-dependent pathway in H9c2 cells // *Mol. Pharmacol.* 2013. № 84. P. 227–235.
https://doi.org/10.1124/mol.113.086322

Neurotrophic, Neuroprotective, Mitogenic, Antioxidant, Antiapoptotic Properties of Vasopressin

S. G. Belokoskova^{1, *} and S. G. Tsikunov^{1, **}

¹*Federal State Budgetary Scientific Institution “Institute of Experimental Medicine”, St-Petersbur, 197376 Russia*

**e-mail: belokoskova.s@yandex.ru*

***e-mail: secikunov@yandex.ru*

Abstract—The vasopressinergic system is involved in the regulation of numerous physiological functions. The review focuses on the less studied role of arginine-vasopressin and its receptors in the regulation of growth, development, and repair processes of various tissues and organs. Arginine-vasopressin by activation of 1a-type receptors implements neurotrophic, neuroprotective, antioxidant, antiapoptotic effects, stimulates mitogenesis; by activation of type 2 receptors it shows antimetastatic, anxiolytic, antidepressant properties, stimulates release of neurotrophic factors. Arginine-vasopressin receptor agonist type 2 reduces the severity of ischemia-induced brain neuropsychiatric disorders, as well as disorders of emotions, social and motor behavior in neurodevelopmental disorders.

Keywords: vasopressin, proliferation, differentiation, mitogenesis, neurogenesis, BDNF, NGF, stroke, stress, autism spectrum disorders

УДК 612.017.2

ПЕРЕКРЕСТНАЯ АДАПТАЦИЯ: ОТ Ф.З. МЕЕРСОНА ДО НАШИХ ДНЕЙ. ЧАСТЬ 2. МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕКРЕСТНОЙ АДАПТАЦИИ

© 2022 г. М. Ю. Зенько^а, *, Е. А. Рыбникова^а, **

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

*e-mail: zenkomu@infran.ru

**e-mail: rybnikovaea@infran.ru

Поступила в редакцию 02.05.2022 г.

После доработки 08.06.2022 г.

Принята к публикации 10.06.2022 г.

Обзор посвящен обсуждению физиологических механизмов, лежащих в основе феномена перекрестной адаптации организма человека и животных к повреждающим и стрессорным факторам, что представляется актуальной задачей с учетом перспективности применения подходов к индукции кросс-толерантности в рамках адаптационной и превентивной медицины. В обзоре в краткой форме приводятся основные изученные варианты перекрестной адаптации к различным неблагоприятным факторам и виды воздействий, приводящих к ее формированию. Обобщаются накопленные литературные и собственные данные о возможных молекулярных основах, обеспечивающих формирование перекрестной адаптации и перекрестной устойчивости.

Ключевые слова: перекрестная адаптация, гипоксическая тренировка, резистентность, структурный след, акклиматизация, прекондиционирование

DOI: 10.31857/S0301179822040087

ВВЕДЕНИЕ

Живые организмы обладают врожденной способностью справляться с воздействием одинаковых, или гомотипических, стрессоров, то есть адаптироваться к действующему стрессорному фактору [11, 58, 66] и в дальнейшем становиться более устойчивыми к нему. Хорошо известен также феномен “перекрестной адаптации”, когда адаптивные изменения, вызванные одним фактором, могут сделать организм более приспособленными к сопротивлению неблагоприятному воздействию другого фактора, то есть гетеротипического стрессора [7, 8, 39, 59, 71]. Термин “перекрестная адаптация” имеет ряд синонимов, употребляемых в зарубежной литературе в разное время и разных дисциплинах. Так, некоторые авторы используют термин “перекрестная резистентность” [74], “перекрестная толерантность” [34] или “перекрестная акклиматизация” [50], описывая при этом адаптивные перестройки на разных уровнях, от системного до клеточного.

Существует целый ряд клинических и доклинических данных о формировании перекрестной адаптации при действии как физических, так и эмоциональных стрессоров. В частности, были выявлены взаимодействия таких гетеротипических стрессоров как гипоксия (гипоксические тренировки или пребывание в условиях высоко-

горья), психосоциальный стресс, физические нагрузки, гипер- и гипотермия, иммобилизация, вынужденное плавание, шум и т.д. [7, 8, 54, 60, 86]. Перекрестная адаптация может индуцироваться применением гетеротипических стрессоров в режимах тренировки, акклиматизации, или прекондиционирования [5]. В зависимости от параметров применяемых воздействий они могут приводить к протективным эффектам различной выраженности и длительности [5].

Хорошо известно, что изменения, обеспечивающие перекрестную адаптацию, могут наблюдаться на разных уровнях организации стрессорного ответа, включая механизмы нервной и гормональной регуляции, а также внутриклеточные сигнальные каскады [7, 8, 39, 44]. В основе молекулярных механизмов перекрестной адаптации, по-видимому, лежат базовые компенсационные механизмы, которые активируются и при обычной адаптации к стрессору. Стрессорные воздействия самой различной природы, как физической (гипоксия, физические нагрузки, гипо- и гипертермия), так и психоэмоциональной, ведут к запуску консервативного набора молекулярных эффекторов адаптации: белков раннего ответа, шаперонов и белков стабилизации/ремоделирования хроматина, гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1, целого ряда нейротрофинов, нейромедиаторов/нейромо-

дуляторов. Вместе с системным ответом симпатической нервной системы и гипоталамо-гипофизо-адренкортикальной системы (ГГАС) [21, 30, 44, 52] это приводит к формированию “структурного следа” адаптации [7, 8]. Их взаимовлияния приводят к интерференции молекулярных “структурных следов” [7, 8], воздействуя на нейрогенез, апоптоз и аутофагию, гемопоэз, ангиогенез, метаболизм и митохондриальное окисление [30, 34, 44].

Важно отметить, что в зависимости от длительности, интенсивности или даже кратности воздействия, один и тот же стрессор может приводить как к перекрестной адаптации, так и сенсибилизации (снижению устойчивости) [5, 84]. Это свойство подчеркивает необходимость тщательного анализа таких негативных взаимодействий, а также исследований механизмов, вовлечение которых приводит к таким эффектам. Этого требует перспективность применения подходов для индукции перекрестной адаптации в качестве эффективных и безопасных инструментов адаптационной и превентивной медицины. Учитывая актуальность и практическую значимость проблемы, в данном обзоре предпринята попытка проанализировать накопленные литературные и собственные данные о возможных механизмах, лежащих в основе феномена перекрестной адаптации.

Гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система

Еще Ф.З. Меерсон отмечал, что одну из ключевых ролей в перекрестной адаптации играет гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система [7, 8]. Основной функцией ГГАС является адаптация организма в меняющихся условиях внешней среды, в том числе мобилизация организма при различных стрессовых воздействиях. Нарушение функционирования ГГАС и ее регуляции по механизму глюкокортикоидной обратной связи приводит к развитию дезадаптивных состояний и последующих патологий [6, 38, 74].

Хроническое умеренное стрессорное воздействие гомотипической природы чаще всего приводит к затухающей секреции гипофизарного адренкортикотропного гормона (АКТГ), что можно описать как привыкание к стрессору на гормональном уровне [14]. Повторные воздействия того же стрессора не вызывают усиления выброса АКТГ, однако стрессорные воздействия другой природы уже сопровождаются увеличением секреции данного гормона [14, 76], что, по-видимому, может говорить о вовлечении в феномен перекрестной адаптации структур функционирующего ГГАС и распознающих тип или модальность стрессорного воздействия.

Адаптация к гипоксическим воздействиям и психоэмоциональному стрессу сопровождается умеренным повышением стресс-реактивности ГГАС, что можно связать с изменениями уровня глюкокортикоидной и кортиколибериновой (КЛ) рецепции в гиппокампе и других экстрагипоталамических структурах, которые регулируют работу этой гормональной оси [69]. Повышение экспрессии КЛ в гиппокампе и нижних слоях неокортекса, а также повышение уровня глюко- и минералокортикоидных рецепторов приводят к репрограммированию нейроэндокринных механизмов адаптации и формированию кросс-толерантности на уровне центральной нервной регуляции стрессорного ответа [9, 69].

Автономная нервная система

Автономная нервная система, как вторая ключевая ветвь стрессорного ответа, также принимает важное участие в развитии состояний перекрестной адаптации. У людей, прошедших ряд тренировок адаптации к холоду, было продемонстрировано наличие перекрестной адаптации к последующей гипоксии, при этом отмечалась более быстрая нормализация активности симпатической нервной системы, нивелирование симптоматики гипоксических состояний и стабилизация показателей вариабельности сердечного ритма [54]. Предполагается, что адаптация к холодному стрессору уменьшает выраженность симпатической стрессорной реакции, что проявляется в снижении концентрации циркулирующих в крови катехоламинов, а также увеличивает парасимпатическую активность во время последующих гипоксических воздействий, вызывая общую перекрестную адаптацию на уровне автономной нервной системы [54].

Подобный эффект также оказывали физические тренировки: у людей с 6 часами физических тренировок в неделю наблюдалось лишь незначительное увеличение частоты сердечных сокращений и уровня кортизола в слюне в ответ на острый психосоциальный стресс (социальный стресстест Трира, TSST) по сравнению с умеренно или редко тренирующимися (от 2 до 6 ч в неделю и менее 2 ч в неделю соответственно) [25].

Процессы ответа в автономной нервной системе часто не параллельны процессам адаптации в ГГАС, например, повторяющийся гомотипический стресс приводил к снижению уровня выбросов АКТГ, но не норадреналина в плазме крови [71]. Разница в реакциях ГГАС и автономной нервной системы была показана у людей в TSST [73], когда при повторении стрессорного воздействия происходит быстрое угасание ответа ГГАС, но сохраняется устойчивая симпатoadrenalовая стрессорная реакция в течение ряда повторяющихся сессий. При этом, несмотря на формиро-

вание перекрестной адаптации на уровне автономной нервной системы, она не всегда проявляется на других уровнях: в частности, TSST оказывал сходное анксиогенное действие на испытуемых с физической тренированностью и не тренированных участников эксперимента [47].

Таким образом, накопленные литературные данные демонстрируют различие возможности возникновения перекрестной адаптации на уровне различных стрессорных реакций, что может свидетельствовать о необходимости задействования их полного набора или интегративных влияний вышележащих структур мозга для достижения перекрестной адаптации к широкому спектру воздействий.

Белки теплового шока и эпигенетические механизмы

Первоначально участие белков теплового шока (БТШ) в стрессорном ответе было показано в условиях теплового стресса [82]. Однако в дальнейшем была выяснена их важнейшая структурно-функциональная роль в фолдинге белков, а также обнаружен тот факт, что они индуцируются в ответ на почти любой вид стресса как члены консервативного минимального стресс-протеома клеток [36]. Стрессорные условия, вызывающие изменения уровня БТШ, включают в себя не только гипертермию [35], но и гипоксию/ишемию [78, 79], окислительный стресс и образование свободных радикалов [45], изменение рН и электролитического баланса [77] и даже кратковременное воздействие холода [57].

В настоящее время, согласно большому количеству экспериментальных данных, БТШ считаются одним из важнейших компонентов, формирующих долговременный молекулярный след, обеспечивающий перекрестную адаптацию. Наиболее важными из них в данном аспекте считаются БТШ72 [13, 34] и БТШ90 α [72], изменения уровня которых важны для реакции на тепловой стресс, гипоксию и гипоксические тренировки [50], а также физические нагрузки [78, 79]. Для БТШ72 была показана роль в регуляции ангиогенеза и эритропоэза [46, 68]. Интервальные гипоксические тренировки, в том числе сочетаемые с физическими нагрузками, также вызывают повышение экспрессии БТШ [55], что, очевидно, обеспечивает более высокий уровень выносливости организма, а также кардиопротективный и антиаритмический эффекты [59].

Адаптация к тепловым воздействиям, осуществляемая с участием БТШ и проявляющаяся перекрестной адаптацией к гипоксии или ишемии, отличается большой длительностью своих эффектов, или “окон протекции”, которые сохраняются недели, а не дни [43]. При этом сред-

нее время эффекта перекрестной адаптации составляет около 3 недель, причем для ее повторного возникновения нужен стимул намного меньшей интенсивности или длительности – 2 дня вместо 30 дней стандартной тепловой акклиматизации [80, 81]. Длительность показанного феномена позволяет предположить вовлечение эпигенетических механизмов, что подтверждается работами по изучению посттрансляционных модификаций гистонов (фосфорилирование H3, ацетилирование H4) [37, 80]. Длительное тепловое стрессорное воздействие сопровождалось конститутивным ацетилированием гистона H4 на промоторе БТШ72 и повышением уровня этого цитопротекторного транскрипта. Однако подобное ацетилирование гистона H4 отсутствовало после коротких периодов воздействия [80]. Посттрансляционные модификации гистонов в ответ на тепловой стресс сохраняются на протяжении всего периода перекрестной адаптации к длительному, но не кратковременному, стрессорному эпизоду. Однако для физических нагрузок изменения в метилировании и ацетилировании гистонов и метилировании ДНК наблюдаются в ответ как на длительные, так и кратковременные воздействия [1]. Такое различное влияние режимов и видов стрессорного воздействия на эпигенетические механизмы регуляции активности генома подчеркивает необходимость тщательного изучения данного вопроса с целью выявления роли эпигенетических механизмов в формировании перекрестной адаптации.

HIF-1

Гипоксия-индуцибельный фактор-1 (HIF-1) является основным внутриклеточным регулятором кислородного гомеостаза и составляет ключевое звено клеточных реакций на гипоксию [75]. Помимо его активации в гипоксических условиях, имеются данные об увеличении его количества в нормоксических состояниях в разных органах при тепловых стрессорных воздействиях и психоэмоциональном стрессе [3, 56]. HIF-1 и мишень его транскрипционной активности эритропоэтин играют важную роль в нейро- и кардиопротекции [18], а увеличение их активности, по-видимому, обеспечивает возникновение перекрестной адаптации через влияние на метаболические и антиапоптотические пути во всех клетках и органах [23]. Развитие перекрестной адаптации между гипоксией и тепловыми воздействиями сопровождается увеличением транскрипции генов-мишеней HIF-1 α : сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), эритропоэтина и его рецептора [56]. При этом известно, что эритропоэтин, помимо регуляции эритропоэза, осуществляет выраженный нейропротекторное действие на нейроны мозга и стимулирует процессы нейропластич-

ности [42], что может вносить вклад в неспецифическое повышение устойчивости нейронов мозга в процессе индукции перекрестной адаптации.

Упомянутые ранее белки теплового шока БТШ72 и БТШ90 также повышают стабильность HIF-1 α , обеспечивая тем самым улучшение эритропоэза и ангиогенеза [22], что важно для эффективности гипоксических тренировок и устойчивости адаптационных перестроек [51].

Принимая во внимание возможную двойственную роль HIF-1 в процессах адаптации [3], важно отметить, что, как показано в наших работах, для формирования про-адаптивного ответа важна динамика экспрессии регуляторной субъединицы HIF-1 α . Поскольку этот белок является продуктом раннего гена, потенциация его срочной волны активации, очевидно, является важным условием развития кросс-толерантности мозга, тогда как устойчивость отдаленной экспрессии характеризует дезадаптивный ответ [3].

Нейротрофины

Стрессорный ответ на воздействия различной природы, как правило, сопровождается увеличением синтеза и секреции нейротрофинов, что было показано для гипоксии, физических тренировок и гипертермии, психоэмоционального стресса [31, 48, 62]. К нейротрофинам, индуцируемым при стрессе, относятся BDNF, GDNF, NGF, NT3 и 4/5 [31, 62]. Среди нейротрофинов именно BDNF чаще выделяют как важнейший для регуляции процессов нейропластичности, формирования когнитивных и нейропротективных эффектов адаптации. Влияя одновременно на когнитивные и метаболические процессы, этот нейротрофин может реализовывать эффекты перекрестной адаптации сразу на нескольких уровнях [61].

Интервальные гипоксические тренировки, повышающие специфическую и неспецифическую резистентность организма, приводили к увеличению уровня BDNF и эритропоэтина как сами по себе [70], так и в ответ на физическую нагрузку [40], что подтверждает вовлечение этого нейротрофина в молекулярные механизмы феномена перекрестной адаптации. В свою очередь, ишемическое и гипоксическое прекодиционирование улучшало синаптическую пластичность, увеличивая экспрессию мРНК BDNF через активацию протеинкиназы PKC [63]. С этим согласуются и результаты наших исследований, в которых было показано, что стойкая ап-регуляция синтеза BDNF является одним из механизмов, вовлекающихся в формирование кросс-толерантности между гипоксией и психоэмоциональным стрессом, индуцируемой гипоксическим гипобарическим пре- и посткодиционированием [2, 4].

Между уровнем BDNF и силой стрессирующего воздействия показана положительная корреляция [65], однако воздействие высокой интенсивности или длительности, сопровождающиеся большим выбросом глюкокортикоидных гормонов, напротив, снижало его уровень [17, 61]. При выполнении физических тренировок различной интенсивности и длительности вместе с гипоксическими, а также без них, была обнаружена разница влияния режимов гипоксических воздействий на уровни нейротрофинов. В частности, высокоинтенсивные интервальные тренировки давали более выраженный результат, чем умеренные непрерывные [10, 31, 62]. Причем уровень BDNF увеличивали как длительные (недели, месяцы), так и краткие тренировочные воздействия [67].

Учитывая тот факт, что дефицит BDNF, по видимому, является важным элементом патогенеза многих нейродегенеративных и психических заболеваний (напр., нейротрофическая теория депрессии), этот нейротрофин является перспективной мишенью для возможных терапевтических воздействий. Сведения, изложенные в настоящем обзоре, свидетельствуют, что подходы к индукции перекрестной адаптации могут быть успешно использованы в целях повышения уровня эндогенного BDNF. В этом отношении данные немедикаментозные подходы уже в настоящее время могут заменить фармакологические препараты, в том числе и генотерапевтические, относительно которых до сих пор не удается решить ряд проблем со стабильностью, проникновением через гематоэнцефалический барьер и таргетностью доставки.

Эндогенные опиоиды

Эндогенной опиоидной системе, как одной из стресс-лимитирующих, принадлежит важная роль в регуляции поведенческой стрессорной реакции, работы ГГАС, а также ответа автономной нервной системы [16]. Кооперацию их работы подчеркивает единый предшественник опиоидных пептидов и АКТГ — проопиомеланокортин (ПОМК), который в зависимости от места синтеза и стимулов расщепляется на соответствующие фрагменты.

Согласно ряду исследований, опиоидная система принимает непосредственное участие в развитии стрессорной гомотипической и перекрестной адаптации [27]. Давно известно, что адаптация к высокогорным условиям сопровождается увеличением активности эндогенной опиоидной системы [7, 8], а стрессорные воздействия разной природы приводят к временному увеличению уровня β -эндорфина и мет-энкефалина, и возникновению стресс-индуцированной анальгезии [83].

Эффект анальгезии, вызванной стрессом, являющийся хорошо изученным вариантом перекрестной адаптации, был впервые открыт в 1976 году, а его проявления блокировались применением антагониста мю-опиоидных рецепторов налоксона [87]. Использование тиорфана, ингибитора энкефалиназы А, субстратами которой являются эндогенные опиоидные пептиды, усиливало эффект стресс-индуцированной анальгезии [28]. У животных с выработанной толерантностью к морфину развития подобной стрессорной анальгезии не происходило, в то время как длительное применение опиоидных антагонистов, наоборот, ее потенцировало [12]. Иммунизационный стресс усиливал фармакологическую анальгезию по сравнению с животными, которым только вводили опиоиды [24].

Введение налоксона также предотвращало развитие перекрестной адаптации между вынужденным плаванием и иммунизационным стрессом [24, 26]. Все эти факты подтверждают вовлечение эндогенных опиоидных пептидов в молекулярные механизмы феномена перекрестной адаптации в разных вариантах стрессоров, в том числе не связанных с болевыми воздействиями.

Воспаление и белки антиоксидантной защиты

В экспериментальных моделях было опробовано применение медиаторов и индукторов воспаления как первичного стрессора для возникновения перекрестной адаптации: в качестве таких воздействий использовались бактериальный липополисахарид (ЛПС), провоспалительные интерлейкины и фактор некроза опухоли TNF α .

Стимуляция экспрессии провоспалительных цитокинов при помощи ЛПС приводила к возникновению перекрестной адаптации к ишемии в почках, сердце и мозге [33, 41], а преколонизирование интерлейкинами защищало нейроны области СА1 гиппокампа от ишемии [64]. Такой эффект, по-видимому, был обусловлен увеличением активности супероксиддисмутазы и эндотелиальной синтазы оксида азота [20], а также сопровождался увеличением уровней АКТГ и мРНК ПОМК и кортиколиберина, модулирующей центральными катехоламинами работы ГГАС [49].

Доклинические модели инсульта показали, что первичный воспалительный стресс с TNF α может приводить к развитию перекрестной адаптации к гипоксии/ишемии и индукции цитопротекции [54]. Гипоксическое преколонизирование снижало ишемическое повреждение мозга путем ингибирования сигнального пути TLR4/NF- κ B, подавления аномальной активации микроглии и последующей воспалительной реакции [85].

Показано, что интервальная гипоксическая тренировка в сочетании с физической нагрузкой

также достоверно изменяет параметры оксидативного стресса, уровни цитокинов, активность супероксиддисмутазы и эндотелиальной синтазы оксида азота [15]. Описано стимулирующее влияние гипоксических тренировок и гипоксического преколонизирования на транскрипционный фактор Nrf2, регулирующий экспрессию белков антиоксидантной защиты, что может объяснить их выраженный нейропротективный эффект [32].

ГАМК

По классическим представлениям Ф.З. Меерсона и М.Г. Пшенниковой, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является одним из главных стресс-лимитирующих нейромедиаторов [7, 8]. Повторяющиеся воздействия стрессорных стимулов увеличивают синтез ГАМК в мозге, причем ее уровень положительно коррелирует с развитием адаптации к стрессу и анксиолитической реакцией [19].

Периодический иммунизационный стресс приводил к отсутствию анксиогенной реакции на введение FG7142 (обратного агониста бензодиазепинового участка ГАМК-рецепторов) [25]. А гипоксическое и ишемическое преколонизирование через активацию PKC ϵ приводило к увеличению выброса ГАМК, тем самым поддерживая оптимальный баланс нейромедиаторов в мозге, необходимый для про-адаптивного стрессорного ответа [29]. Повторяющиеся стрессорные воздействия, по-видимому, приводят к развитию адаптивных изменений, в том числе связанных с увеличением уровня ГАМК, что может модулировать поведенческий ответ на гомотипические или новые гетеротипические стрессоры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адаптация, как процесс достижения нового уровня активности механизмов управления функциональными системами, обеспечивает возможность длительной активной жизнедеятельности в изменяющихся, зачастую в неблагоприятную сторону, условиях. Однако привыкание к угрожающим жизни факторам может поставить выживание особи под угрозу. Вероятно, именно вследствие этого к неблагоприятным стимулам очень высокой, сублетальной и летальной интенсивности привыкание, как правило, не развивается. Существование перекрестной адаптации и перекрестной сенситизации, по-видимому, контролирует оптимальный баланс между восприимчивостью и устойчивостью к таким важным стрессорам, а активация общего набора эффекторов является физиологической основой как перекрестной, так и гомотипической адаптации. По современным представлениям, основными факторами перекрестной адаптации являются:

умеренное повышение стрессореактивности ГГАС и уровня глюкокортикоидной рецепции в гиппокампе, повышение продукции BDNF и БТШ, посттрансляционные модификации гистонов, потенциация срочной активации HIF-1. Роль симпатической и парасимпатической регуляции, опиоидной, ГАМК и антиоксидантных систем еще требует своего изучения.

В заключении следует подчеркнуть, что феномен перекрестной адаптации обладает большой практической значимостью и перспективностью для здравоохранения, поэтому необходима разработка и совершенствование подходов для направленной индукции перекрестной устойчивости и активации лежащих в ее основе механизмов. Можно ожидать, что помимо повышения адаптивных возможностей и стрессоустойчивости организма, активация данных механизмов окажет благоприятный эффект на состояние и функционирование ряда систем, органов и тканей, а также на нейропластичность, ангиогенез, эритропоэз, психоэмоциональный статус и поведение. С целью последующей трансляции методов и подходов перекрестной адаптации в здравоохранение и спорт целесообразны дальнейшие фундаментальные исследования механизмов данного феномена, а также поиск наиболее эффективных стрессоров-индукторов.

Работа поддержана грантом на создание и развитие научного центра мирового уровня “Павловский центр “Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости” (соглашение с Министерством науки и высшего образования Российской Федерации № 075-15-2020-921 от 16.11.2020 и № 075-15-2022-303 от 21.04.2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Астратенкова И.В., Ахметов И.И., Гольберг Н.Д., Рогозкин В.А. Регуляция метаболизма скелетных мышц эпигенетическими факторами // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2019. Т. 105. № 9. С. 1113.
2. Баранова К.А., Рыбникова Е.А., Самойлов М.О. Нейротрофин BDNF вовлекается в формирование и предотвращение постстрессовых психопатологий // Нейрохимия. 2015. Т. 32. № 2. С. 131–131.
3. Баранова К.А., Рыбникова Е.А., Самойлов М.О. Динамика экспрессии HIF-1a в мозге крыс на разных этапах формирования экспериментального посттравматического стрессового расстройства и его коррекции умеренной гипоксией // Нейрохимия. 2017. Т. 34. № 2. С. 137–145.
4. Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А., Глуценко Т.С. Экспрессия нейротрофина BDNF в гиппокампе и неокортексе у крыс при формировании постстрессового тревожного состояния и его коррекции гипоксическим посткондиционированием // Морфология. 2014. Т. 146. № 5. С. 14–18.
5. Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А. Перекрестная адаптация: от Ф.З. Меерсона до наших дней. Часть 1. Адаптация, перекрестная адаптация и перекрестная сенсibilизация // Успехи физиологических наук. 2019. Т. 50. № 4. С. 3.
6. Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А. Роль глюкокортикоидных гормонов в стресс-протективных эффектах гипоксического посткондиционирования в моделях депрессии и посттравматического стрессового расстройства у крыс // Журн. высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. 2020. Т. 70. №. 6. С. 825–836.
7. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации. М.: Дело, 1993. 138 с.
8. Меерсон Ф.З., Пиенникова М.Г. Физиология адаптационных процессов. М.: Наука, 1986. 638 с.
9. Рыбникова Е.А. Нейропротективные эффекты и механизмы гипоксического прекодиционирования. Дисс. ... д.б.н. Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2010.
10. Afzalpour M.E., Chadorneshin H.T., Foadoddini M., Eivari H.A. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain // *Physiol. Behav.* 2015. V. 147. P. 78–83.
11. Agrawal A., Jaggi A.S., Singh N. Pharmacological investigations on adaptation in rats subjected to cold water immersion stress // *Physiol. Behav.* 2011. V. 103. P. 321–329.
12. Amir S., Amit Z. Enhanced analgesic effects of stress following chronic administration of naltrexone in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 1979. V. 59. P. 137–140.
13. Amorim F.T., Fonseca I.T., Machado-Moreira C.A. Insights into the role of heat shock proteins 72 to whole-body heat acclimation in humans // *Temperature.* 2015. V. 2. P. 499–505.
14. Armario A., Castellanos J.M., Balasch J. Effect of chronic noise on corticotropin function and on emotional reactivity in adult rats // *Neuroendocrinol. Lett.* 1984. V. 6. № 2. P. 121–127.
15. Balestra C., Lambrechts K., Mrakic-Spota S. et al. Hypoxic and hyperoxic breathing as a complement to low-intensity physical exercise programs: a proof-of-principle study // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 2. № 2. P. 9600.
16. Bali A., Randhawa P.K., Jaggi A.S. Stress and opioids: role of opioids in modulating stress-related behavior and effect of stress on morphine conditioned place preference // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015. V. 51. P. 138–150.
17. Becke A., Müller P., Dordevic M. et al. Daily intermittent normobaric hypoxia over 2 weeks reduces BDNF plasma levels in young adults – a randomized controlled feasibility study // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 1337.
18. Bergeron M., Gidday J., Yu A. et al. Role of hypoxia-inducible factor-1 in hypoxia-induced ischemic tolerance in neonatal rat brain // *Ann. Neurol.* 2000. V. 48. P. 285–296.
19. Biggio G., Concas A., Mele S. et al. Changes in GABAergic transmission induced by stress, anxiogenic and anxi-

- iolytic β -carbolines // Brain research bulletin. 1987. V. 19. № 3. P. 301–308.
20. *Bordet R., Deplanque D., Maboudou P. et al.* Increase in endogenous brain superoxide dismutase as a potential mechanism of lipopolysaccharide-induced brain ischemic tolerance // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2000. V. 20. P. 1190–1196.
 21. *Bouchama A., Aziz M.A., Mahri S.A. et al.* A model of exposure to extreme environmental heat uncovers the human transcriptome to heat stress // Sci. Rep. 2017. V. 7. № 1. P. 9429.
 22. *Bruns A.F., Yuldasheva N., Latham A.M. et al.* A heat-shock protein 10 development regulates VEGFR2 proteolysis, blood vessel development and repair // PLoS One. 2012. V. 7. P. e48539.
 23. *Cai Z., Manalo D.J., Wei G. et al.* Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury // Circulation. 2003. V. 108. P. 79–85.
 24. *Calcagnetti D.J., Fleetwood S.W., Holzman S.G.* Behavioral profile of the potentiation of opioid analgesia by restraint stress // Pharmacol. Biochem. Behav. 1990. V. 37. P. 193–199.
 25. *Cancela L.M., Bregonzio C., Molina V.A.* Anxiolytic-like effect induced by chronic stress is reversed by naloxone pretreatment // Brain Res. Bull. 1995. V. 36. P. 209–213.
 26. *Cancela L.M., Rossi S., Molina V.A.* Effect of different restraint schedules on the immobility in the forced swim test: modulation by an opiate mechanism // Brain Res. Bull. 1991. V. 26. P. 671–675.
 27. *Chauhan E., Bali A., Singh N., Jaggi A.S.* Pharmacological investigations on cross adaptation in mice subjected to stress immobilization // Life Sci. 2015. V. 127. P. 98–105.
 28. *Chipkin R.E., Latranyi M.B., Lorio L.C.* Potentiation of stress-induced analgesia (SIA) by thiorphan and its block by naloxone // Life Sci. 1982. V. 31. P. 1189–1192.
 29. *DeFazio R.A., Raval A.P., Lin H.W. et al.* GABA synapses mediate neuroprotection after ischemic and epsilon-PKC preconditioning in rat hippocampal slice cultures // J. Cereb. Blood. Flow Metab. 2009. V. 29. № 2. P. 375–384.
 30. *Di Meo S., Napolitano G., Venditti P.* Mediators of Physical Activity Protection against ROS-Linked Skeletal Muscle Damage // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 12. P. 3024.
 31. *Dominguez-Sanchez M.A., Bustos-Cruz R.H., Velasco-Orjuela G.P. et al.* Acute effects of high intensity, resistance, or combined protocol on the increase of level of neurotrophic factors in physically inactive overweight adults: the BrainFit Study // Front. Physiol. 2018. V. 9. P. 741.
 32. *Dringen R., Brandmann M., Hohnholt M.C., Blumrich E.M.* Glutathione-Dependent Detoxification Processes in Astrocytes // Neurochem. Res. 2015. V. 40. P. 2570–2582.
 33. *Eising G.P., Mao L., Schmid-Schönbein G.W. et al.* Effects of induced tolerance to bacterial lipopolysaccharide on myocardial infarct size in rats // Cardiovasc. Res. 1996. V. 31. P. 73–81.
 34. *Ely B.R., Lovering A.T., Horowitz M., Minson C.T.* Heat acclimation and cross tolerance to hypoxia: bridging the gap between cellular and systemic responses // Temperature 2014. V. 1. P. 107–114.
 35. *Fehrenbach E., Niess A.M., Veith R. et al.* Changes of HSP72-expression in leukocytes are associated with adaptation to exercise under conditions of high environmental temperature // J. Leukoc. Biol. 2001. V. 69. P. 747–54.
 36. *Gasch A.P., Spellman P.T., Kao C.M. et al.* Genomic expression programs in the response of yeast cells to environmental changes // Molecular biology of the cell. 2000. V. 11. № 12. P. 4241–4257.
 37. *Gidday J.M.* Extending injury- and disease-resistant CNS phenotypes by repetitive epigenetic conditioning // Front. Neurol. 2015. V. 6. P. 42.
 38. *Gold P.W., Chrousos G.P.* Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states // Molecular psychiatry. 2002. V. 7. № 3. P. 254–275.
 39. *Hale H.B.* Cross-adaptation // Environ. Res. 1969. V. 2. P. 423–434
 40. *Hassan A., Arnold B.M., Caine S. et al.* Acute intermittent hypoxia and rehabilitative training following cervical spinal injury alters neuronal hypoxia- and plasticity-associated protein expression // PLoS One. 2018. V. 13. № 5. P. e0197486.
 41. *Heemann U., Szabo A., Hamar P. et al.* Lipopolysaccharide pretreatment protects from renal ischemia/reperfusion injury: possible connection to an interleukin-6-dependent pathway // Am. J. Pathol. 2000. V. 156. P. 287–293.
 42. *Hemani S., Lane O., Agarwal S. et al.* Systematic review of erythropoietin (EPO) for neuroprotection in human studies // Neurochemical Research, 2021. V. 46. № 4. P. 732–739.
 43. *Hiestand W.A., Stemler F.W., Jasper R.L.* Increased anoxic resistance resulting from short period heat adaptation // Proceedings of the Society for experimental biology and medicine. 1955. V. 88. № 1. P. 94–95.
 44. *Horowitz M.* Heat acclimation-mediated cross-tolerance: origins in within-life epigenetics? // Front. Physiol. 2017. V. 8. P. 548.
 45. *Khassaf M., Child R.B., McArdle A. et al.* Time course of responses of human skeletal muscle to oxidative stress induced by non-damaging exercise // J Appl Physiol. 2001. V. 90. P. 1031–1035.
 46. *Kim T.K., Na H.J., Lee W.R. et al.* Heat shock protein 70-1A is a novel angiogenic regulator // Biochem Biophys Res Commun. 2016. V. 469. P. 222–228.
 47. *Klaperski S., Von Dawans B., Heinrichs M., Fuchs R.* Does the level of physical exercise affect physiological and psychological responses to psychosocial stress in women? // Psychol. Sport Exerc. 2013. V. 14. № 2. P. 266–274.
 48. *Kojima D., Nakamura T., Banno M. et al.* Head-out immersion in hot water increases serum BDNF in healthy males // International Journal of Hyperthermia. 2018. V. 34. № 6. P. 834–839.
 49. *Kvetnansky R., Sabban E.L., Palkovits M.* Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genet-

- ic approaches // *Physiological reviews*. 2009. V. 89. № 2. P. 535–606.
50. Lee B.J., Miller A., James R.S. et al. Cross acclimation between heat and hypoxia: Heat acclimation improves cellular tolerance and exercise performance in acute normobaric hypoxia // *Front. Physiol.* 2016. V. 7. P. 78.
 51. Levine B., Stray-Gundersen J. Living high-training low: effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance // *J. Appl. Physiol.* 1997. V. 83. P. 102–112.
 52. Liang W., Lin C., Yuan L. et al. Preactivation of Notch1 in remote ischemic preconditioning reduces cerebral ischemia-reperfusion injury through crosstalk with the NF-κB pathway // *J. Neuroinflammation*. 2019. V. 16. № 1. P. 181.
 53. Liu J., Ginis I., Spatz M. et al. Hypoxic preconditioning protects cultured neurons against hypoxic stress via TNF-alpha and ceramide // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2000. V. 278. P. 144–153
 54. Lunt H.C., Barwood M.J., Corbett J., Tipton M.J. Cross-adaptation: habituation to short repeated cold-water immersions affects the response to acute hypoxia in humans // *J. Physiol.* 2010. V. 588. № 18. P. 3605–3613.
 55. Mallet R.T., Burtscher J., Manukhina E.B. et al. Hypoxic-hyperoxic conditioning and dementia // *Diagnosis and Management in Dementia*. 2020. P. 745–760.
 56. Maloyan A., Eli-Berchoer L., Semenza G.L. et al. HIF-1 alpha-targeted pathways are activated by heat acclimation and contribute to acclimation-ischemic cross-tolerance in the heart // *Physiol. Genomics* 2005. V. 23. P. 79–88.
 57. Matz J.M., LaVoi K.P., Moen R.J. et al. Cold-induced heat shock protein expression in rat aorta and brown adipose tissue // *Physiol Behav.* 1996. V. 60. P. 1369–1374.
 58. McEwen B.S., Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease // *Arch. Intern. Med.* 1993. V. 153. P. 2093-2101.
 59. Meerson F.Z., Malyshev I.Yu., Zamotrinsky A.V. Adaptive protection of the heart and stabilization of myocardial structures // *Basic Res. Cardiol.* 1991. V. 86. P. 87–98.
 60. Mefferd R.B. Jr., Hale H.B. Effects of thermal conditioning on metabolic responses of rats to altitude // *Am. J. Physiol.* 1958. V. 195. P. 735.
 61. Miranda M., Morici J.F., Zanoni M.B., Bekinschtein P. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain // *Front. Cell Neurosci.* 2019. V. 13. P. 363.
 62. Naghibzadeh M., Ranjbar R., Tabandeh M.R., Habibi A. Effects of two training programs on transcriptional levels of neurotrophins and glial cells population in hippocampus of experimental multiple sclerosis // *Int. J. Sports Med.* 2018. V. 39. P. 604–612.
 63. Neumann J.T., Thompson J.W., Raval A.P. et al. Increased BDNF protein expression after ischemic or PKC epsilon preconditioning promotes electrophysiologic changes that lead to neuroprotection // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015. V 35. № 1. P. 121–130.
 64. Ohtsuki T., Ruetzler C.A., Tasaki K. et al. Interleukin-1 mediates induction of tolerance to global ischemia in gerbil hippocampal CA1 neurons // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1996. V. 16. P. 1137–1142.
 65. Pereira E.S., Walter K.N., Atilio S.C. et al. Significant acute response of brain-derived neurotrophic factor following a session of extreme conditioning program is correlated with volume of specific exercise training in trained men // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 823.
 66. Pfister H.P., King M.G. Adaptation of the glucocorticosterone response to novelty // *Physiol. Behav.* 1976. V. 17. № 1. P. 43–46.
 67. Pinho R.A., Aguiar A.S., Radak Z. Effects of resistance exercise on cerebral redox regulation and cognition: An interplay between muscle and brain // *Antioxidants*. 2019. V. 8. № 11. P. 529.
 68. Ribeil J.-A., Zermati Y., Vandekerckhove J. et al. Hsp70 regulates erythropoiesis by preventing caspase-3-mediated cleavage of GATA-1 // *Nature*. 2007. V. 445. P. 102–105.
 69. Rybnikova E., Nalivaeva N. Glucocorticoid-dependent mechanisms of brain tolerance to hypoxia // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. V. 22. № 15. P. 7982.
 70. Ryou M.G., Chen X., Cai M., Wang H. et al. Intermittent hypoxia training prevents deficient learning-memory behavior in mice modeling Alzheimer's disease: a pilot study // *Front. Aging. Neurosci.* 2021. V. 13. P. 674688.
 71. Sabban E.L., Serova L.I. Influence of prior experience with homotypic or heterotypic stressor on stress reactivity in catecholaminergic systems // *Stress*. 2007. V. 10. P. 137–143.
 72. Salgado R.M., White A.C., Schneider S.M. et al. A novel mechanism for cross-adaptation between heat and altitude acclimation: the role of heat shock protein 90 // *Physiol. J.* 2014. V. 2014. P. 1–12.
 73. Schommer N.C., Hellhammer D.H., Kirschbaum C. Dissociation between reactivity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and the sympathetic-adrenal-medullary system to repeated psychosocial stress // *Psychosomatic medicine*. 2003. V. 65. № 3. P. 450–460.
 74. Selye H., Bajusz E. Prevention of cross-resistance to cardiotoxic agents by low chloride intake // *Am. J. Pathol.* 1961. V. 38. P. 481–493.
 75. Semenza G.L. Hydroxylation of HIF-1: oxygen sensing at the molecular level // *Physiology*. 2004. V. 19. P. 176–182.
 76. Simpkins J.L., Devine D.P. Responses of the HPA axis after chronic variable stress: effects of novel and familiar stressors // *Neuroendocrinology Letters*. 2003. V. 24. № 1/2. P. 97-103.
 77. Strydom C.M., Hogan M.C. Cytosolic calcium transients are a determinant of contraction-induced HSP72 transcription in single skeletal muscle fibers // *J. Appl. Physiol.* 2016. V. 120. P. 1260–1266.
 78. Taylor L., Midgley A., Christmas B. The effect of acute hypoxia on heat shock protein 72 expression and oxidative stress in vivo // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2010. V. 109. P. 849–55.
 79. Taylor L., Midgley A.W., Christmas B. et al. Daily hypoxia increases basal monocyte HSP72 expression in healthy human subjects // *Amino Acids*. 2011. V. 40. P. 393–401.

80. *Tetievsky A., Horowitz M.* Posttranslational modifications in histones underlie heat acclimation-mediated cytoprotective memory // *J. Appl. Physiol.* 2010. V. 109. P. 1552–1561.
81. *Tetievsky A., Cohen O., Eli-Berchoer L. et al.* Physiological and molecular evidence of heat acclimation memory: a lesson from thermal responses and ischemic cross-tolerance in the heart // *Physiol. Genomics.* 2008. V. 34. P. 78–87.
82. *Tissières A., Mitchell H.K., Tracy U.M.* Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosome puffs // *Journal of molecular biology.* 1974. V. 84. № 3. P. 389–398.
83. *Van Loon G.R., Pierzchala K., Houdi A.A. et al.* Tolerance and cross-tolerance to stress-induced increases in plasma met-enkephalin in rats with adaptively increased resting secretion // *Endocrinology.* 1990. V. 126. № 4. P. 2196–2204.
84. *Verges S., Chacaroun S., Godin-Ribuot D., Baillieul S.* Hypoxic conditioning as a new therapeutic modality // *Front. Pediatr.* 2015. V. 3. P. 58.
85. *Wang P.F., Xiong X.Y., Chen J. et al.* Function and mechanism of toll-like receptors in cerebral ischemic tolerance: from preconditioning to treatment // *J. Neuroinflammation.* 2015. V. 12. P. 80.
86. *Weiss J.M., Glazer H.I., Pohorecky L.A. et al.* Effects of chronic exposure to stressors on avoidance escape behavior and on brain norepinephrine // *Psychosom. Med.* 1975. V. 37. P. 522–534.
87. *Yamada K., Nabeshima T.* Stress-induced behavioral responses and multiple opioid systems in the brain // *Behavioural Brain Research.* 1995. V. 67. № 2. P. 133–145.

Cross-Adaptation: From F.Z. Meerson to the Modern State of the Problem

Part 2. Mechanisms of Cross-Adaptation

M. Y. Zenko^{1, *} and E. A. Rybnikova^{1, **}

¹*Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, 199034 Russia*

**e-mail: zenkomy@infran.ru*

***e-mail: rybnikovaea@infran.ru*

Abstract—The review is focused on the physiological mechanisms underlying the phenomenon of cross-adaptation in humans and animals to damaging and stressful factors, which seems to be an actual task in view of the promising application of cross-tolerance induction approaches within adaptation and preventive medicine. The review briefly summarizes the main studied variants of cross-adaptation to various adverse impact and types of factors leading to its formation. The accumulated literature and our own data on possible molecular bases for the formation of cross-adaptation and resistance are summarized.

Keywords: cross-adaptation, training, hypoxic training, tolerance, resistance, structural trace, acclimatization, preconditioning

УДК 612.821;612.825-826

КОНЦЕПЦИИ И ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЮ ВИЗУАЛЬНОГО ПРОСТРАНСТВЕННОГО ВНИМАНИЯ

© 2022 г. А. С. Гуляева^а, *, Е. Д. Каримова^а, **^аИнститут высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, 117485 Россия

*e-mail: ag@commontech.ru

**e-mail: e.d.karimova@gmail.com

Поступила в редакцию 05.04.2022 г.

После доработки 17.06.2022 г.

Принята к публикации 20.06.2022 г.

В представленном обзоре рассматриваются особенности нейрональных процессов разных типов внимания, их влияния на сенсорное восприятие. Также представлены основные подходы и методы изучения различных типов внимания. Обзор содержит анализ текущего свода знаний о теории трех сетей внимания Познера и Петерсона, работы Корбетты и Шульмана, премоторной теории внимания, частотной теории внимания и теории нормализации.

Ключевые слова: внимание, восприятие, метод Познера, теория нормализации, премоторная теория внимания, частотная теория внимания

DOI: 10.31857/S0301179822040038

ВВЕДЕНИЕ

Внимание — один из ключевых механизмов взаимодействия организма с окружающей средой, оптимизирующий процессы зрительной обработки объектов окружающего мира и двигательных реакций при их изменении. Внимание интересовало ученых, мыслителей и философов всех времен. При этом понимание нейронных механизмов, лежащих в основе удержания и перемещения внимания, окончательно еще не сформировалось. На сегодняшний день существует несколько гипотез и теорий, основанных на эмпирических данных, полученных в результате развития инструментов нейронной визуализации. Так, учеными уже изучены отличия и сходства зрительной обработки сигналов при открытом (с сопровождением взгляда) и скрытом (без сопровождения взгляда) внимании, особенности нейрональной активности при эндогенном (произвольном) и экзогенном (непроизвольном) внимании. За несколько десятилетий были выработаны методики и концепции экспериментального дизайна и подачи стимульного материала для изучения особенностей различных типов внимания и зрительного восприятия. Также были предложены теории, интегрирующие накопленные знания о функционировании внимания и его влияния на процессы восприятия и двигательные реакции. В представленном обзоре рассматриваются особенности нейрональных процессов разных типов внимания (открытое/скрытое, экзогенное/эндогенное), а также тео-

рия трех сетей внимания Познера и Петерсона, работы Корбетты и Шульмана, премоторная теория внимания, теория нормализации и частотная теория внимания.

ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ВНИМАНИЯ НА ВОСПРИЯТИЕ

На протяжении всей истории изучения внимания ученых интересовал вопрос о том, влияет ли внимание на качество воспринимаемой человеком информации и сенсорных стимулов, и как именно. Из собственного эмпирического опыта нам уже известны многие закономерности восприятия. Например, если мы договорились встретиться с другом, одетым в красную кепку на оживленной площади, то на определенное время наше внимание будут привлекать все красные объекты вокруг: от деталей одежды других людей до объектов в витринах магазинов. Требуется немало усилий для того, чтобы отыскать нашего друга в толпе. А если мы потеряли красного плюшевого медведя на полке со светлыми вещами, то поиск игрушки не представляет большой проблемы.

В 1980 г. Майкл Познер, в дальнейшем посвятивший свою научную деятельность изучению физиологическим основам внимания (см. раздел “Три сети внимания Познера и Петерсона”), ввел парадигму, которая сейчас применяется многими исследователями в данной области. Тогда он сосредоточился на исследовании зрительного вос-

приятия “пустого поля”, то есть скрытого внимания (см. следующие разделы) [68]. Для этого он использовал видоизмененную парадигму Дж.А. Леонарда [54], который по сути является ее первым автором. Суть метода заключалась в следующем: участник эксперимента фиксировал взгляд в центре экрана, по обе стороны от которого располагались квадраты. Затем квадраты изменяли яркость, что указывало на локацию последующего целевого стимула. Задачей испытуемого было как можно быстрее отреагировать на появление целевого стимула с использованием “подсказки” – яркости квадрата. Как только менялась яркость, испытуемый переключал скрытое внимание на этот квадрат в ожидании стимула и готовясь к реакции на этот стимул. Такой метод позволял оценить время, требуемое на переключение пространственного зрительного внимания.

В дальнейшем парадигма, в которой исследователи используют ключи-подсказки, обозначающие участнику эксперимента локацию целевого стимула, стала чаще использоваться для изучения различных видов внимания. Дизайн исследовательского пространственного внимания содержал сравнительный аспект: поведенческие данные сравнивают с нейронной активностью при наличии подсказок о локации цели и активностью без подсказок. Представленную парадигму называют “методом Познера” и используют ее для изучения не только открытого/скрытого внимания, но и эндогенного (произвольного)/экзогенного (непроизвольного) (см. далее). В своей работе [68] Познер доказал, что наличие пространственного внимания повышает точность и скорость реакции на цель.

Последующие исследования, в которых использовались пятна Габора с различной контрастностью в стандартной парадигме Познера [19], показали, что пространственное внимание влияет на восприятие, повышает точность распознавания объектов и контрастную чувствительность. Исследователи, используя схожую парадигму, выявляли иные эффекты концентрации пространственного внимания на восприятие объектов. Среди них – более высокая частотная зрительная обработка стимула [95].

С развитием средств нейровизуализации стало возможным изучать восприятие с помощью методов анализа вызванных потенциалов ЭЭГ. Анализ компонент P1 и N1 вызванных электрических потенциалов продемонстрировал эффекты, аналогичные выявленным ранее: с повышением внимания амплитуда вызванных потенциалов значительно увеличивалась [78].

С развитием нейрофизиологических подходов появились исследования, результаты которых, связанные с влиянием различных форм внимания на восприятие, несколько противоречат друг

другу [31, 73, 84]. Перед учеными встал вопрос: действительно ли внимание является “помощником” в сенсорном восприятии и во всех ли случаях оно позволяет повысить точность восприятия и сократить время на выявление стимула.

Доказано, что внимание положительно влияет на поиск и зрительное восприятие объектов при наличии большого количества отвлекающих факторов в зрительном поле [31]. Понимание следующей локализации возникновения стимула действительно способствует более быстрой обработке в процессе его восприятия. При этом неясно, работает ли данный эффект при пустом зрительном поле. С помощью метода Познера было выявлено, что наличие подсказок позволяет немного сократить время реакции на целевой стимул. В то же время, при неправильных подсказках переориентирование внимания на целевой стимул с “неожиданной” стороны требует больше времени. Познер таким образом пришел к выводу о том, что цена отказа от концентрации внимания на какой-либо (в том числе некорректной для выявления целевого стимула) области выше, чем положительные эффекты от концентрирования внимания на определенной локации. Так, если концентрация внимания отсутствует, подсказки дают мало преимуществ, в то же время при ориентировании на определенной локации “цена” переключения внимания на подсказку является высокой.

ТЕОРИЯ НОРМАЛИЗАЦИИ ВНИМАНИЯ

Наблюдая различные нелинейные эффекты внимания на зрительное восприятие, ученые выдвигали разные концептуальные теории зрительной обработки стимулов и роли сетей внимания в данных процессах. Так, с 2009 года среди исследователей закрепились обобщающая предыдущие наблюдения теория нормализации внимания, представленная авторами [74]. Теория нормализации представляет собой “наложение” и взаимовлияние нескольких нейронных “карт”, которые в совокупности образуют общую “карту” обработки поступающего стимула.

Вводными понятиями для введения в теорию являются следующие термины: стимулирующее поле, тормозное поле, поле внимания и стимулирующий импульс. Прежде всего, стоит напомнить о рецептивном поле, участке рецепторов на сетчатке, который возбуждается при воздействии на него определенных стимулов (чаще всего, нейроны в рецептивном поле обладают своими собственными “паттернами” реакции на конкретную точку пространства и внешнюю характеристику объекта). Стимулирующее поле в теории нормализации – теоретическое понятие, обозначающее набор пространственных позиций и внешних характеристик (например, ориентации)

объектов, которые вызывают реакцию возбуждения популяции нейронов. Стимулирующее поле как концепт является эквивалентным рецептивному полю, если отсутствуют процессы торможения и внимания.

Аналогично используется понятие “стимулирующий импульс” – ответ нейрона на стимул в условиях отсутствия торможения и внимания. Тормозное поле – теоретический концепт, включающий набор пространственных позиций и характеристик объекта, которые вызывают реакцию торможения в популяции нейронов. Тормозное поле обладает большим набором характеристик, чем стимулирующее. Согласно теории, эффект внимания представляет собой перемножение стимулирующего импульса всей популяции нейронов на “поле внимания”. Поле внимания таким образом тоже представляет собой набор пространственных и внешних характеристик стимульного объекта, но которые влияют как на возбуждающие, так и на тормозные реакции нейронных популяций, умножая ту и другую активность друг на друга.

Ключевая особенность модели нормализации внимания состоит в том, что “поле внимания” несет корректирующее воздействие на установленную карту тормозных и стимулирующих полей, перераспределяя тормозные и возбуждающие процессы в каждом рецептивном поле.

Рецептивное поле в зависимости от локации внимания перераспределяет активность нейронных популяций между возбуждением и торможением. Так, например, при двух стимулах с каждой стороны (предпочтительном и не предпочтительном), возбуждающая активность соответствует рецептивному полю предпочтительного стимула, однако, обе популяции, отвечающие за обработку двух стимулов, имеют тормозящую активность. Так, ответ нейронов, реагирующих одновременно на пару стимулов, меньше, чем предполагаемый ответ на предпочтительный стимул. Если внимание фокусируется на определенной точке пространства, стимулирующий импульс умножается. Торможение в не предпочтительной области оказывается менее эффективным, так как внимание сместило баланс возбуждения и торможения в сторону предпочтительного стимула.

Таким образом, теория нормализации внимания предлагает физиологическое объяснение изменений в зрительном восприятии объектов под воздействием внимания. На данный момент концепция носит скорее теоретический характер и требует дальнейших обосновывающих ее нейрофизиологических исследований.

ОТКРЫТОЕ И СКРЫТОЕ ВНИМАНИЕ

Одним из первых вопросов о нейроанатомических основах внимания, которые стояли перед

учеными, было выявление физиологических различий работы мозга при открытом и скрытом внимании. Открытое внимание – концентрация на определенной точке в пространстве, сопровождаемая перемещением взгляда в данную точку и поворотом головы, скрытое – концентрация на точке пространства без поворота головы и перемещения взгляда в эту точку. Первым скрытое внимание и его эффекты описал в своей работе Гельмгольц [46]. Ученый продемонстрировал возможность сенсорного восприятия, в том числе возможность прочтения текста, при отсутствии непосредственного направления взгляда на объект, а через концентрацию внимания на объект в периферии зрительного поля.

Одним из значимых вопросов при анализе открытого и скрытого внимания среди физиологов было влияние каждого типа внимания на сенсорное восприятие. Довольно долго существовала гипотеза о том, что перемещение взгляда и попадание целевого стимула в центральную ямку сетчатки во всех случаях является необходимым для более эффективного сенсорного восприятия и наилучшей концентрации внимания. Так, было выявлено, что при открытом внимании (сопровождающимся перемещением взгляда) с учетом анатомического строения центральной ямки сетчатки глаза, зрительное восприятие обеспечивает более высокое воспринимаемое разрешение изображения. В то же время периферийное (скрытое) внимание, которое по умолчанию не способно аналогичным образом влиять на обработку зрительной информации, повышало успешность детекции целевого стимула [18]. В данном случае открытое внимание (если зрительный стимул был в поле центральной ямки) ухудшало результаты распознавания объектов. Таким образом, не всегда открытое внимание позволяет усилить или улучшить качество сенсорного восприятия.

Другой вопрос – как именно и в какой степени наличие и обработка открытого сенсорного стимула влияет на нейроанатомические процессы внимания: ответом на него стало одно из пионерских фМРТ исследований Корбетты и соавторов [23]. Шести участникам эксперимента предлагалась парадигма со зрительными стимулами, побуждающими переключать внимание на один из десяти квадратов, расположенных под визуальным углом 1, 3, 5, 7 и 10 градусов от центральной точки, с сопутствующим перемещением взгляда (открытое внимание) или с сохранением взгляда на центральной точке (скрытое внимание). Появление целевого стимула – звездочки в одном из квадратов – для локализации внимания имело предсказуемую для испытуемых последовательность и локацию. Стимульная парадигма состояла из трех блоков: перемещение внимания, перемещение взгляда и фиксация как контрольная проба. Для анализа мозговой активности исследу-

дователи применили метод функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ, 1.5 Тл). Корбетта с коллегами выявили анатомически пересекающиеся области мозга, задействованные при скрытом внимании и при перемещении взгляда (то есть открытом внимании), отвечающие за окулomotorные пресаккадические действия, то есть предполагаемые области фронтального глазодвигательного поля (англ. frontal eye fields, FEF), дополнительного глазодвигательного поля (англ. supplementary eye field, SEF) и некоторые области височной и затылочной коры. Представленные области активны как при произвольных скрытых перемещениях внимания, так и при открытых саккадических движениях.

Нервные клетки во фронтальном глазодвигательном поле, ответственные за перемещение скрытого внимания, “удерживают” информацию о локации, обозначенной подсказкой, во временном интервале до целевого стимула. Представленный феномен обнаружили Армстронг, Чанг и Мур [7] при регистрации ответов одиночных нейронов в данной области у двух обезьян, натренированных на запоминание локации подсказки места возможного изменения зрительного объекта при скрытом внимании (без саккад при постоянном взгляде в центре экрана). Запись активности нейронов во фронтальном глазодвигательном поле была осуществлена через имплантированные вольфрамовые микроэлектроды. Точную локацию электродов определяли с помощью микростимуляции (<50 мкА), которая регулировала саккады обезьян в исследуемом поле зрения. Авторами была проанализирована активность 106 нейронов во фронтальном глазодвигательном поле у обезьян (50 и 56 у каждой). Результат эксперимента продемонстрировал постоянную спайковую активность нейронов не только при предъявлении зрительной подсказки и целевого стимула, но и во временном промежутке ожидания целевого стимула. Более того, активность данных нейронов предсказывала правильное выполнение задания обезьяной: при неверном выполнении — пропуске изменений в целевом стимуле — активность в области фронтального глазодвигательного поля снижалась сразу после предъявления целевого стимула (как отвлекающего стимула). При верном выполнении задания активность нейронов, обрабатывающих необходимую локацию скрытого внимания, сохранялась.

Выявленные физиологические особенности и закономерности, в том числе об анатомическом пересечении активных нейронных сетей при открытом и скрытом внимании с учетом влияния этих типов внимания на восприятие, привели к формированию премоторной теории внимания.

ПРЕМОТОРНАЯ ТЕОРИЯ ВНИМАНИЯ

На основе предыдущего и ряда сопутствующих [75] исследований возникла премоторная теория внимания, которая предполагает, что вспышки нейронной активности в зрительной коре во время сенсорной обработки могут вызывать слабую активацию нейронных сетей, отвечающих за саккады. Теория предполагала, что в сетях внимания отсутствует функциональная специализация, разделяющая сенсорные и моторные функции. Пространственное внимание и саккады могут быть неразрывно связаны, так как вспышки нейронной активности при сенсорной обработке соответствуют подготовке к зрительным саккадам. На данный момент теория не получила широкого признания, так как существует множество исследований, опровергающих ее. С другой стороны, она представляет собой исторический интерес, так как предлагает тесную взаимосвязь двигательных и сенсорных процессов внимания.

В подтверждение премоторной теории внимания Мур [61] в своем исследовании продемонстрировал, что при стимуляции области фронтального глазодвигательного поля можно управлять последовательностью и направлением саккад. Но если простимулировать ту же область, но с мощностью, недостаточной для инициации саккад, можно вызвать активность, схожую со скрытым вниманием в той пространственной области, по направлению которой могли бы быть произведены саккады. Для этого авторы регистрировали и стимулировали клеточную активность во фронтальном глазодвигательном поле у обезьян непосредственно (<300 мс) перед предъявлением стимула. Задачей примата было выявление изменений в реакции целевого стимула. Одновременно с этим обезьяну отвлекал другой мигающий стимул. При микростимуляции нейронов в области фронтального глазодвигательного поля, недостаточной для вызова саккадического движения (<150 мкА, чаще 50 мкА), обезьяна могла точнее распознать изменения в яркости целевого стимула. Другой эксперимент [55] показал, что повышенная нейронная активность в зрительной сенсорной коре (область V4 у макаков), вызванная концентрацией внимания, приводит к активации нейронов фронтального глазодвигательного поля на частоте 3–4 Гц, а именно — к совершению микросаккад в область внимания. То есть скрытое внимание приводит к повышенной активации окулomotorных систем.

Значимые результаты были получены также при анализе активности структур фронтальной и теменной коры в процессе приоритизации какого-либо объекта для концентрации внимания [80]. При исследовании инвазивной записи спайковой активации одиночных нейронов алгоритмы машинного обучения обнаружили, что в теменных областях (латеральная внутритеменная

зона) нейрональная активность не зависит от вида стимула и количества объектов в зрительном поле. А фронтальные области имеют функциональные связи с окуломоторными областями, отвечающими за саккады. То есть приоритетность выбора объекта для внимания и соответствующая активация фронтальных долей зависит от активности окуломоторных зон, ответственных за фиксацию взгляда и саккады. Подобные исследования демонстрируют функциональную специализацию различных узлов сети внимания, что дает более корректные и детальные сведения о нейрофизиологических механизмах данного процесса, так как сеть внимания определяет не только сенсорное восприятие, но и двигательные операции.

Хотя теория премооторного внимания была популярна в научной среде в начале XXI века, она не получила научного подтверждения по ряду причин. Во-первых, область фронтального глазодвигательного поля подразделяется на несколько зон, каждая из которых специфична по своей функции. Например, в данной структуре обнаружено три вида областей с различными типами клеток: клетки, отвечающие за реализацию саккад, отвечающие за обработку зрительно-сенсорной информации, а также клетки, отвечающие и за саккады, и зрительно-сенсорную информацию. Спайковая активность, связанная с процессами концентрации внимания, была обнаружена только в тех областях, где клетки реагируют на зрительную информацию [36]. Было проведено инвазивное исследование спайковой клеточной активности и синхронизации активности в областях фронтального глазодвигательного поля и области V4 зрительной коры с регистрацией локальных потенциалов полей (LFP – local field potentials) макак при выполнении задачи в модели Познера со скрытым и открытым вниманием [39]. Результат показал, что только “зрительные”, отвечающие за обработку визуальной сенсорной информации, клетки области фронтального глазодвигательного поля повышают свою активность при вовлечении внимания. Более того, “зрительные” клетки фронтального глазодвигательного поля показали высокую синхронизацию в гамма-диапазоне с областью V4 зрительной коры при “включенном” внимании. Нейроны фронтального глазодвигательного поля, отвечающие за саккады, синхронно разряжаются в нижнем бета-диапазоне частот, сопровождая подавление внимания, при подготовке к саккаде.

Согласно обзору Смита и Шенка [86], доказано, что области, отвечающие за эндогенное пространственное внимание и подготовку к двигательной активности области, с анатомической и функциональной точки зрения различны. Они приводят работы Томпсона, а также Сато и Шалла [81, 90] в качестве аргумента к тому, что во фронтальном глазодвигательном поле были об-

наружены различные популяции нейронов, одни из которых вовлечены в процессы зрительной ориентации, другие – в процессы контроля саккад. Аналогичные результаты можно обнаружить в мета-исследовании Сиеслика [21], посвященном сравнению нейронной активации при саккадах и антисаккадах. Авторы установили области фронтального и дополнительного глазодвигательного поля, отвечающие за специфичные функции. В частности, латеральные части фронтального глазодвигательного поля и дополнительного глазодвигательного поля имеют функциональную связь с двигательной сетью и вовлечены в просаккады, а медиальная часть фронтального глазодвигательного поля и передняя поясная кора связаны с сетью когнитивного контроля и контролируют антисаккады. Соответственно, кроме функциональных различий, представленные задачи обрабатываются различными популяциями нейронов. Это позволяет отвергнуть премооторную теорию внимания, которая изначально строилась на гипотезе о совпадении представленных анатомических областей и их функциональном слиянии.

Скрытое внимание, согласно вышеуказанным исследованиям, с большой вероятностью не задействует пресаккадическую активность фронтального глазодвигательного поля для зрительного поиска и селекции. При этом часто окуломоторные системы, обеспечивающие подготовку к саккаде, и нейрофизиологические узлы скрытого внимания взаимодействуют между собой. Это явление на данный момент остаётся единственным подтверждённым из премооторной теории внимания механизмом взаимодействия узлов скрытого внимания и окуломоторных областей.

ЧАСТОТНАЯ ТЕОРИЯ ВНИМАНИЯ

Хотя нейрофизиологические основы внимания активно изучались на протяжении последних нескольких десятилетий, остается нераскрытым механизм взаимосвязи сенсорных и моторных процессов во время удержания или перемещения пространственного внимания. Обнаружив ритмичную природу обработки и запечатления мозгом фрагментов образа окружающей среды, Фиебелькорн и Кастнер [34] предположили, что как повышенная чувствительность зрительного восприятия при скрытой концентрации внимания, так и подготовка к моторным перемещениям взгляда при открытом внимании тесно связаны с активностью в тета-диапазоне (3–8 Гц) в соответствующих узлах сети внимания. Основная гипотеза авторов состоит в том, что ритмические процессы в тета-диапазоне позволяют во временном разрезе избежать функциональных конфликтов между моторными (движение саккад) и сенсорными (усиление восприятия) процессами лобно-теменного узла сети внимания. Согласно их тео-

рии, ритмические процессы в тета-диапазоне позволяют перераспределить интенсивность функциональных связей между корковыми узлами.

Общая нейронная сеть внимания у приматов регулирует моторные и сенсорные аспекты отображения окружающего мира. Фиебелькорн и Кастнер утверждают, что зрительная сенсорная обработка объектов окружающего мира и модуляция соответствующих двигательных актов (например, саккад) происходит через временную организацию низкочастотных осцилляций в определенных узлах сети внимания. Это позволяет разделить реализацию моторных и сенсорных функций.

Так, даже во время длительного удержания внимания на определенной локации, чувствительность зрительного восприятия в данной локации непостоянна, то есть тоже ритмична. По мнению авторов [34], в среднем каждые 250 мс текущая локация внимания оценивается и проверяется на релевантность и важность в сравнении с другими пространственными областями.

Как утверждают авторы теории, тета-активность модулирует как усиленное сенсорное восприятие локации внимания, так и сниженное сенсорное восприятие, являющееся индикатором подготовки к переключению внимания на другую локацию. Таким образом, тета-осцилляции модулируют сразу два модуля пространственного внимания, связанных с лучшей или худшей детекцией целевого стимула, соответственно с удержанием или перемещением внимания.

Первый модуль связан с лучшей чувствительностью восприятия и характеризуется повышенной гамма-активностью в латеральной внутритеменной области и бета-активностью во фронтальном глазодвигательном поле. В исследованиях с использованием МЭГ при участии 19 испытуемых [51] предполагается, что повышение гамма-активности в теменной области коры связано с повторяющейся модуляцией сенсорной обработки, а бета-активность во фронтальной коре — с подавлением обработки двигательных функций, включая движение глаз. Данный модуль ассоциируется с первым этапом переключения внимания — закреплением внимания на какой-либо пространственной области, что подразумевает усиленную сенсорную обработку данной области (гамма-активность в теменных зонах) и сниженную активность двигательных функций (бета-активность во фронтальной коре). Это подтверждается наблюдаемой гамма-частотной активностью в нейронах, обрабатывающих только зрительно-сенсорные ответы, в то время как бета-частотная активность наблюдается в нейронах фронтального глазодвигательного поля, модулирующих и зрительно-сенсорные ответы, и саккады.

Второй модуль внимания, связанный с худшей детекцией целевого стимула (сниженной чувствительностью восприятия), характеризуется повышенной альфа-частотой (8–14 Гц) в теменной области (в противоположность высокой гамма-частоте). Традиционно предполагалось [6, 37], что это связано с торможением сенсорной обработки. Но авторы частотной теории внимания предполагают, что альфа-активность демонстрирует потенциальное перемещение внимания, то есть предварительное предпочтение какой-либо другой области вне поля текущего внимания. Так, считается, что ритмическая модуляция внимания позволяет проводить более активное исследование окружающей среды, таким образом предоставляя возможность более легко “оторваться” от текущей локации внимания и переключиться на другую.

Аналогичные результаты другой коллектив авторов получил при инвазивной регистрации потенциалов локальных полей с помощью ЭКоГ во фронтальном глазодвигательном поле и латеральной внутритеменной области у обезьян [36]. Активность в диапазоне тета-частот в представленных регионах предсказывала результаты (скорости детекции стимула) выполнения парадигмы Познера приматами. Подобные результаты были выявлены при записи ЭКоГ со схожим стимульным материалом у людей [44]. Как пишут авторы, это доказывает эволюционную роль и фундаментальное значение представленного механизма модуляции внимания, так как схожие процессы наблюдаются сразу у двух видов приматов.

Таким образом, в работах показывают, что за счет частотно-временной изоляции нейронной активности сенсорная обработка текущего поля внимания и процесс перемещения взгляда в поисках новой точки внимания функционально разделяются. Внутренние ритмы мозга в тета-диапазоне организуют два представленных выше различающихся между собой модуля внимания: удержания и перемещения.

Кроме ритмической активности как потенциального индикатора переключения внимания, другая группа исследователей анализировала тета-активность при открытом и скрытом переключении внимания в различных областях мозга [47]. Участникам эксперимента предлагался стимульный материал из двух фиксационных точек разного цвета (светлая и черная), окруженных “плавающими” вертикальными черно-белыми полосками. Задача испытуемых в первом эксперименте состояла в произвольном движении взгляда за меняющейся локацией черной точкой, во втором эксперименте — сразу за двумя фиксационными точками, меняющими положение на экране. Регистрация активности ЭЭГ сигнала и его частотно-временной анализ показали, что тета-ритм

модулирует саккады, которые происходят в периоды сниженного сенсорного восприятия точки и худшей ее детекции.

С точки зрения изучения нейронных осцилляций областей мозга, активно задействованных в сети внимания, большое значение отдается активности в гамма-частотном диапазоне. Например, при обработке зрительного стимула, повышение мощности гамма-частотных осцилляций нейронных популяций в зрительной коре связано с обработкой стимула, на котором сосредоточил внимание испытуемый [12, 38]. В свою очередь, преобладание альфа-частот в данной области часто связывают с торможением зрительной обработки и подготовкой к переключению внимания на другую пространственную зону зрительного поля [42, 49]. Часто для определения системы связей между различными узлами сети внимания исследователи смотрят на синхронизацию частоты осцилляций нейронных популяций интересующих областей. Высокий уровень синхронизации предположительно является индикатором передачи сигнала от одного нейронного узла сети внимания другому. Поэтому исследователи обращают внимание на гамма-активность не только области интереса сети внимания, но и на соседние или альтернативные узлы, предположительно задействованные в функции сохранения и/или переключения внимания. Аналогично – распространяющаяся активность нейронных популяций в альфа-диапазоне корковыми структурами может указывать на обработку “нерелевантного”, то есть конкурирующего за внимание, стимула. Однако альфа-активность может отражать не просто подавление зрительной обработки стимула, но и инициацию передачи информации по сети внимания или дальнейшей обработки стимула в более глубокие слои. Соответствующие исследования подтверждают неоднозначную интерпретацию высокой активности в альфа-диапазоне как с точки зрения поведенческих наблюдений, так и с точки зрения нейрофизиологических процессов [35, 59, 87]

Ритмичная повторяющаяся активация нейронных популяций во фронтальной и теменной коре также может наблюдаться при удержании высокой концентрации внимания в одной точке. Исследователи отмечали попеременную высокую активность в гамма- и альфа-частотном диапазоне обрабатываемых стимулов нейронных популяций во время выполнения задачи на удержание внимания в определенном пространственном поле или на определенной точке. Фиельборн [36] предположил, что это может быть связано с постоянным поддержанием режима готовности системы к возможному переключению внимания.

Так, теперь этап прикрепления и удержания внимания может характеризоваться ритмической

активностью цепи внимания, схожей с активностью при ориентировании внимания, но имеющей более низкую мощность. Это говорит о потенциальной готовности цепи осуществить ориентирование на другую локацию. Считается, что подобную ритмическую активность корковых структур обеспечивает ритмическая модуляция подушки таламуса. С другой стороны, очевидно распределение активности различных узлов внимания при переориентации или в процессе удержания: фронтальные области могут усиливать сенсорную обработку стимула при удержании внимания, а области, задействованные в двигательной активности (например, фронтальное глазодвигательное поле при саккадах), могут быть более активными при “отвлечении” от этой локации или во время ориентирования.

ПОДКОРКОВЫЕ СТРУКТУРЫ СЕТИ ВНИМАНИЯ

Другой качественный подход к исследованию механизмов внимания может идти от рассмотрения структур, участвующих в данном процессе. Помимо корковых структур, в процессах внимания активно участвуют и подкорковые структуры, среди которых – латеральное колленчатое тело, подушечное ядро таламуса, ретикулярное ядро таламуса, верхнее двуххолмие пластинки четверохолмия.

Считалось, что ядра таламуса, в том числе латеральное колленчатое тело (ЛКТ), передающее сигнал с периферии (сетчатки) в кору, функционируют пассивно, то есть их деятельность не контролируется высшими отделами коры, в том числе сетями внимания. Однако исследования доказали обратное. Так, реакции латерального колленчатого тела являются активными при обработке зрительной зоны фокуса внимания, слабыми при обработке зоны вне фокуса внимания и активными на базовом уровне в процессе ожидания цели.

Активация нейронов в ретикулярном ядре таламуса, связанная с процессами внимания, начинается раньше, чем активация ЛКТ. То есть активность ретикулярного ядра напрямую влияет на активность латерального колленчатого тела. Это может происходить почти параллельно с активацией корковых структур, что позволяет ядрам таламуса выполнять модулирующую функцию “ворот” для обработки зрительной информации под влиянием фокуса внимания [60].

Кроме ретикулярного ядра и латерального колленчатого тела, в процессах внимания участвует также подушка (подушечное ядро) таламуса. В отличие от ЛКТ, которое выполняет функцию реле при передаче зрительного сигнала с периферии,

подушка таламуса напрямую взаимодействует с корой.

Подушка таламуса является одним из самых крупных ядер таламуса, а также ядром высшего порядка (так как подушка имеет связь напрямую с корковыми структурами). Так, общающиеся напрямую корковые структуры могут осуществлять взаимодействие через подушку таламуса, образуя кортико-таламо-кортикальную связь [83]. Было также выяснено, что подушка таламуса и верхнее двухолмие пластинки четверохолмия (стволовые структуры) обеспечивает переключение пространственного внимания на другую локацию. В частности, активность верхнего двухолмия непосредственно связана с отключением внимания от предыдущей локации [52], а подушка таламуса — с установкой внимания в новой локации [35].

При нарушениях работы подушки таламуса участники исследований имели более медленную реакцию при ориентировании в пространственных стимулах [35]. Соответственно, подушка таламуса является критическим узлом сети внимания. Это также подтверждается нейрофизиологическими исследованиями, демонстрирующими изменения в спайковой активности подушки таламуса, аналогичной корковой спайковой активности, в зависимости от различных модулей функционирования сети внимания. При этом остается неясным, какие специализированные операции и функции подушки таламуса могут передавать коре, то есть как именно подушка таламуса модулирует корковую активность.

Исследователи во главе с Саальман смогли выявить более детальную активность подушки таламуса и обнаружить синхронизацию спайковой активности между вентролатеральной структурой подушки таламуса и зрительной корой (областью V4) у обезьян, выполняющих видоизмененную фланговую задачу Эрексона [79]. Авторы интересовались клеточная активность вентральной (восходящей) сети внимания и роль подушки таламуса в формировании пространственного внимания. Результаты показали связанную с вниманием синхронную нейрональную активность в диапазоне альфа- и низких бета-частот (8–20 Гц) в подушке таламуса и участке зрительной коры. Согласно предположениям авторов, представленная синхронизация может быть индикатором оптимизации сообщения между корковыми структурами через подушку таламуса. Таким образом, данное ядро таламуса может играть контролирующую роль в коммуникации между корковыми узлами пространственного внимания.

На данный момент есть понимание, какие области подушки таламуса “сообщаются” с другими областями коры. Так, вентролатеральная зона подушки взаимодействует со зрительной корой, обрабатывающей сенсорную входящую информа-

цию. В то же время дорсомедиальная зона подушки таламуса контролирует активность фронтальной и теменной области сети внимания коры больших полушарий. В целом роль представленных зон подушки таламуса является единой — временной контроль и оптимизация корковых сетей внимания.

Таким образом, при рассмотрении структур мозга, участвующих в модуляции пространственного зрительного внимания, вне коры больших полушарий стоит выделить ретикулярное ядро, латеральное колленчатое тело и подушечное ядро таламуса. Представленные области мозга часто являются переключающими реле при передаче сигнала от коры к подкорковым структурам и обратно. При этом на внимание часто оказывают влияние не только пути передачи сигнала, но и медиаторные механизмы этой передачи.

МЕДИАТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВНИМАНИЯ

В функционировании сетей зрительного внимания одной из главных моделирующих систем являются медиаторные системы. Включать их в существующие системы и теории о внимании считается не всегда целесообразным, так как биохимические методы исследований медиаторных механизмов часто проводятся на животных, что не позволяет корректно переносить полученные результаты на людей. Таким образом, большинство рассмотренных в данном разделе работ посвящено изучению влияния нейромедиаторов на процессы внимания грызунов и/или приматов.

Значимое влияние на эффективность процессов внимания оказывает *холинергическая система*. Еще в ранних исследованиях базальных поражений холинергической системы переднего мозга у обезьян, а также при введении в область базальных лобных долей скополамина, антагониста ацетилхолина, были выявлены нарушения ориентирования внимания [93].

Далее выяснилось, что представленные нарушения локализованы не столько в базальном переднем мозге, сколько в верхней теменной доле [26]. Исследователи вводили скополамин, алкалоид, вещество с антихолинергическим эффектом, в латеральную внутритеменную область обезьян. Инъекции скополамина оказали значимый эффект на способность приматов переориентировать внимание на целевой объект. При этом, если вводить скополамин системно, эффект на скрытое перемещение внимания будет меньше, чем при точечном введении вещества в теменную кору. Антихолинергические вещества не повлияли на процессы возбуждения, следовательно, на скорость реакции на появление целевого стимула. В данном случае, вероятно, можно предположить наличие двух биохимических систем, обес-

печивающих отдельные процессы внимания – пробуждения и ориентирования.

Другое раннее исследование Эверитта и Робинса [32] на крысах и приматах продемонстрировало значимое влияние холинергической системы на внимание, оперативную память и обучение. Особую роль в данном случае играет область базальных лобных долей. Исследования показывают, что нейротоксичные поражения в базальных лобных долях ухудшают внимание у грызунов и приматов [14, 32, 62, 76], а дегенерация данных областей при болезнях Альцгеймера и Паркинсона влияет на когнитивные функции, в том числе внимание. Дисфункция внимания в вышеперечисленных случаях, вероятно, связана с недостатком холинергических нейронов в базальных лобных долях [10, 40]. В одном из исследований [40] на крысах увеличение количества ацетилхолиновых рецепторов оптогенетическими методами в области базальной лобной доли привело к увеличению распознавания стимулов-подсказок и количества ложных срабатываний при их отсутствии. В свою очередь, подавление активности холинергических нейронов привело к увеличению пропусков длинных заметных подсказок, которые в обычной ситуации привлекали внимание грызунов. Таким образом, холинергическая система базальных лобных долей значительно влияет на процессы внимания и контроля избирательного поведения.

Однако на внимание влияют не только холинергические нейроны. В недавней работе [82] было выявлено влияние ГАМК-ергических нейронов, содержащих кальций-связывающий белок парвальбумин, в базальных лобных долях на состояние пробуждения или бдительности. Возбуждение с помощью оптогенетических методов подобных ГАМК-ергических нейронов способно не только пробудить человека из состояния сна, но и вызвать быстрые осцилляции в гамма-диапазоне, что влияет на внимание.

Довольно значимой нейромедиаторной системой для зрительного внимания является дофаминергическая система. Часто ассоциируемый с вознаграждением нейромедиатор дофамин влияет на процесс обучения, что приводит к автоматическому притяжению зрительного внимания в ту область, от которой была получена “награда”. Непроизвольное ориентирование внимания в ту область, которая ранее представляла ценность, то есть в которой было предъявлено вознаграждение, после демонстрации соответствующей подсказки, было выявлено даже в тех случаях, когда вознаграждения теперь не ожидалось. Это явление было продемонстрировано в работе Андерсона и соавторов в исследовании активации хвостатого ядра человека при предъявлении стимулов с вознаграждением и повторным предъявлением

таких же стимулов, но без вознаграждения [5]. В данном контексте недавняя работа Андерсона и соавторов была посвящена роли нейромедиатора дофамина в дорсальном полосатом теле человека в процессе сохранения внимания на зрительном объекте, подкрепляющемся вознаграждением [4]. Это дает понимание функционированию восходящей сети произвольного внимания при новом условии появления ценности зрительного объекта для участника эксперимента.

Дофаминергическая и норадреналиновая системы также играют важную роль в процессе удержания внимания. К подобным результатам пришли Маршалл и соавторы [58] в экспериментах над крысами, которым вводили вещество-агонист для дофаминового рецептора D3 SK609, которое также воздействует на транспортер норадреналина в процессе обратного захвата норадреналина. Таким образом, повышение уровня высвобождения и передачи дофамина и норадреналина в префронтальной коре крысы способствовало более устойчивому удержанию внимания грызунов, что позволяет использовать данный модулятор в фармакологии для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

Таким образом, можно выделить фронтостриарную модель, при которой более высокая активация дофаминовых рецепторов D2 и более сильная передача сигнала в полосатом теле в сочетании с подавлением стимуляции дофаминовых рецепторов во фронтальных областях приводят к высокой когнитивной гибкости или улучшенному ориентированию внимания. Наоборот, наиболее оптимальный уровень стимуляции дофаминовых рецепторов в префронтальной коре одновременно со снижением высвобождения дофамина в полосатом теле приводит к стабилизации и повышенным результатам в удержании внимания [22].

Также стоит отметить, что генетически обусловленный базовый уровень выработки дофамина и половая принадлежность значимо влияют на процессы переориентирования внимания. Это было выявлено с помощью методов генотипирования и проведения когнитивных тестов с участием 102 человек [41]. Результат исследования говорит о том, что различный уровень дофамина в полосатом теле у мужчин и женщин по-разному влияет на скорость переключения зрительного внимания: более быстрое ориентирование внимания у женщин значимо связано с более низким уровнем дофамина в полосатом теле, в то время как у мужчин, наоборот, быстрое переключение внимания взаимосвязано с высоким уровнем дофамина в полосатом теле. Стоит отметить, что фактор половой принадлежности испытуемого должен учитываться при оценке его функционального состояния в целом, не только в исследо-

ваниях с использованием генетических методов [1, 2].

Таким образом, норадреналиновая, холинергическая и дофаминергическая системы играют часто модулирующую роль в обработке процессов внимания. С помощью оптогенетических и генетических методов на сегодняшний день стало возможным изучение влияния медиаторных механизмов на внимание у человека, что позволяет не только получать больше данных об их взаимосвязи, но и совершенствовать фармакологические методы лечения нарушений работы мозга, связанных с дисфункцией различных типов внимания.

ЭКЗОГЕННОЕ И ЭНДОГЕННОЕ ВНИМАНИЕ

Другой подход к исследованию разных типов внимания был связан с возможностью сознательно контролировать данный процесс. Так, внимание может быть произвольным, то есть контролируемым и вызываемым волей человека. Часто такой тип внимания в литературе имеет наименование эндогенного или ориентированного на цель. Другой тип внимания может быть вызван внезапным появлением релевантного для человека стимула. Тогда внимание не контролируется человеком и является экзогенным или вызванным стимулом вниманием. Для изучения двух типов зрительного пространственного внимания исследователями часто применяется метод зрительного поиска.

Одной из первых классических работ по изучению пространственного внимания на основе зрительного поиска является исследование Трейсмана [92], которая ввела теорию интеграции признаков. Данная теория предполагает, что если целевой объект отличается от других по нескольким признакам, их сенсорная обработка происходит одновременно, но различными нейронными сетями. Поэтому поиск объекта по более, чем одному признаку, занимает больше времени и требует больших ресурсов на обработку. Внимание в данном случае интегрирует искомые признаки и связывает их в восприятии.

Исследование Трейсмана по пространственному поиску продемонстрировало особенности внимания, вызванного появлением стимула, и внимания, направленного на цель. Парадигма, разработанная авторами, теперь считается классической для изучения характеристик такого вида концентрации внимания.

Модель Трейсмана включает несколько конфигураций: “выпадающий” рор-уп поиск и последовательный поиск объекта. Участнику эксперимента предлагается найти целевой объект, отличающийся от других отвлекающих объектов. В случае “выпадающего” рор-уп поиска целевой

объект имеет одну уникальную характеристику, отличающую его от отвлекающих объектов, например, цвет. Часто при таком поиске реакция на целевой объект обладает высокой скоростью вне зависимости от количества расположенных рядом отвлекающих объектов. Такой результат объясняется авторами восходящей сетью внимания (bottom-up), вызванного появлением стимула.

При последовательном поиске множественные характеристики целевого объекта совпадают с характеристиками отвлекающих объектов, что делает быстрый поиск объекта затруднительным. Целевой объект отличается от отвлекающих объектов уникальным набором данных характеристик (например, целевой объект – зеленый треугольник, среди отвлекающих: треугольников других цветов и других фигур зеленого цвета). В таком случае, по мнению авторов, активируется нисходящее (top-down) внимание, направленное на цель.

Дальнейшие исследования экзогенного и эндогенного более детально раскрыли нейронные процессы, лежащие в основе обработки стимулов, и поведенческие характеристики как результат работы двух нейронных сетей внимания: нисходящей и восходящей. Следующие подразделы представленной работы посвящены подробному анализу работы о двух сетях внимания, предложенной Корбеттой и Шульманом [24].

РАБОТЫ КОРБЕТТЫ И ШУЛЬМАНА

В 2002 году была опубликована работа Корбетты и Шульмана [24], которая легла в основу нового витка исследований, посвященных вниманию. Данная работа представляет собой интегрированный анализ исследований, иллюстрирующих предположение о двух нейронных системах, лежащих в основе функционирования зрительного внимания у человека. Одна из них, нисходящая, базируется в задних теменных отделах коры больших полушарий и ответственна за процесс когнитивной селекции сенсорной входящей информации и исходящих ответов. Вторая, восходящая, сосредоточенная в основном в правом полушарии, централизована в височно-теменной и центральной области лобной коры. Она задействована в процессе детекции значимых стимулов окружающей среды, которые не включены в текущее поле внимания. На данный момент обе сети внимания входят в концепцию системы трех сетей внимания Познера и Петерсона, описанной в следующем подразделе.

При анализе нисходящей сети внимания Корбетта и Шульман фокусируются на обзоре исследований, посвященных модуляции “настройки внимания” нейронального ответа на появление целевого стимула. Так, для определения сети,

производящей зрительный анализ, детекцию, а также ответ на целевой объект, необходимо создать соответствующие экспериментальные условия. В исследовании Каствнера с использованием фМРТ на 5 испытуемых предьявлялась задача на зрительный анализ и детекцию при скрытом внимании, целью которой являлся подсчет искомой картинки (четыре разные картинки появлялись в разных локациях экрана каждые 250 мс) [48]. В экспериментах Шульмана [85] использовалась парадигма подсказок о направлении движения хаотично расположенных на экране точек. Задача участника эксперимента – определить те точки, которые совершили движение, при этом анализировали BOLD-сигнал фМРТ у 19 испытуемых. Были выявлены следующие функциональные области: дорсальная теменная кора вдоль внутритеменной борозды, расширяющаяся срединно назад на верхнюю теменную дольку и спереди к постцентральной борозде, а также дорсальная фронтальная кора, расположенная на пересечении прецентральной и верхней лобной борозды (предположительная область фронтального глазодвигательного поля).

Таким образом, по мнению Корбетты и Шульмана [24], зоны в теменной и фронтальной коре больших полушарий могут отвечать за две основные функции: эндогенного скрытого ожидания появления стимула и подготовки к перемещению взгляда, движению руки и обработке стимула уже после того, как внимание переориентировалось на периферийную локацию.

Также авторы обращают внимание на специализацию областей нисходящего внимания в зависимости от типа задачи и признака для зрительного поиска. Так, при предьявлении ориентировочной подсказки возможной локации целевой точки (стрелкой направо или налево), и дальнейшем появлении точек в различных зонах экрана испытуемый не может использовать локацию как точную подсказку для выполнения задания. При этом, согласно анализу данных фМРТ [85], активируются те же области: теменная, лобная и зрительная кора.

Активность, связанная с подготовкой к движениям и перемещению взгляда, была зарегистрирована в премоторной коре и фронтальном глазодвигательном поле [13, 94]. Корбетта и Шульман также упоминают премоторную теорию как вероятное подтверждение двойной функции коротких структур нисходящей сети внимания.

Восходящая сеть внимания, которую Корбетта и Шульман называют “вызванной стимулом”, способна быстрее переориентировать внимание на появившийся стимул (около 50 мс). Так, в одном из исследований [15] измеряли латентность нейронной активности во фронтальной (дорсолатеральная префронтальная кора и фронтальное

глазодвигательное поле) и теменной (латеральная внутритеменная область) долях коры при выполнении задачи на “выпадающий” (pop-up) и последовательный поиск (парадигма Трейсман), то есть на экзогенное внимание, вызванное стимулом, и эндогенное внимание, направленное на поиск цели соответственно. Согласно результатам, области в теменной доле коры реагировали “быстрее”, чем фронтальные, во время задачи на внимание, вызванное стимулом. Области во фронтальной коре “раньше” (то есть их латентность была ниже, чем в теменных областях) реагировали при концентрации внимания, направленного на поиск цели, при более сложном эндогенном задании.

При функционировании вентральной сети внимания, как указывают Корбетта и Шульман, при появлении стимула наблюдается продолжительное торможение обрабатываемой локации подсказки в узлах нисходящей сети внимания. Данный эффект имеет название “торможение возврата” – повторяющиеся периоды “подавления” активности в области сенсорной обработки стимула, находящегося в фокусе внимания [50].

Поведенческое выражение эффекта торможения возврата можно описать следующими наблюдениями: после получения пространственной “подсказки” можно наблюдать одномоментное улучшение поведенческих показателей (например, высокую скорость реакции) при появлении стимула в другом месте от подсказки. В среднем через 300 мс реакция на локацию подсказки становится хуже, чем на локацию вне подсказки. Подобный эффект авторы [50] связывают с ритмической обработкой зрительной области подсказки, которая сопровождается сменой усиления и угнетения (гамма- и альфа-частотными осцилляциями соответственно). Таким образом, сеть внимания для более эффективного использования своего ресурса попеременно “обрабатывает” сразу несколько пространственных локаций одновременно, сохраняя концентрацию на преобладающей зрительной зоне.

Торможение возврата – интересный феномен, отдельно заинтересовавший ученых, занимающихся вниманием. На сегодняшний день отсутствует консенсус относительно точных нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе торможения возврата. Например, еще не ясно [96], какой механизм вызывает данный феномен: торможение возврата наступает на этапе концентрации внимания и восприятия определенной области или только во время реакции, к примеру, перед саккадой. Ранние работы [71] демонстрировали предварительную предсаккадическую активность при сниженной реакции человека на предыдущую локацию внимания. Следующие эксперименты, анализирующие перемещения взгляда с

помощью айтрекинга на 14 испытуемых, показали, что торможение возврата при движении глаз не влияет на восприятие объектов на периферии — восприятие изменения цвета объектов в этой области не “тормозилось”, но влияет на скорость и точность реакции. Также известно, что феномен торможения возврата наступает до моторной реакции, но после предотвращения саккад [70]. Результаты анализа вызванных потенциалов (ERP) P1 и N1 и моторного латерализованного потенциала готовности (LRP) ЭЭГ показали, что торможение возврата не ассоциировано с моторными движениями, но связано с повышенной латентностью подготовки к реакции (LRP) и сниженной амплитудой зрительной обработки локации (ERP).

Торможение возврата может быть связано в равной степени с моторными процессами и процессами внимания [91]. Авторы анализировали вызванные потенциалы с использованием метода решения обратной задачи ЭЭГ LORETA, зарегистрировав сигнал от 129 отведений у 20 испытуемых, разбив феномен обратного захвата на три стадии в зависимости от времени демонстрации подсказки: ранняя стадия (110–240 мс), средняя стадия (240–350 мс), поздняя стадия (350–650 мс). На средней стадии наблюдается активация в основном в лобной коре и теменной коре. На поздней стадии — в затылочно-теменной коре, но, в отличие от ранней стадии, области активации переместились в ипсилатеральное полушарие целевого местоположения. Эти результаты указывают на то, что феномен торможения возврата связан как с процессами внимания, так и с двигательными реакциями.

Феномен торможения возврата изучался также с точки зрения работы сетей внимания. Среди исследователей на данный момент нет единого мнения, какой именно узел сети внимания инициирует процесс подавления сенсорной обработки (что сопровождается высоким уровнем альфа-частотных осцилляций). Согласно нейрофизиологическим экспериментам как на приматах, так и на людях, теменная [17] и фронтальная кора [45, 89] могут контролировать альфа-активность при сенсорной обработке. Возможно, данная функция распределена между двумя узлами сети внимания в зависимости от условий задачи и от характеристик предъявляемого стимула. Так, затормаживание фронтальной коры наблюдалась при сенсорной обработке отвлекающих факторов, то есть инактивация фронтальных долей связана с отвлечением от целевой задачи.

Восходящая (вентральная) сеть внимания обрабатывает стимул, находящийся вне поля внимания, а также низкочастотный стимул, вне зависимости от их локации, сенсорной модальности или условий задачи. В большинстве исследований, направленных на выявление внимания, вы-

званного стимулом, демонстрируется активация височно-теменного соединения и вентральной лобной коры (включая нижнюю лобную извилину, центральную лобную извилину и префронтальную кору) в правом полушарии. Следующие исследования продемонстрировали, что активация вентральной сети внимания не зависит от специфики стимула или от типа поведенческой задачи. При предъявлении стимулов методом “oddball”, предполагающим реакцию участника эксперимента на девиантный, то есть отличающийся от ряда предъявляемых, стимул [30], было выявлено, что вентральная система активируется как при внезапном нерегулярном появлении зрительного стимула, так и при внезапном появлении слуховых или тактильных стимулов. В целом можно предположить генерализованный механизм реакции вентральной восходящей сети внимания на стимулы различной модальности, так как она в среднем в равной степени реагирует на различные внезапные стимулы.

Альтернативным интересным вопросом является взаимодействие исходных нейронных сетей внимания, предложенных Корбеттой и Шульман. Важным подходом при изучении нейрофизиологических сетей внимания является изучение коннективности, то есть связей нейронных популяций в различных областях коры мозга через выявление корреляций активности между областями. Одним из методов выявления коннективности является измерение синхронности потенциалов локальных полей (local field potentials, LFP) в разных областях. Потенциалы локального поля представляют собой суммарную активность синаптических и постсинаптических разрядов нейронных популяций определенной области. Синхронизацию между интересующими зонами интереса можно проанализировать, сравнив потенциалы локального поля в этих двух структурах. Бушман и Миллер [15] в своей работе продемонстрировали синхронизацию в гамма-диапазоне (33–55 Гц) между областями фронтального глазодвигательного поля и латеральной внутритеменной областью во время выполнения задания на внимание, вызванное стимулом. Синхронизация между этими областями наблюдалась также в бета-диапазоне (22–34 Гц) при выполнении задачи на внимание, ориентированном на цель. Пока представляется сложным дать более точную интерпретацию коннективности в различных частотных диапазонах, однако, существует предположение, что синхронизация в гамма-частотном диапазоне отражает прямое распространение сигнала, а в бета-частотном — распространение сигнала в обратном направлении [9].

Вентральная (восходящая) сеть внимания, по предположению Корбетты и Шульмана [24], является “автоматическим выключателем” системы нисходящей сети внимания. По их мнению, такое

взаимодействие вентральной и дорсальной сети обеспечивается за счет наличия связей между височно-теменным соединением и внутритеменной борозды. Так, предположительно, участки внутритеменной борозды могут передавать височно-теменному соединению информацию о поведенчески важных стимулах окружающей среды, обрабатываемых зрительной корой. Области вентральной лобной коры восходящей сети внимания могут участвовать в селекции и оценке новых сенсорных стимулов. Пока это предположение авторов остается открытым: эмпирические наблюдения взаимодействия нейронных сетей внимания привели к возникновению нескольких теорий комплексной работы системы концентрации внимания [57]. На данный момент выявлено, что вентральная сеть может деактивировать дорсальную при появлении нерелевантного, но внешне значимого стимула. Это подтверждает одно из исследований [53] с использованием парадигмы Познера и анализом вызванных потенциалов Р1 ЭЭГ (индекс активации дорсальной сети). В данном эксперименте при участии 36 испытуемых было показано снижение амплитуды ВП 128 канальной записи ЭЭГ при “неправильных” подсказках (и появлении целевого стимула с другой стороны экрана), а также при нейтральных подсказках. Так, деактивация и активация дорсальной сети зависит от того, насколько отвлекающий стимул похож на целевой [57]. Таким образом, вопрос о взаимодействии двух сетей внимания в различных условиях остается открытым.

ТРИ СЕТИ ВНИМАНИЯ ПОЗНЕРА И ПЕТЕРСОНА

Значительное количество исследований за последние двадцать лет было посвящено изучению функционирования различных нейронных сетей процессов концентрации внимания, их систематизации, а также понятию коннективности [3]. Наибольшее влияние в научной среде получила модель, в настоящее время используемая для изучения разных аспектов внимания человека, — система трех сетей внимания, предложенная Познером и Петерсоном в 1990 году [69], совместно с дополнившей ее работой Корбетты и Шульмана [24].

В 1990 году Познер и Петерсен опубликовали ставшую фундаментальной работу о системе внимания в мозге человека [69]. Базовые предпосылки к данной работе состояли в следующих результатах предыдущих исследований:

— нейронная система внимания анатомически отличается от систем обработки информации и совершения определенных действий. Таким образом, система внимания должна изучаться как автономная самостоятельная система наряду с сенсорными и моторными системами;

— внимание обеспечивается активностью нейронов в различных структурах и анатомических областях мозга. Так, нельзя выделить одну структуру мозга, обеспечивающую сохранение и перемещение внимания, в то же время невозможно представить внимание как генерализованную функцию, обеспеченную всеми структурами мозга;

— области мозга, обеспечивающие функционирование внимания, отличаются между собой функционально.

Авторы выделили основные три сети, которые в функциональной совокупности обеспечивают концентрацию внимания на какой-либо пространственной области.

1. Сеть пробуждения (англ. “alerting”)

Обретение и сохранение состояния предупреждения, включающего систему регуляции норадреналина и активации голубого пятна, а также лобную и теменную доли.

2. Сеть ориентирования (англ. “orienting”)

Переориентация внимания на сенсорный стимул, которая вовлекает вентральную и дорсальную лобную и теменную доли, а также подкорковые структуры — верхнее двухолмие и подушку таламуса.

3. Сеть исполнительного контроля (англ. “executing”)

Сеть исполнительного контроля регулирует волевой ответ на стимул. Активирует переднюю поясную кору, островковую долю и нижележащее полосатое тело.

Представленные сети внимания, по мнению Познера, позволяют контролировать положительные и отрицательные эмоции при предъявлении какого-либо стимула, проявлять осознанность и совершать волевые действия [67].

На данный момент известно, какие области мозга обеспечивают функционирование всех трех сетей внимания, какова биохимическая основа сетей, а также экспрессия каких генов отвечает за их особенности.

К 1985–1990 гг., когда появились более точные инструменты и оборудование для визуализации работы мозга, Познер выявил локализацию, составляющую основу трех систем внимания [69].

Сначала Познер проводил исследования по выявлению различных функций внимания, в том числе при чтении слов. Авторами было выяснено, что при продумывании простой ассоциации слова, в сравнении с прочтением слова вслух без смысловой нагрузки, усиливаются сигналы позитронно-эмиссионной томограммы (ПЭТ), локализованные в поясной извилине [65]. Один из соавторов Познера предложил убедиться в том, что активация поясной извилины вызвана именно концентрацией внимания на слове, то есть восприятием его смысла. Для этого исследователи

использовали тест Струпа, который включал семантический конфликт. Суть теста представляла собой наименования различных цветов (красный, синий, желтый, фиолетовый и др.), представленные другими цветами (слово “красный” написано синим, слово “желтый” написано зеленым). Задачей участника эксперимента было как можно быстрее указать на цвет, которым было написано представленное слово. Метод Струпа был опубликован в 1935 г. [88] и активно использовался и используется экспериментальными психологами в качестве измерения гибкости когнитивного контроля, а также при наблюдении возрастных изменений в мозге. Так, авторы во главе с Познером выяснили, что при наличии конфликта в стимульном представлении активируется дорсальная часть поясной извилины [16].

Далее, для разграничения индивидуальных особенностей функционирования мозга, а также для выявления персональных особенностей работы трех систем внимания Познером с соавторами была разработана парадигма ANT (the Attentional network test) [33]. Парадигма теста заключается в следующем: участника эксперимента просят обращать внимание на стрелку в центре ряда и как можно быстрее реагировать, нажимая на клавишу направления стрелки. Стимульный конфликт обеспечивается стрелками по обе стороны в одном ряду с целевой. При этом “отвлекающие” стрелки могут быть направлены в ту же сторону, что и целевая (конгруэнтный стимул) или в противоположную (не конгруэнтный стимул). Направляющие ориентирование внимания подсказки указывали на то, где или когда появится целевой стимул.

В то же время мета-исследования [56] продемонстрировали корректную оценку обработки конфликтного стимула, при этом слабую надежность для оценки оповещательной и ориентировочной сети внимания. Тест, по мнению авторов, все равно можно использовать для определения межличностных различий в функционировании сетей. Хотя требуются дополнительные исследования для проведения взаимосвязи индивидуальных различий с характеристиками нервной системы каждого испытуемого или иных персональных характеристик.

Через методы диффузно-тензорной визуализации было выяснено, что оценки при тестировании ANT значимо коррелируют с движением белого вещества в сетях, анатомически относящихся к трем представленным выше сетям внимания [63]. Были обнаружены структурно-функциональные корреляции между пробуждением внимания и движением белого вещества в передней части внутренней капсулы, ориентированием и активностью сплениума мозолистого тела, а также

разрешением конфликтного стимула и лучевой короной.

Выявлено и точно ясно, что все три сети внимания, хотя структурно и анатомически находятся в различных областях мозга, тесно взаимосвязаны и коммуницируют между собой [67]. Три сети внимания являются общими для всех, но каждая из них имеет индивидуальные особенности для каждого человека. Данные особенности могут быть следствием как генетических различий, так и различий в полученном в течение жизни опыте.

Далее рассмотрим выявленные за последние десятилетия физиологические особенности представленных Познером и Петерсоном трех сетей внимания.

Сеть пробуждения

Одним из основных узлов сети пробуждения, ответственной за получение и поддержание состояния бдительности и активного внимания, является голубое пятно в стволе мозга, сигналы от которого проецируются во фронтальные и затылочные области коры по путям распространения норадреналина. Первоначально Познер и Петерсон в первой работе, посвященной системам внимания, опирались на существовавшие тогда знания о роли ствольных структур мозга, включая роль ретикулярной формации, обеспечивающих масштабные возбуждающие процессы в коре, которые поддерживают состояние бдительности и внимания. Для того, чтобы изучать сеть пробуждения, авторы включали в экспериментальную часть предупреждающий сенсорный сигнал, оповещающий локацию целевого стимула. Данный сигнал изменял фазу бдительности, что демонстрировало изменения активности голубого пятна, источника секреции и распространения норадреналина [11].

Более детальное изучение норадренергической системы мозга и понимание того, как она влияет на поведенческие функции, на циркадные ритмы (участвует в регуляции бодрствования) и на выполнение различных задач приматами, позволило Познеру и Петерсону обнаружить локализацию сети пробуждения. Так, во время активного бдительного внимания наблюдалась наиболее высокая фазная и тоническая активность голубого пятна [8].

Для более детального изучения влияния норадренергической системы на процессы внимания ученые использовали описанный выше “метод Познера” с подсказками-ключами на людях, обезьянах и крысах. Однако, им важно было понимание того, как именно норадреналин и позднее выявленный ацетилхолин влияют на разные сети внимания отдельно. В используемой пара-

дигме таким образом было важно разделить сеть пробуждения, то есть информацию о времени появления целевого стимула, и сеть ориентирования, то есть информацию о локации появления целевого стимула. Для этого использовали разные виды подсказок: “где” будет целевой стимул и “когда” он появится [11]. Результаты продемонстрировали следующее: норадреналин значительно влияет на работу сети пробуждения, то есть приводит систему в “готовность” и “отвечает” на вопрос “когда реагировать”. Приматы и люди с более высокими показателями выброса норадреналина, быстрее реагировали на появление целевого стимула. Примечательно, что норадреналин не оказал влияние на сеть ориентирования внимания, то есть значимо не изменил реакцию на определение локации целевого стимула.

Сеть ориентирования

Сеть ориентирования, направляющая открытое (с сопровождением взгляда и поворота головы) и скрытое (без перемещения направления взгляда и поворота головы) внимание, локализована в вентральной фронтальной коре, височно-теменном соединении, фронтальном глазодвигательном поле, внутритеменной борозде и верхней теменной доле.

Ориентирование скрытого внимания может быть осуществлено без движений взгляда. Более того, скрытое внимание может ориентироваться в направлении, противоположном саккадам [72]. Это опровергло гипотезу о том, что ориентирование внимания тесно связано с подготовкой саккад. Как уже было описано ранее в подразделе о премоторной теории внимания, области фронтальной коры, обеспечивающие процесс скрытого внимания и саккад, практически идентичны: различия представляют только три клеточные структуры во фронтальном глазодвигательном поле [86]. Как предположил Познер [66], само ориентирование внимания более связано с подготовкой к саккаде, чем сохранение и удержание внимания на какой-либо области. Существует альтернативное предположение [20] о том, что ориентирование внимания может формировать план траектории саккад.

Сеть исполнительного контроля

Сеть исполнительного контроля, включенная в процесс детекции цели, а также выбора целевого объекта для осознанной обработки, имеет локализацию в передней поясной извилине, островковой доле и полосатом теле.

Обнаруженная Познером и Петерсоном [69] активность в медиальной лобной доле и передней поясной извилине при выполнении задач на внимание была более высокой при восприятии целе-

вого стимула, чем при восприятии нецелевого, при наличии конфликтующего стимула в сравнении с отсутствием конфликта, а также при ошибках в сравнении с правильным выполнением. Это свидетельствует об активном участии представленных областей коры в контролирующей нисходящей регуляции выполнения задания. Данное наблюдение подтверждают имеющиеся на данный момент теории о функционировании двух различных сетей исполнительного контроля.

Существует две разделенные сети исполнительного контроля. Об этом свидетельствуют исследования, направленные на выявление активности, относящейся к нисходящему контролю выполнения задач [25, 27, 64]. Одна из сетей активируется только в начале каждой задачи и приостанавливается к ее завершению (лобно-теменная контрольная система, *frontoparietal network*), другая имеет постоянную активность на протяжении всех задач, предположительно, обрабатывая и сохраняя заданные условия поставленной задачи (поясная оперкулярная сеть, *singulo-opercular control network*).

Анализ анатомических областей, задействованных в основе выполнения задачи, дал понимание того, как функционирует поясная-оперкулярная сеть исполнительного контроля [29]. Исследовательский дизайн работы включал 10 задач (видоизмененная модель Познера с различными модальностями, в том числе слуховые, буквенные, символьные, цветовые подсказки, а также ответы вслух, двигательные ответы, а также намеренно ошибочная обратная связь в двух из десяти задач). Анализ BOLD-сигнала фМРТ 183 участников продемонстрировал постоянную активность с начала эксперимента и практически на протяжении выполнения всех задач в дорсальной передней поясной коре/медиальной верхней лобной коре, а также в переднем островке и префронтальной коре. Представленные зоны также активировались при “совершении ошибок”, что позволило авторам представить их как корневую систему, модулирующую условия задачи.

На основе вышеуказанного исследования авторами были выделены 39 зон интереса [28] для того, чтобы проанализировать наличие коннективности между выявленными областями мозга, отвечающими за выполнение задачи. Представленный анализ функциональных карт коннективности и корреляционных матриц, а также анализ графов позволил авторам выделить две исполнительные сети. Лобно-теменная сеть представляет собой взаимодействующие между собой участки латеральной лобной и теменной коры, активирующиеся при предъявлении стартовой подсказки на время выполнения каждой задачи, а также детектирующие ошибки. Дорсальная передняя поясная извилина/медиальная верхняя лобная кора,

передняя островковая/префронтальная кора составляют вторую сеть, которая сохраняет активность и контроль на протяжении выполнения всех 10 задач, предположительно модулируя общее целеполагание. Авторами не обнаружено значимой взаимосвязи между этими двумя сетями исполнительного контроля.

Таким образом, были сформулированы [27] две исполнительные сети внимания: лобно-теменная (frontoparietal control network) и поясно-оперкулярная сеть (cingulo-opercular network). Функциональные различия представленных сетей были также обнаружены в исследовании [64] у людей с очаговым повреждением в лобно-теменной и поясно-оперкулярной сетях внимания. Результат исследования показал, что при нарушениях в работе одного звена в каждой из сетей значимо влияет на работу всей сети. Более того, представленные сети являются автономными — повреждение в одной из сети не влияет на функциональность другой.

Дальнейшие исследования выявили важные функциональные особенности двух исполнительных сетей внимания. Одна из работ была проведена с использованием метода фМРТ и участием 18 испытуемых [25] во время выполнения когнитивных семантических, лексических и зрительных геометрических задач. Участникам эксперимента предлагалось отвечать на вопросы об объектах окружающего мира, например, при выводе изображения акулы ответить на вопрос “Живое ли это существо?”, при выводе слов, получится ли вставить пропущенные буквы и получить существующее слово или сравнить две фигуры. Результаты анализа сканов фМРТ продемонстрировали высокую коннективность узлов лобно-теменной и поясно-оперкулярной сетей внимания соответственно, а также значимую активацию лобно-теменной сети при выполнении каждой подзадачи.

Альтернативное исследование [43] было посвящено выявлению влияния работы представленных сетей на выполнение задач на оперативную память, теста Струпа и когнитивной задачи на составление по порядку букв и цифр среди пожилого населения (275 испытуемых старше 65 лет). В результате обнаружены значимые корреляции коннективности в лобно-теменной сети с эффективностью работы оперативной памяти, а активность в поясно-оперкулярной сети была взаимосвязана с результатами выполнения задач, требующих комплексную когнитивную нагрузку и сопоставление символьных обозначений.

Примечательно, что лобно-теменная исполнительная сеть отличается от сети ориентирования. Возможно, это имеет отношение к их первоначальному функциональному объединению в детском возрасте, о чем говорят результаты лонгитюдного исследования Ротбарта [77].

Изначально исследование проводилось для того, чтобы понять, в какой мере функционирование трех сетей внимания имеет генетические индивидуальные различия или приобретается в течение жизненного опыта. Было проведено лонгитюдное исследование того, как характеристики трех систем внимания у 7-месячных младенцев меняются и влияют на самоконтроль по мере взросления. С помощью фМРТ и видеоизмененной геймифицированной парадигмы Познера было выяснено что те дети, которые через ориентирование внимания предупреждали появление целевого стимула, отличались большим самоконтролем среди сверстников, а также лучше контролировали эмоциональный дистресс при появлении возможного пугающего стимула [77].

Предупреждающая движения глаз активность, обнаруженная у детей 7-ми месяцев положительно коррелировала с оценками тестирования сети ориентирования по системе ANT тех же детей спустя 3 года. Это дало понимание того, что именно система ориентирования является основным регуляторным механизмом у детей в то время, пока не сформированы сеть пробуждения и исполнительная сеть. С возрастом у детей исполнительная сеть внимания берет на себя функцию управления и контроля эмоций и чувств [77].

Таким образом, исходя из выявленных авторами пересечений в активных областях коры при различных модуляциях внимания, дуальную систему внимания Корбетта и Шульман включили в сеть ориентирования Познера и Петерсона, подразделив ее на две подсети — нисходящую (внутриременная борозда, верхняя теменная доля и фронтальное глазодвигательное поле) и восходящую (вентральная лобная кора и височно-теменное соединение).

Так, система Познера и Петерсона о трех сетях внимания на данный момент включает следующие анатомические области:

— сеть пробуждения (голубое пятно, лобная и теменная кора правого полушария, норадренергическая система);

— сеть ориентирования (восходящая (височно-теменное соединение, вентральная лобная кора) и нисходящая (дорсальная теменная кора и фронтальное глазодвигательное поле) сети [24]);

— сеть исполнительного контроля (лобно-затылочная (дорсальная лобная кора, внутритеменная борозда, внутритеменная доля, прекунеус, медиальная поясная кора) и поясно-оперкулярная (передняя префронтальная кора, дорсальная передняя поясная кора и передний островок) сети).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью представленного обзора было рассмотрение существующих теорий и парадигм исследо-

вания внимания человека с позиции нейронауки. С развитием нейрофизиологических инструментальных методов с 1990-х годов начали появляться первые системообразующие работы, в которых наблюдается попытка привести выявленные экспериментально эмпирические данные к одной теории. Одна из таких теорий получила значимое распространение среди ученых – теория трех сетей внимания Познера и Петерсона [69]. На сегодняшний день данная теория “разрослась” и теперь представляет собой не только три нейронные сети внимания: сеть пробуждения, сеть ориентирования и сеть исполнительного контроля, но и их составляющие. Так, Корбетта и Шульман [24] предложили собственную парадигму, включенную в сети ориентирования внимания и представляющую собой: восходящую (или вызванную стимулом) и нисходящую (ориентированную на цель) сеть. В свою очередь, Дозенбах [27] предложил свою теорию с двумя отдельными, но взаимодействующими друг с другом сетями исполнительного контроля по Познеру: лобно-затылочную и поясно-оперкулярную сети, отвечающие за выполнение каждой подзадачи в отдельности и всего задания целиком соответственно. Таким образом, изначальная система трех сетей внимания по Познеру и Петерсону теперь дополнена теориями, разрабатывавшимися другими учеными – Корбеттой и Шульманом и Дозенбахом.

В данной работе были рассмотрены и другие теории, объясняющие функционирование внимания на уровне нейрофизиологии: премоторная теория внимания, теория нормализации внимания, частотная теория внимания. Все они направлены на попытку системно рассмотреть детали и функциональные особенности влияния разных типов внимания – открытого, скрытого, экзогенного и эндогенного – на сенсорное восприятие человека, а также продемонстрировать общие закономерности нейрофизиологических процессов, лежащих в основе данных систем.

Более того, в данном обзоре представлен небольшой анализ существующих исследований о подкорковых структурах, обеспечивающих функционирование внимания, и о медиаторных механизмах внимания. Данная область изучения на сегодняшний день является передовой и наиболее значимой, так как позволяет более точно оценить особенности работы различных узлов вышеупомянутых сетей внимания и принципы взаимодействия сетей внимания между собой, что приводит к единому сознательному процессу концентрации внимания человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лебедева Н.Н., Вехов А.В., Каримова Е.Д. Гендерные особенности реакций в различных функцио-

нальных состояниях при операторской деятельности // Биомедицинская радиоэлектроника. 2013. Т. 2. С. 28–35.

2. Лебедева Н.Н., Каримова Е.Д., Вехов А.В., Милованова Г.Б. Изменения сенсомоторных реакций у пациентов с различными аффективными расстройствами. 2018. Т. 9. С. 31–38.
3. Лебедева Н.Н., Майорова Л.А., Каримова Е.Д., Казмирова Е.А. Коннектомика: достижения и перспективы // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46. № 3. С. 17–45.
4. Anderson B.A., Kuwabara H., Wong D.F. The role of dopamine in value-based attentional orienting // Current Biology. 2016. V. 26. № 4. P. 550–555.
5. Anderson B.A., Laurent P.A., Yantis S. Value-driven attentional priority signals in human basal ganglia and visual cortex // Brain Research. 2014. V. 1587. P. 88–96.
6. Antonov P.A., Chakravarthi R., Andersen S.K. Too little, too late, and in the wrong place: Alpha band activity does not reflect an active mechanism of selective attention // NeuroImage. 2020. V. 219. P. 117006.
7. Armstrong K.M., Chang M.H., Moore T. Selection and Maintenance of Spatial Information by Frontal Eye Field Neurons // J. Neuroscience. 2009. V. 29. № 50. P. 15621–15629.
8. Aston-Jones G., Cohen J.D. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: Adaptive Gain and Optimal Performance // Annual Review of Neuroscience. 2005. V. 28. № 1. P. 403–450.
9. Bastos A.M., Litvak V., Moran R. A DCM study of spectral asymmetries in feedforward and feedback connections between visual areas V1 and V4 in the monkey // NeuroImage. 2015. V. 108. P. 460–475.
10. Baxter M.G., Bucci D.J. Selective immunotoxic lesions of basal forebrain cholinergic neurons: Twenty years of research and new directions // Behavioral Neuroscience. 2013. V. 127. № 5. P. 611–618.
11. Beane M., Marrocco R.T. Norepinephrine and acetylcholine mediation of the components of reflexive attention: implications for attention deficit disorders // Progress in Neurobiology. 2004. V. 74. № 3. P. 167–181.
12. Bichot N.P., Rossi A.F., Desimone R. Parallel and Serial Neural Mechanisms for Visual Search in Macaque Area V4 // Science. 2005. V. 308. № 5721. P. 529–534.
13. Bruce C.J., Goldberg M.E. Primate frontal eye fields. I. Single neurons discharging before saccades // J. Neurophysiology. 1985. V. 53. № 3. P. 603–635.
14. Burk J., Sarter M. Dissociation between the attentional functions mediated via basal forebrain cholinergic and GABAergic neurons // Neuroscience. 2001. V. 105. № 4. P. 899–909.
15. Buschman T.J., Miller E.K. Top-Down Versus Bottom-Up Control of Attention in the Prefrontal and Posterior Parietal Cortices // Science. 2007. V. 315. № 5820. P. 1860–1862.
16. Bush G., Luu P., Posner M.I. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex // Trends in Cognitive Sciences. 2000. V. 4. № 6. P. 215–222.
17. Capotosto P., Babiloni C., Romani G.L., Corbetta M. Frontoparietal Cortex Controls Spatial Attention through Modulation of Anticipatory Alpha Rhythms //

- Journal of Neuroscience. 2009. V. 29. № 18. P. 5863–5872.
18. Carrasco M. Visual attention: The past 25 years // Vision Research. 2011. V. 51. № 13. P. 1484–1525.
 19. Carrasco M., Ling S., Read S. Attention alters appearance // Nature Neuroscience. 2004. V. 7. № 3. P. 308–313.
 20. Casteau S., Smith D.T. Associations and Dissociations between Oculomotor Readiness and Covert Attention // Vision. 2019. V. 3. № 2. P. 17.
 21. Cieslik E.C., Seidler I., Laird A.R. Different involvement of subregions within dorsal premotor and medial frontal cortex for pro- and antisaccades // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2016. V. 68. P. 256–269.
 22. Cools R., D'Esposito M. Inverted-U-Shaped Dopamine Actions on Human Working Memory and Cognitive Control // Biological Psychiatry. 2011. V. 69. № 12. P. e113–e125.
 23. Corbetta M., Akbudak E., Conturo T.E. A Common Network of Functional Areas for Attention and Eye Movements // Neuron. 1998. V. 21. № 4. P. 761–773.
 24. Corbetta M., Shulman G.L. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain // Nature Reviews Neuroscience. 2002. V. 3. № 3. P. 201–215.
 25. Crittenden B.M., Mitchell D.J., Duncan J. Task Encoding across the Multiple Demand Cortex Is Consistent with a Frontoparietal and Cingulo-Opercular Dual Networks Distinction // The J. Neuroscience. 2016. V. 36. № 23. P. 6147–6155.
 26. Davidson M.C., Marrocco R.T. Local Infusion of Scopolamine Into Intraparietal Cortex Slows Covert Orienting in Rhesus Monkeys // J. Neurophysiology. 2000. V. 83. № 3. P. 1536–1549.
 27. Dosenbach N.U.F., Fair D.A., Cohen A.L. A dual-networks architecture of top-down control // Trends in Cognitive Sciences. 2008. V. 12. № 3. P. 99–105.
 28. Dosenbach N.U.F., Fair D.A., Miezin F.M. Distinct brain networks for adaptive and stable task control in humans // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2007. V. 104. № 26. P. 11073–11078.
 29. Dosenbach N.U.F., Visscher K.M., Palmer E.D. A Core System for the Implementation of Task Sets // Neuron. 2006. V. 50. № 5. P. 799–812.
 30. Downar J., Crawley A.P., Mikulis D.J., Davis K.D. The Effect of Task Relevance on the Cortical Response to Changes in Visual and Auditory Stimuli: An Event-Related fMRI Study // NeuroImage. 2001. V. 14. № 6. P. 1256–1267.
 31. Engel F.L. Visual conspicuity, directed attention and retinal locus // Vision Research. 1971. V. 11. № 6. P. 563–575.
 32. Everitt B.J., Robbins T.W. Central cholinergic systems and cognition // Annual Review of Psychology. 1997. V. 48. № 1. P. 649–684.
 33. Fan J., McCandliss B.D., Sommer T. Testing the Efficiency and Independence of Attentional Networks // J. Cognitive Neuroscience. 2002. V. 14. № 3. P. 340–347.
 34. Fiebelkorn I.C., Kastner S. A Rhythmic Theory of Attention // Trends in Cognitive Sciences. 2019. V. 23. № 2. P. 87–101.
 35. Fiebelkorn I.C., Kastner S. Functional Specialization in the Attention Network // Annual Review of Psychology. 2020. V. 71. № 1. P. 221–249.
 36. Fiebelkorn I.C., Pinsk M.A., Kastner S. A Dynamic Interplay within the Frontoparietal Network Underlies Rhythmic Spatial Attention // Neuron. 2018. V. 99. № 4. P. 842–853.e8.
 37. Foxe J.J., Simpson G.V., Ahlfors S.P. Parieto-occipital ~10 Hz activity reflects anticipatory state of visual attention mechanisms // NeuroReport. 1998. V. 9. № 17. P. 3929–3933.
 38. Fries P., Reynolds J.H., Rorie A.E., Desimone R. Modulation of Oscillatory Neuronal Synchronization by Selective Visual Attention // Science. 2001. V. 291. № 5508. P. 1560–1563.
 39. Gregoriou G.G., Gotts S.J., Desimone R. Cell-Type-Specific Synchronization of Neural Activity in FEF with V4 during Attention // Neuron. 2012. V. 73. № 3. P. 581–594.
 40. Gritton H.J., Howe W.M., Mallory C.S. Cortical cholinergic signaling controls the detection of cues // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2016. V. 113. № 8. P. E1089–E1097.
 41. Gurvich C., Rossell S.L. Dopamine and cognitive control: Sex-by-genotype interactions influence the capacity to switch attention // Behavioural Brain Research. 2015. V. 281. P. 96–101.
 42. Haegens S., Nacher V., Luna R. α -Oscillations in the monkey sensorimotor network influence discrimination performance by rhythmical inhibition of neuronal spiking // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011. V. 108. № 48. P. 19377–19382.
 43. Hausman H.K., Hardcastle C., Albizu A. Cingulo-opercular and frontoparietal control network connectivity and executive functioning in older adults // GeroScience. 2021. V. 44. P. 847–866.
 44. Helfrich R.F., Fiebelkorn I.C., Szczepanski S.M. Neural Mechanisms of Sustained Attention Are Rhythmic // Neuron. 2018. V. 99. № 4. P. 854–865.e5.
 45. Helfrich R.F., Huang M., Wilson G., Knight R.T. Prefrontal cortex modulates posterior alpha oscillations during top-down guided visual perception // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2017. V. 114. № 35. P. 9457–9462.
 46. Helmholtz H.L., Southall J.P. Treatise on Physiological Optics. 1962.
 47. Hogendoorn H. Voluntary Saccadic Eye Movements Ride the Attentional Rhythm // J. Cognitive Neuroscience. 2016. V. 28. № 10. P. 1625–1635.
 48. Kastner S., Pinsk M.A., De Weerd P. Increased Activity in Human Visual Cortex during Directed Attention in the Absence of Visual Stimulation // Neuron. 1999. V. 22. № 4. P. 751–761.
 49. Kelly S.P., Lalor E.C., Reilly R.B., Foxe J.J. Increases in Alpha Oscillatory Power Reflect an Active Retinotopic Mechanism for Distracter Suppression During Sustained Visuospatial Attention // J. Neurophysiology. 2006. V. 95. № 6. P. 3844–3851.
 50. Klein R.M. Inhibition of return // Trends in Cognitive Sciences. 2000. V. 4. № 4. P. 138–147.
 51. Koelewijn L., Rich A.N., Muthukumaraswamy S.D., Singh K.D. Spatial attention increases high-frequency

- gamma synchronisation in human medial visual cortex // *NeuroImage*. 2013. V. 79. P. 295–303.
52. *Krauzlis R.J., Lovejoy L.P., Zénon A.* Superior Colliculus and Visual Spatial Attention // *Annual Review of Neuroscience*. 2013. V. 36. № 1. P. 165–182.
 53. *Lasaponara S., Chica A.B., Lecce F.* ERP evidence for selective drop in attentional costs in uncertain environments: Challenging a purely premotor account of covert orienting of attention // *Neuropsychologia*. 2011. V. 49. № 9. P. 2648–2657.
 54. *Leonard J.A.* Partial advance information in a choice reaction task // *British Journal of Psychology*. 1958. V. 49. № 2. P. 89–96.
 55. *Lowet E., Gomes B., Srinivasan K.* Enhanced Neural Processing by Covert Attention only during Microsaccades Directed toward the Attended Stimulus // *Neuron*. 2018. V. 99. № 1. P. 207–214.e3.
 56. *MacLeod J.W., Lawrence M.A., McConnell M.M.* Appraising the ANT: Psychometric and theoretical considerations of the Attention Network Test. // *Neuropsychology*. 2010. V. 24. № 5. P. 637–651.
 57. *Manini G., Botta F., Martín-Arévalo E.* Attentional Capture From Inside vs. Outside the Attentional Focus // *Frontiers in Psychology*. 2021. V. 12. P. 1–20.
 58. *Marshall C.A., Brodnik Z.D., Mortensen O.V.* Selective activation of Dopamine D3 receptors and norepinephrine transporter blockade enhances sustained attention // *Neuropharmacology*. 2019. V. 148. P. 178–188.
 59. *Mathewson K.E., Gratton G., Fabiani M.* To See or Not to See: Prestimulus Phase Predicts Visual Awareness // *J. Neuroscience*. 2009. V. 29. № 9. P. 2725–2732.
 60. *McAlonan K., Cavanaugh J., Wurtz R.H.* Guarding the gateway to cortex with attention in visual thalamus // *Nature*. 2008. V. 456. № 7220. P. 391–394.
 61. *Moore T., Fallah M.* Microstimulation of the Frontal Eye Field and Its Effects on Covert Spatial Attention // *J. Neurophysiology*. 2004. V. 91. № 1. P. 152–162.
 62. *Muir J., Everitt B., Robbins T.* AMPA-induced excitotoxic lesions of the basal forebrain: a significant role for the cortical cholinergic system in attentional function // *The J. Neuroscience*. 1994. V. 14. № 4. P. 2313–2326.
 63. *Niogi S., Mukherjee P., Ghajar J., McCandliss B.D.* Individual differences in distinct components of attention are linked to anatomical variations in distinct white matter tracts // *Frontiers in Neuroanatomy*. 2010. V. 4. P. 2.
 64. *Nomura E.M., Gratton C., Visser R.M.* Double dissociation of two cognitive control networks in patients with focal brain lesions // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2010. V. 107. № 26. P. 12017–12022.
 65. *Petersen S.E., Fox P.T., Posner M.I.* Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing // *Nature*. 1988. V. 331. № 6157. P. 585–589.
 66. *Petersen S.E., Posner M.I.* The Attention System of the Human Brain: 20 Years After // *Annual Review of Neuroscience*. 2012. V. 35. № 1. P. 73–89.
 67. *Posner M.I.* Orienting of Attention: Then and Now // *Quarterly J. Experimental Psychology*. 2016. V. 69. № 10. P. 1864–1875.
 68. *Posner M.I.* Orienting of Attention // *Quarterly J. Experimental Psychology*. 1980. V. 32. № 1. P. 3–25.
 69. *Posner M.I., Petersen S.E.* The Attention System of the Human Brain // *Annual Review of Neuroscience*. 1990. V. 13. № 1. P. 25–42.
 70. *Prime D.J., Ward L.M.* Inhibition of Return From Stimulus to Response // *Psychological Science*. 2004. V. 15. № 4. P. 272–276.
 71. *Rafal R.D., Calabresi P.A., Brennan C.W., Sciolto T.K.* Saccade preparation inhibits reorienting to recently attended locations // *J. Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 1989. V. 15. № 4. P. 673–685.
 72. *Reeves A., McLellan J.S.* The “anti-shift”: Shifting attention opposite to a saccade // *Vision Research*. 2020. V. 167. P. 31–38.
 73. *Rensink R.A., O’Regan J.K., Clark J.J.* To See or not to See: The Need for Attention to Perceive Changes in Scenes // *Psychological Science*. 1997. V. 8. № 5. P. 368–373.
 74. *Reynolds J.H., Heeger D.J.* The Normalization Model of Attention // *Neuron*. 2009. V. 61. № 2. P. 168–185.
 75. *Rizzolatti G., Riggio L., Dascola I., Umiltá C.* Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians: Evidence in favor of a premotor theory of attention // *Neuropsychologia*. 1987. V. 25. № 1. P. 31–40.
 76. *Roberts A.C., Robbins T.W., Everitt B.J., Muir J.L.* A specific form of cognitive rigidity following excitotoxic lesions of the basal forebrain in marmosets // *Neuroscience*. 1992. V. 47. № 2. P. 251–264.
 77. *Rothbart M.K., Sheese B.E., Rueda M.R., Posner M.I.* Developing Mechanisms of Self-Regulation in Early Life // *Emotion Review*. 2011. V. 3. № 2. P. 207–213.
 78. *Russo F.Di.* Source Analysis of Event-related Cortical Activity during Visuo-spatial Attention // *Cerebral Cortex*. 2003. V. 13. № 5. P. 486–499.
 79. *Saalmann Y.B., Pinsk M.A., Wang L.* The Pulvinar Regulates Information Transmission Between Cortical Areas Based on Attention Demands // *Science*. 2012. V. 337. № 6095. P. 753–756.
 80. *Sapountzis P.* Neural signatures of attention insights from decoding population activity patterns // *Frontiers in Bioscience*. 2018. V. 23. № 1. P. 4588.
 81. *Sato T.R., Schall J.D.* Effects of Stimulus-Response Compatibility on Neural Selection in Frontal Eye Field // *Neuron*. 2003. V. 38. № 4. P. 637–648.
 82. *Schiffino F.L., McNally J.M., Brown R.E., Strecker R.E.* Basal forebrain parvalbumin neurons modulate vigilant attention // *bioRxiv*. 2021. P. 2021.04.19.440515.
 83. *Sherman S.M., Guillery R.W.* The MIT Press. 2009. V. 8. P. 1055–1060
 84. *Shiffrin R.M., McKay D.P., Shaffer W.O.* Attending to forty-nine spatial positions at once. // *J. Experimental Psychology: Human Perception and Performance*. 1976. V. 2. № 1. P. 14–22.
 85. *Shulman G.L., Ollinger J.M., Akbudak E.* Areas Involved in Encoding and Applying Directional Expectations to Moving Objects // *The J. Neuroscience*. 1999. V. 19. № 21. P. 9480–9496.

86. *Smith D.T., Schenk T.* The Premotor theory of attention: Time to move on? // *Neuropsychologia*. 2012. V. 50. № 6. P. 1104–1114.
87. *Spaak E., Bonnefond M., Maier A.* Layer-Specific Entrainment of Gamma-Band Neural Activity by the Alpha Rhythm in Monkey Visual Cortex // *Current Biology*. 2012. V. 22. № 24. P. 2313–2318.
88. *Stroop J.R.* Studies of interference in serial verbal reactions // *J. Experimental Psychology*. 1935. V. 18. № 6. P. 643–662.
89. *Suzuki M., Gottlieb J.* Distinct neural mechanisms of distractor suppression in the frontal and parietal lobe // *Nature Neuroscience*. 2013. V. 16. № 1. P. 98–104.
90. *Thompson K.G.* Neuronal Basis of Covert Spatial Attention in the Frontal Eye Field // *J. Neuroscience*. 2005. V. 25. № 41. P. 9479–9487.
91. *Tian Y., Klein R.M., Satel J.* Electrophysiological Explorations of the Cause and Effect of Inhibition of Return in a Cue–Target Paradigm // *Brain Topography*. 2011. V. 24. № 2. P. 164–182.
92. *Treisman A.M., Gelade G.* A feature-integration theory of attention // *Cognitive Psychology*. 1980. V. 12. № 1. P. 97–136.
93. *Voytko M., Olton D., Richardson R.* Basal forebrain lesions in monkeys disrupt attention but not learning and memory [published erratum appears in *J Neurosci* 1995 Mar;15(3): following table of contents] // *The J. Neuroscience*. 1994. V. 14. № 1. P. 167–186.
94. *Wise S.P., Weinrich M., Mauritz K.-H.* Motor aspects of cue-related neuronal activity in premotor cortex of the rhesus monkey // *Brain Research*. 1983. V. 260. № 2. P. 301–305.
95. *Yeshurun Y., Carrasco M.* Attention improves or impairs visual performance by enhancing spatial resolution // *Nature*. 1998. V. 396. № 6706. P. 72–75.
96. *Zappasodi F., Croce P., Di Matteo R., Brunetti M.* Inhibition of return in time-lapse: Brain Rhythms during grip force control for spatial attention // *Neuropsychologia*. 2021. V. 163. P. 108068.

Concepts and Approaches to the Study of Visual Spatial Attention

A. S. Gulyaeva^{1, *} and E. D. Karimova^{1, **}

¹*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, RAS, Moscow, 117485 Russia*

**e-mail: ag@commontech.ru*

***e-mail: e.d.karimova@gmail.com*

Abstract—The presented review examines the features of neuronal processes of different types of attention, their influence on sensory perception. The main approaches and methods of studying different types of attention are also presented. The review contains an analysis of the current body of knowledge about the theory of three networks of attention by Posner and Peterson, the work by Corbetta and Shulman, premotor theory of attention, rhythmic theory of attention and normalization theory.

Keywords: attention, perception, Posner's method, normalization theory, premotor theory of attention, rhythmic theory of attention

УДК 612.84

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ ВОСПРИЯТИЯ МЕЛЬКАЮЩЕГО СВЕТА

© 2022 г. Н. С. Меркульева*

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

*e-mail: mer-natalia@yandex.ru

Поступила в редакцию 03.04.2022 г.

После доработки 20.05.2022 г.

Принята к публикации 22.05.2022 г.

Зрительный анализатор — доминирующий орган чувств у многих млекопитающих, включая человека. Агрессивные виды зрительной стимуляции, такие как ритмическая световая стимуляция (мелькающий свет) могут провоцировать масштабные сбои в работе центральной нервной системы. Аномальной формой чувствительности к подобной зрительной стимуляции является фоточувствительность, детектируемая на электроэнцефалограмме в виде фотопароксизмального ответа. В представленной работе обозреваются обозначенные явления и предполагаемые механизмы, лежащие в их основе.

Ключевые слова: ритмическая световая стимуляция, фоточувствительность, зрительная система, проводящие каналы, зрительная кора

DOI: 10.31857/S030117982204004X

Зрительный анализатор является одним из доминирующих органов чувств у многих млекопитающих, включая человека. Знания о закономерностях и механизмах воздействия зрительного окружения на функционирование органа зрения человека необходимы для его эффективной деятельности во всех сферах производства и быта. Более того, значительная доля процессов развития зрительной системы происходит во время так называемых критических периодов, характеризующихся высоким уровнем нейрональной пластичности и определяющих высокую степень модификации нейронов под действием зрительного окружения. При этом до сих пор существует определенная пропасть между теоретико-экспериментальным и клиническим знаниями, что затрудняет перенос базовых основ воздействия зрительного окружения в область клинической и рекомендательной практики.

Одним из агрессивных видов антропогенного зрительного окружения является ритмическая световая стимуляция (мелькающий свет), способная модифицировать движения глаз, эффективность зрительного восприятия, и в целом — функционирование головного мозга. Источниками мелькающего света являются лампы освещения, разнообразные дисплеи, элементы светового декора и пр., окружающие нас, во-первых, почти повсеместно, а во-вторых, что более важно, начиная с самого рождения — во время критического периода развития. Отдельная сфера применения такой стимуляции — физиология и медицина, где она используется, например, для изучения явле-

ния “навязывание ритма” [100] и для диагностики глаукомы [9]. В представленной работе обозреваются предполагаемые механизмы, лежащие в основе данного воздействия.

1. ЯВЛЕНИЕ ФОТОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Говоря об агрессивном воздействии ритмической световой стимуляции на центральную нервную систему (ЦНС), нельзя не упомянуть о *фоточувствительности*¹ — аномальной чувствительности к зрительной стимуляции, детектируемой на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в виде *фотопароксизмального ответа*. Этот ответ представляет собой паттерн в виде чередующихся спайков и медленных волн, так называемый потенциал “спайк—волна”. Его триггером являются, в первую очередь, источники мелькающего света: телевизор, дисплеи, бытовое и специальное освещение, блики света на поверхности воды, вращающиеся лопасти турбин и даже моргание, а также паттерны, состоящие из периодически расположенных элементов, например, шахматные решетки [23, 59, 63, 74, 82, 91, 187, 188, 190, 194]². За по-

¹ Наиболее полное представление о данном явлении можно получить в замечательной монографии под редакцией D.Kasteleijn-Nolst Trenité [88], вышедшей во время написания данного обзора.

² Я не буду останавливаться на таких деталях стимуляции, как использование теста на этанол, гипервентиляция, применение антиконвульсантов. Подробно данные детали провоцирующей стимуляции раскрыты в специальных обзорах (напр., [53, 90, 59]).

следние годы отмечено значительное расширение спектра провоцирующих стимулов [91].

Эти ответы могут локализоваться только в затылочной области мозга (в этом случае их именуют “затылочные спайки” [73]); однако зачастую они являются *генерализованными*, т.е. продвигаются по коре от затылочных областей к фронтальным, вызывая широко распространяющиеся волны патологической активности [59, 89, 179, 189]. В первом случае ответ также называют фотопароксизмальным ответом I типа, во втором — фотопароксизмальным ответом IV типа [189]³. Существуют противоположные мнения относительно разных форм фотопароксизмального ответа: (1) все они являются собой единую форму реакции на ритмическую световую стимуляцию — некий континуум ответов между двумя крайними формами [53]; (2) ответы типов I и IV имеют различные генетическую основу и нейрофизиологические механизмы [73, 135, 155]; таким образом, фоточувствительность может быть гетерогенной по своей патофизиологической природе.

Отдельной дефиницией аномального ответа на световую стимуляцию является *фотомиоклонический ответ* — подергивание мышц лба в ответ на воздействие световых мельканий; его особенность — исчезновение при открывании глаз [59]. Этот тип ответа полагают в большей степени связанным с нарушением моргания, что доказывается исчезновением данного явления при укорочении интервала между вспышками света до величин, меньших, чем латентный период рефлекса моргания [59].

Фоточувствительность — частый спутник идиопатической генерализованной эпилепсии: детской абсансной, ювенильной абсансной, ювенильной миоклонической, идиопатической затылочной эпилепсии, эпилепсии с изолированными генерализованными тонико-клоническими приступами⁴ [48, 75, 91, 104, 122, 135, 169, 179]; в этих случаях она отмечается у 40–90% пациентов [15, 80, 90].

Однако фоточувствительность — не только признак неврологической патологии; в масштабных исследованиях, охвативших сотни учащихся начальной школы Франции, Германии, Дании и Швеции, фотопароксизмальный ответ был выявлен у детей, составляющих от 7–9% [54, 56, 124] до 26% [27] от общей выборки, при этом лишь не-

значительный процент из них показал отклонения ответа ЭЭГ от нормы до действия провоцирующей зрительной стимуляции. Одним из самых массовых инцидентов, связанных с описываемым явлением, произошел в Японии 16 декабря 1997 г., когда у нескольких сотен детей и подростков, большинство (76%) из которых прежде не имели в анамнезе *status epilepticus*, были спровоцированы эпилептические приступы во время просмотра мультфильма *Pocket Monsters (Pokemon)*, а именно — короткой сцены, содержащей ритмическую световую стимуляцию сине-красными вспышками с частотой 12.5 Гц [74, 84, 164, 165]. Данный инцидент стал своеобразным триггером интереса к явлению фоточувствительности. В здоровой взрослой популяции встречаемость фоточувствительности ниже, чем у детей: при исследовании 13500 добровольцев в Великобритании фотопароксизмальный ответ был выявлен лишь у 0.3% из них [88].

Фоточувствительность полагают генетически детерминированной [49, 91, 104, 162, 169], что доказывается, в том числе, близнецовым методом [49, 55]. И хотя конкретный ген, отвечающий за развитие данного состояния, не выявлен, существуют несколько кандидатных, в том числе — ген *CHD2*, расположенный в хромосомном участке 15q26 и кодирующий хромодоменный геликазный ДНК-связывающий белок 2, принимающий участие в регуляции транскрипции [62], а также хромосомные участки 7q32 ([135]; подтверждено в более позднем исследовании [50]), 16p13 ([135]; опровергнуто в более позднем исследовании [50]), 6p21 и 13q31 ([168]; опровергнуто в более позднем исследовании [50]) или 5q35, 8q21 [50].

Частота встречаемости фоточувствительности наиболее высока у детей в возрасте 10–16 лет, чаще — у девочек, что связывается с гормональным статусом [53, 75, 80, 141, 179]. Во взрослой популяции фотопароксизмальный ответ также чаще отмечен у женщин, чем у мужчин [47, 48, 75, 89, 141].

2. ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРОВОЦИРУЮЩЕЙ ЗРИТЕЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

В целом диапазон временных частот ритмической световой стимуляции, вызывающей фотопароксизмальный ответ, достаточно широк: от 1 до 100 Гц. Однако в данном диапазоне выделяют особый “максимально активный” поддиапазон: 12–20 Гц, а в нем — пиковую частоту, варьирующую от 15 Гц до 18 Гц [15, 22, 45, 59, 72, 73, 84, 130, 163–165, 170, 188, 197].

На степень выраженности фотопароксизмального ответа влияют и иные физические характеристики зрительного стимула: его контраст, пространственная частота, цветность. Так, число пациентов, иллюстрирующих фотопароксизмальный ответ, нарастает при увеличении контраста стимула

³ Согласно S. Waltz, фотопароксизмальные ответы были подразделены на четыре типа: затылочные спайки (ответ I типа), затылочно-теменные спайки и бифазные медленные волны (ответ II типа), затылочно-теменные спайки и бифазные медленные волны, распространяющиеся к фронтальным отделам (ответ III типа), генерализованные спайки, полиспайки и волны (ответ IV типа).

⁴ В обзоре использована оригинальная терминология цитируемых статей.

[73, 79]. Наибольшая выраженность ответа показана при использовании разнообразных пространственных частот: от средних⁵ – в диапазоне 1–5 цикл/угл. град [74, 165], до более высоких: 4–16 цикл/угл. град [73]. Неоднократно показано усиление эффекта при использовании цветовой ритмической световой стимуляции [24, 73, 88, 195]; есть данные в пользу того, что наиболее провоцирующей является реверсивная стимуляция сине-красными вспышками [152] или красными вспышками [88, 164], хотя встречаются и противоположные данные [61, 79]. Что касается яркости стимула, то зависимость от нее частоты патологического ответа не является линейной [59]. При этом в ряде работ показана более высокая эффективность тусклых стимулов [82, 164].

Помимо физических характеристик стимула, важны и особенности его предъявления, в том числе локализация в пределах поля зрения. Единогласного мнения относительно наиболее “активной” области поля зрения нет: существуют данные в пользу центра поля зрения [165], а также те, что указывают на приращение риска развития фотопароксизмального ответа при увеличении площади поля зрения, занятого провоцирующим стимулом [79, 193]. Также отмечено, что бинокулярная стимуляция имеет значительно больший эффект, чем монокулярная [82, 192, 194], что также отражает зависимость эффекта от площади активированной зоны поля зрения.

Отдельно отмечу, что даже стационарное изображение может восприниматься в виде ритмически мелькающего: ярким примером тому служат зрительные иллюзии, по типу той, что была недавно описана R. Sokoliuk и R. VanRullen [156]. Авторы показали, что изображение в виде колеса воспринимается мерцающим при восприятии периферией поля зрения; при этом они отметили, что оптимальное число “спиц”, создающее наибольшую иллюзию – 30–40, а контраст – на уровне 100%. В этом случае статичное изображение воспринимается мелькающим на частоте около 9 Гц. Интересно, что параметры используемого стимула соответствуют средним–высоким пространственным частотам (6.4 цикл/градус), что сходно с параметрами стимуляции, обозначенными выше. Возможно, что эффективность иллюзорного восприятия мелькающих стимулов и фоточувствительности могут иметь сходную природу.

⁵ Понятие «низкая/средняя/высокая» пространственная частота не абсолютно, но относительно; речь идёт о соответствии той или иной пространственной частоты разноточности на кривой пространственно-частотной настройки зрительной системы конкретного вида. Данное понятие подробно раскрыто в монографиях “Пространственное зрение” [1] и “Введение в нейрофизиологию” [10].

3. МОДЕЛИ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ФОТОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

3.1. Природная модель фоточувствительности.

Естественная фоточувствительность среди млекопитающих отмечена не только у человека; уникальной моделью является гвинейский павиан (*Papio hamadryas papio*), у 40–60% которых выявлена генетически детерминированная форма фоточувствительности [17, 95, 160, 162]. Первооткрыватели данного явления отметили отсутствие зависимости между фоточувствительностью и полом, возрастом животных [95]. Однако позже в исследовании E. Balzamo [17] было показано, что случаи фотопароксизмального ответа не выявляются у животных младше 5 мес, а у старших особей частота его встречаемости выше у самок, чем у самцов, и выше у незрелых, чем у зрелых самок (хотя есть указания на то, что частота встречаемости фоточувствительности больше не у самок, но у самцов [160]). В относительно недавнем мета-исследовании, охватившем более 2000 особей, было также показано, что большинство павианов с фотопароксизмальным ответом были детенышами или подростками [41].

Оптимальными для запуска приступа у гвинейского павиана являются световые мелькания с частотой 20–30 Гц, в ответ на которые в коре выявляется генерализованная фотопароксизмальная активность, распространяющаяся к глубинным структурам мозга [58, 94]. Таким образом, характеристики фотопароксизмального ответа у павиана в целом сходны с теми, что показаны у человека.

Единичные случаи фоточувствительности иллюстрируют еще два вида павианов: желтый павиан (*Papio cynocephalus*) и догеровский павиан (*Papio anubis*) [93], а также боливийский саймири (*Saimiri boliviensis*) [57]. Исследование большой выборки (38 особей) более близкого к человеку вида – обыкновенного шимпанзе (подвиды *Pan troglodytes satyrus* и *Pan troglodytes verus*) не позволило выявить фотопароксизмального ответа [121].

Относительно недавно фоточувствительность была задокументирована у собак породы Родезийский риджбек; у данных животных выявлена мутация (делеция второго экзона) гена *DIRAS1*⁶, расположенного на хромосомном участке 19p13, а фоточувствительность выявляется у 15–35% представителей популяции [191]. Диапазон провоцирующих частот для Родезийского риджбека сходен с таковым для павиана и человека: 1–25 Гц [88]. Но в данном случае фоточувствительность с трудом можно назвать природной, поскольку ее результатом полагают особенности разведения и селекции этих собак, направленные на получение

⁶ Ген *DIRAS1* отвечает за работу множества клеточных сигнальных каскадов, связанных с ростом, дифференциацией, пластичностью, а также обучением и памятью [70].

определенного экстерьера, в частности выведение линий из изолированных популяций [191]. Отмечу, однако, что в исследовании гена *DIRAS1* человека не выявлено взаимосвязи между полиморфизмом этого гена и развитием эпилепсии [87].

3.2. Искусственная модель фоточувствительности. Киндлинг. Актуальность изучения патофизиологических механизмов, лежащих в основе фоточувствительности, и редкая встречаемость фоточувствительности в природе диктуют необходимость создания экспериментальной модели на рутинном объекте. Однако универсальной искусственной модели до сих пор нет, и каждая из них адресована ответу на специфический вопрос/набор вопросов.

Одна из широко используемых — модель киндлинга (от англ. *kindling* — *воспламенение, разжигание*), была разработана G.V. Goddard в 1969 г. [66] для изучения механизмов фокальной эпилепсии на крысах, кошках и обезьянах; в ее основе лежит хроническая электрическая стимуляция. Впоследствии данный метод модифицировали, изменяя параметры электрической стимуляции и добавляя разнообразное химическое воздействие (введение кобальта, пенициллина, каиновой кислоты и пр.) [138, 153, 175].

Одним из самых успешных вариантов киндлинга стал метод J.A. Wada и коллег, основанный на сочетании введения конвульсантов, ритмической световой стимуляции и последующей за этим подпороговой электрической стимуляции, позволяющий развивать стабильную (до 4-х недель) фоточувствительность на различных животных моделях, в том числе кошках и крысах [183—186]. Очевидно, что истинная причина фотопароксизмального ответа в данном случае маскируется целым комплексом факторов. Однако данные, получаемые с использованием данной модели, сходны с теми, что демонстрируют *Rapio h. rapio*, и с тем, что показано в клинических исследованиях на человеке. В частности, результаты этих работ также указывают на более сильный эффект от стимуляции частотами 15—25 Гц [146, 184, 186].

4. МЕХАНИЗМЫ ФОТОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

4.1. Ритмики головного мозга. Одним из первых экспериментальных исследований воздействия ритмической световой стимуляции на работу головного мозга можно полагать проводимые в XIX веке работы P. Janet (см. перевод с фр. Paul, Paul, 1925 [131]); однако эра изучения механизмов этого воздействия берет начало в первой половине XX века, когда была выявлена синхронизация частоты “Бергеровского ритма” (по имени его открывателя Н. Berger [20]; в будущем,

альфа-ритма) с частотой фотостимуляции [12, 188]; тогда же было показано, что синхронизация происходит и у здоровых испытуемых [188].

Для полноценного функционирования нейронных популяций мозга необходимо объединение ответов единичных нейронов и их локальных популяций [67]. Особенную роль в этом взаимодействии отводят ритмической активности в различных диапазонах [67, 81, 167]. Известно множество ритмов головного мозга; из них основными являются пять: дельта-ритм (в диапазоне 0.5—3.5 Гц), тета-ритм (4—7 Гц), альфа-ритм (8—13 Гц), бета-ритм (15—28 Гц) и гамма-ритм (30—70 Гц) [18, 96, 181]⁷. Одна из гипотез о функциональной роли ритмов — необходимость связи разбросанных нейрональных популяций; в частности, предположено, что гамма- и бета-ритмы служат для объединения локальных нейронных ансамблей, в то время как осцилляции на более низких частотах ответственны за установления взаимодействий большого радиуса действия [181].

Недавно было доказано, что в покое у пациентов с фоточувствительностью альфа-ритм отличается от контроля и пациентов с формами эпилепсии, не связанными с фоточувствительностью: показана более высокая мощность альфа-ритма, повышенный гемодинамический (BOLD: *blood oxygen level-dependent*) сигнал в сенсомоторной, зрительной и цингулярной коре, нарушенное взаимодействие между комплексом подушки зрительного бугра и корой [178]. Измененный альфа-ритм у пациентов с фоточувствительностью во время ритмической световой стимуляции был также показан в работе [180], при этом авторы не выявили отличий в мощности альфа-ритма: ни в покое, ни при стимуляции. Интересно, что еще в одном похожем исследовании показано отсутствие отличий по мощности альфа-ритма в покое, однако падение мощности во время стимуляции [38]. Данные различия могут быть связаны с вариативностью методов регистрации и анализа данных, или отражать гетерогенную природу фоточувствительности, тем более что генетическая неоднородность этого феномена предполагалась неоднократно [62, 108, 169].

Наибольшее число работ в области взаимосвязи между механизмами фотопароксизмального ответа и ритмикой мозга отведено гамма-ритму. В частности, показано усиление межкорковой и внутрикорковой синхронизации нейрональной активности в гамма-диапазоне во время ритмической световой стимуляции [126, 134, 177, 180]. Эта избыточно высокая синхронизация, охватывающая соседние области мозга (так называемая “эпилептическая каскадная реакция”, *ictal cas-*

⁷ Поскольку данный обзор не посвящён ритмикам головного мозга *per se*, не буду подробно останавливаться на особенностях их классификации и функции.

cade), полагается одной из основных причин развития пароксизмального ответа [88]. Интересно, что зрительные стимулы *per se*, наиболее провоцирующие фотопароксизмальный ответ, также приводят к усилению гамма-осцилляций [79, 88].

В исследовании на животных (кошка) было показано, что ритмическая световая стимуляция в диапазоне средних–высоких частот (10–50 Гц), но не низких частот (менее 6 Гц), приводит к появлению в зрительной коре стойкой ритмической активности, длящейся и по окончании действия стимуляции; вызванные осцилляции охватывают главным образом диапазон от альфа- до гамма-ритма [142]. У *Papio h. papio* в покое в моторной коре выявлены спонтанные полиспайки с частотой 15–20 Гц, во время приступа – сходная ритмическая активность в диапазоне 10–12 Гц [162]. Очевидно, что ритмическая световая стимуляция в определенных диапазонах частот воздействует на ритмы головного мозга, модифицируя их амплитудно-частотные характеристики. Это явление может лежать в основе механизмов резонансного взаимодействия между осцилляторной активностью нейрональных популяций коры и ритмической световой стимуляции. Таким образом, мы можем ожидать разнообразные нарушения со стороны ЦНС при использовании ритмической световой стимуляции разных спектров: воздействие на внимание, межнейронную синхронизацию и пр.

4.2. Зрительные проводящие каналы. Обработка зрительной информации осуществляется с помощью нескольких ретино-геникуло-корковых каналов (см. обзоры [2, 3, 103, 113, 147]). У приматов, включая человека, наиболее изученными являются так называемые Магноцеллюлярный и Парвоцеллюлярный⁸ каналы [51, 99, 102, 113]; третий канал – так называемый Кониоцеллюлярный – значительно менее изучен (см. обзор [3]). Ганглиозные клетки сетчатки, дающие начало этим каналам, различаются по контрастной чувствительности, пространственному и временному разрешению и еще серии характеристик. При этом следует понимать, что по большинству из них они не образуют полностью непересекающиеся распределения [99, 113].

Ганглиозные клетки сетчатки, дающие начало Магноцеллюлярной системе, характеризуются широким дендритным деревом, что определяет их *низкое пространственное разрешение* (до 15–25 цикл/угл. град. в области фовеа и до 2.5–5.0 цикл/угл. град. – на периферии сетчатки [42, 101]). Аксоны этих нейронов сильно миелинизированы; это определяет высокую скорость прове-

дения ими нервного импульса, порядка 22–30 м/с [51, 148] и, как следствие, *высокое временное разрешение*: до 50–100 Гц [101, 174]. Ганглиозные клетки сетчатки, дающие начало Парвоцеллюлярной системе, характеризуются малой площадью дендритного ветвления и высокой плотностью упаковки нейронов [99, 111, 112], что отражается в их высоком *пространственном разрешении*, до 40–60 цикл/угл. град. в области фовеа и до 7–20 цикл/угл. град. – на периферии сетчатки [42, 101]. Аксоны этих нейронов намного тоньше, чем у клеток Магноцеллюлярной системы, что определяет меньшую скорость проведения ими импульса: порядка 13–18 м/с [51, 148] и более низкое *временное разрешение*: до 30 Гц [101, 174]. Ганглиозные клетки третьего канала являют собой гетерогенную группу с широким спектром характеристик; однако в целом обладают широким дендритным деревом и очень тонкими аксонами, определяющими очень низкую скорость проведения нервного импульса: 11.5 м/с [148].

Контрастная чувствительность клеток Магноцеллюлярной системы выше, чем у клеток Парвоцеллюлярной системы: для достижения уровня активности, равного половине от максимального, первым требуется предъявление стимулов с величиной контраста 9–15%, вторым – 25–35% [85, 86, 154]. В целом нейроны Парвоцеллюлярной системы не отвечают на стимулы, имеющие контраст ниже 10%, в то время как нейроны Магноцеллюлярной системы продолжают реагировать и при понижении контраста до 2% от максимального [137].

Клетки Парвоцеллюлярной системы, в отличие от элементов Магноцеллюлярной, являются *цветооппонентными*, получая комбинированные входы от красных (L, длинноволновых), зеленых (M, средневолновых) и синих (S, коротковолновых) колбочек [51, 52, 101, 174]. При этом ганглиозные нейроны сетчатки третьего типа тоже получают входы от коротковолновых колбочек, что определяет их роль в восприятии синего цвета [46, 65].

Таким образом, если давать лишь поверхностное описание функций зрительных проводящих каналов, то Магноцеллюлярная система отвечает за пространственное зрение (восприятие движущихся объектов, пространственное отношение между объектами), Парвоцеллюлярная система – за предметное зрение (описание деталей объекта, цветовосприятие) [103, 113, 123, 147, 171]. Функции третьего канала, как было сказано выше, далеки от полного понимания, однако являются в большей степени интегративными, охватывая не только сенсорный процессинг, но и контроль глазодвигательных функций и общей ритмики головного мозга [3, 32, 77, 107].

⁸ Названия каналов происходят от наименования слоёв наружного колоччатого тела приматов (*magnocellular, parvocellular, koniocellular*), в которых переключаются аксоны ретикулярных нейронов разных типов (см. обзоры [2, 3]).

Так какой из проводящих каналов наибольшим образом связан с механизмами фотопароксизмального ответа? В серии работ предположено, что большее участие принимает Парвоцеллюлярный канал [73, 166]. Однако сравнительный анализ характеристик провоцирующих стимулов и характеристик ганглиозных нейронов сетчатки, организующих разные проводящие каналы (сравните соответствующие разделы этого обзора), скорее указывают на участие Магноцеллюлярного канала. В работах А. Wilkins и коллег [192] была высказана точка зрения о раннем вовлечении в процесс развития фотопароксизмального ответа Магноцеллюлярного канала, и более позднем подключении к ней Парвоцеллюлярного канала. В работе [155] предположено равное вовлечение в процесс Магноцеллюлярного и Парвоцеллюлярного каналов; однако некоторые детали этих данных, например, отсутствие габитуации ответа при использовании низкочастотных стимулов (1 цикл/угл. град.), но не среднечастотных (4 цикл/угл. град.), скорее указывают на больший вклад Магноцеллюлярного канала. Интересно, что эти особенности авторы выявили не только у пациентов с фотопароксизмальным ответом, но и у контрольных испытуемых.

Роль Кониоцеллюлярного канала в механизмах фоточувствительности и фотопароксизмального ответа не изучена совсем. При этом длительная ритмическая световая стимуляция приводит к нарушению работы глазодвигательной системы [110, 149]; в частности — к появлению аномальных осцилляторных движений глаз [106, 110] и конвергентному смещению оптических осей глаз [44, 125, 149]. В работах А. Wilkins было неоднократно показано нарушение движений глаз и развитие астенопии⁹ у людей в ответ на стимуляцию мелькающим светом (напр., [195]). Более того, выявлена связь между возникновением эпилептических приступов и циркадианными циклами [140, 198], в том числе — более низкий уровень мелатонина у пациентов с фоточувствительностью [116], а также приуроченность индуцированных светом припадков у *Papio h. papio* к утренне-дневным часам [161]. Также предположено, что мелькающий свет более эффективен в активации циркадианной системы, чем постоянная засветка [119]. При этом третий проводящий канал организует проекции к структурам циркадианной системы [35, 97, 136] и вносит значительный вклад в ее функционирование [39]. Данные о нарушенном взаимодействии между комплексом подушки и зрительной корой (см. выше) также могут свидетельствовать об участии в механизмах фоточувствительности Кониоцеллюлярного канала, поскольку его ганглиозные клетки, как и ганглиозные клетки Магноцел-

люлярного канала, организуют проекции к этой области (см. обзор [3]). Отдельного внимания заслуживает следующий факт: в качестве протектора фотопароксизмального ответа используют очки с темно-синими стеклами (так называемые *dark cobalt blue lens Z1*) [30]; при этом участие третьего проводящего канала в обработке зрительных стимулов синего цвета показано неоднократно (см. обзор [3]). Вместе взятые, эти факты позволяют предположить, что третий проводящий канал также задействован в механизмах фоточувствительности.

4.3. Недостаточность работы тормозной системы.

На заре изучения механизмов фотопароксизмального ответа, доминирующую роль в его развитии отводили глубоким структурам мозга [22, 63]. В некоторых современных работах также указывают на активацию этих областей, в частности гипоталамуса [45], передних холмиков и таламуса [117] у фоточувствительных пациентов при ритмической световой стимуляции. Интересно, что световая стимуляция в диапазоне наиболее эпилептогенных частот приводит к повышению уровня кровотока в основании зрительного нерва (*optic nerve head blood flow*) [144, 145]), что, в свою очередь, коррелирует с повышением нейрональной активности [176].

Однако одна из основных гипотез фоточувствительности основана на предположении о повышенной возбудимости определенных областей церебральной коры, в первую очередь затылочных [16, 28, 36, 69, 75, 117, 120, 126, 138, 151, 155, 192]. Как было сказано выше, одну из лидирующих ролей в развитии пароксизмального ответа отводят гамма-ритму. При этом источником гамма-ритма полагаются корковые тормозные интернейроны, экспрессирующие гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и парвальбумин — в первую очередь клетки-корзинки (*basket cells*) и клетки-канделябры (*chandelier cells*) (см. обзор [196]). В работах на *Papio h. papio* показано прекращение развития фотопароксизмального ответа при хроническом локальном введении в кору ГАМК [26], прогабида [33] или ингибиторов ГАМК-трансаминазы [109]. В ряде работ выявлена связь между мутацией гена α -субъединицы потенциал-зависимого натриевого канала *SCN1A* и синдромом Драве — тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества, в 49–90% случаев сопровождающейся фоточувствительностью [19, 159]. При этом мутации генов, кодирующих субъединицы ГАМК-рецепторов, а также соответствующие ионные каналы, показано лишь у малого процента фоточувствительных пациентов и членов их семей, не страдающих синдромом Драве [37, 88]. Это позволяет полагать, что нарушения, приводящие к фоточувствительности, могут уходить корнями также и в иные функциональные системы. И действительно, есть данные в пользу уча-

⁹ Астенопия — зрительная утомляемость, дискомфорт при длительной зрительной нагрузке.

ствия в механизмах фоточувствительности серотонинергической [14, 182] и дофаминергической [13, 115, 139] систем.

4.4. Нейропластические перестройки. В известной работе Н. Gastaut и соавт. [64] был сформулирован тезис о развитии *сенсбилизации* (устойчивого увеличения чувствительности) в ответ на повторяющееся воздействие ритмической световой стимуляции¹⁰. Позже, сенсбилизация в ответ на ритмическую световую стимуляцию была показана в экспериментальных исследованиях на животных [173] и в клинических исследованиях на человеке [15, 75], что свидетельствовало об участии в развитии фоточувствительности нейропластических перестроек.

В одной из этих работ [173], было проведено детальное исследование развития сенсбилизации у взрослых крыс после воздействия ритмической световой стимуляции частотой 6–8 Гц: показано ее быстрое формирование в течение 3-х дней и длительное сохранение в течение не менее 2-х недель. Авторами было предположено, что основным механизмом развития сенситизации в ответ на стимуляцию мелькающим светом может быть долговременная потенциация (ДВП); тем более, что временная шкала развития и сохранения ответа по типу “спайк–волна” соответствовала таковой для ДВП [1, 105]. В исследовании G.-J. de Naap и соавт. [49] описан случай с однойцевыми близнецами в возрасте 16 лет, оба из которых обладали фоточувствительностью, но один из них стал намного более чувствительным после того, как подвергся длительному воздействию провоцирующей зрительной стимуляции. В свете этих данных, как нельзя важным становится замечание Н. Brandt и соавт. [27], предположивших, что подросткам не следует подвергаться воздействию стимуляции мелькающим светом, поскольку незрелый мозг имеет слабую способность противостоять ее провоцирующему действию.

Таким образом, вышесказанное, а также факты о большей встречаемости фоточувствительности у подростков, указывают на взаимосвязь между описываемым явлением и процессами онтогенетического построения нейронных сетей мозга. Это диктует необходимость проведения онтогенетического исследования влияния длительного воздействия ритмической световой стимуляции на развитие ЦНС млекопитающих. Существует несколько типов исследований, так или иначе связанных с изучением данного вопроса. Основными являются: (1) изучение развития у экспериментальных животных, выросших в условиях стимуляции мелькающим светом, *депривации движе-*

ния; (2) изучение влияния длительной ритмической световой стимуляции в диапазоне провоцирующих временных частот на формирование зрительной системы.

Первый тип исследований наиболее обширен; ритмическая световая стимуляция была использована для создания эффекта “замораживания изображения”. Этот эффект основан на способности коротких (0.2–10 мкс) вспышек света, подаваемых с низкой частотой (0.5–8 Гц), препятствовать восприятию движущихся объектов, вследствие нарушения согласованной работы глазодвигательной системы у стимулированных животных [44, 110, 125]. С таким явлением легко столкнуться на увеселительном мероприятии с использованием стробоскопа: зрительное окружение начинает восприниматься как череда статичных изображений. Следует сразу оговориться, что данный тип работ не ставил своей задачей выяснение механизмов воздействия ритмической световой стимуляции *per se*; акцент в них был поставлен на изучении развития *дирекциональной селективности* нейронов (способности воспринимать направление движущегося стимула).

Основным следствием экспериментов по депривации движения, вне зависимости от использованной частоты стробоскопической стимуляции (0.5, 2 или 8 Гц), было выявление значительного снижения в зрительной коре кошки и кролика числа дирекционально-селективных нейронов и падение уровня индекса дирекциональности¹¹ у оставшихся клеток [40, 43, 44, 83, 92, 125, 127, 132, 157]. Снижение дирекциональной селективности было также выявлено у нейронов, расположенных в поверхностных слоях переднего четверохолмия у хомяка и кролика [34, 133]. В поведенческом эксперименте кошки демонстрировали нарушение различения объектов, движущихся в противоположных направлениях. Более того, несмотря на общее сохранение способности воспринимать низкоконтрастные стимулы, животным требовалось 10-кратное увеличение контраста стимула для возможности определения направления его движения [127, 129]. В лонгитюдном 10-летнем эксперименте была показана высокая стойкость обнаруженных нарушений [83]. Ритмическая световая стимуляция также приводила к нарушению *ориентационной селективности* (способности воспринимать ориентацию стимула) [43, 125], и к снижению числа *бинокулярных нейронов* (нейронов, получающих входы от обоих глаз) в зрительной коре [40, 92, 125, 128] и переднем четверохолмии [60]. Некоторыми авторами было также показано увеличение в зрительной коре и переднем четверохолмии числа

¹⁰“...the flickerings on the television screen, without abruptly provoking an epileptic paroxysm ... nevertheless progressively increase brain excitability to such an extent that, after a few hours, stimuli which are otherwise without effect, become at last epileptogenic”.

¹¹ Индекс дирекциональности рассчитывается как отношение между ответом нейрона на предпочитаемое направление стимула и ответа на направление, противоположное ему.

нейронов, чувствительных к вспышкам света в диапазоне частот стимуляции [129, 133], что отражает подстройку нейронных сетей к зрительному окружению.

Причиной значительной части выявленных изменений могла быть не только ритмическая световая стимуляция *per se*, но и слишком длительный период пребывания животных в полной темноте в промежутках между короткими редкими вспышками света (длительность “светового” окна зрительного окружения таких животных легко рассчитать, зная частоту стимуляции и длительность отдельной вспышки). При этом у животных, выросших в условиях полной темноты, показано сходное нарушение нормального развития зрительной системы, в том числе: снижение числа ориентационных нейронов [25], нарушение дирекциональности [25], аномальное развитие бинокулярного ответа [118], измененный паттерн движений глаз [21, 76] и в целом — повреждение проводящего зрительного канала, отвечающего за анализ движений [98]. Таким образом, парадигма депривации движения, несмотря на использование ритмической световой стимуляции, не может, на мой взгляд, быть адекватной для понимания механизмов действия ритмической световой стимуляции *per se*.

Отдельной ветвью подобных онтогенетических исследований являются работы нашей лаборатории, в которых мы изучали влияние длительной ритмической световой стимуляции в диапазоне временных частот, провоцирующих фотопароксизмальный ответ — 15 Гц, на развитие зрительной системы кошки. При этом использовали не короткие вспышки света, но синусоидальную модуляцию сигнала, что понижало длительность нахождения животных в полной темноте. Были выявлены нарушения в формировании проводящего зрительного канала, отвечающего за анализ движений: дефицит проекций из первичной зрительной коры в область анализа движений — поле PMLS [7], снижение уровня экспрессии тяжелых нейрофиламентов в соответствующих слоях наружного коллатерального тела [8]. Также показано нарушение нормального формирования модулей первичной зрительной коры: снижение оптического сигнала в ориентационных [4, 5] и дирекциональных колонках [114]. Таким образом, в целом эти изменения соответствовали тем, что были получены при использовании парадигмы депривации движения. В одном из исследований влияния стробоскопической стимуляции частотой 8 Гц на развитие модульной организации зрительной коры (к сожалению, на крайне малочисленной выборке — двое животных) было показано усиление сегрегации колонок глазодоминантности [149]. В одной из наших работ мы выявили сходное явление в иных корковых колонках — так называемых цитохромоксидазных “блоках” [5, 6]. Как итог, пластические

перестройки при ритмической световой стимуляции *per se* до сих пор остаются черным ящиком и требуют пристального внимания исследователей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Действие ритмической световой стимуляции опосредуется не только через механизмы прямого зрительного восприятия, затрагивающих основные зрительные структуры, но и через неспецифическое воздействие на работу ЦНС, например, через общую засветку сетчатки, которая связана с работой циркадианной системы. Более того, зрительная информация оказывает влияние на работу иных сенсорных систем, в частности, калибрует вестибулярную систему [31, 150], а также модулирует работу определенных элементов эндокринной системы [143, 158, 172]. Механизмы фоточувствительности до сих пор остаются черным ящиком, что отражено в самых последних работах на эту тему [88]. Поэтому в поиске механизмов фоточувствительности необходимо не только проанализировать активность специфических проводящих зрительных каналов, но и активность всех прочих систем мозга. Очевидно, что до сих пор подобного масштабного исследования проведено не было, что связано не только с редкостью встречаемости естественной фоточувствительности в природе, но и со сложностью столь многостороннего анализа. Полагаю, что систематизация имеющихся данных поможет будущим исследованиям в изучении механизмов воздействия агрессивной зрительной среды на функционирование и развитие ЦНС.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (2019–2030), тема 0134-2019-0006. Благодарю сотрудников лаборатории нейроморфологии Института Физиологии им. И.П. Павлова (А.А. Михалкин, Н.И. Никитина), а также сотрудников лаборатории физиологии сенсорных систем Института Высшей Нервной Деятельности и Нейрофизиологии (И.В. Бондарь, Р.С. Иванов, В.С. Бугрова) за помощь в проведении исследований, описание которых вошло в последний раздел обзора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондарко В.М., Данилова М.В., Красильников Н.Н., Леушина Л.И., Невская А.А. и др. Пространственное зрение. СПб.: Наука, 1999. 218 с. ISBN: 5-02-026120-X.
2. Меркульева Н.С. Проводящие каналы зрительной системы. Основы классификации // Журн. Высш. Нервн. Деят. 2019. Т. 69. № 5. С. 541.
3. Меркульева Н.С. Проводящие каналы зрительной системы. Третий проводящий канал // Журн. Высш. Нервн. Деят. 2021. Т. 71. № 6. С. 782.

4. Меркульева Н.С., Иванов Р.С., Бондарь И.В. Развитие корковых колонок поля 18 в условиях ритмической световой стимуляции // Сенсорные Системы. 2013. Т. 27. № 4. С. 306.
5. Меркульева Н.С., Иванов Р.С., Бондарь И.В. Развитие систем функциональных модулей зрительной коры котят в условиях бинокулярной ритмической световой стимуляции разной длительности // Журн. Высш. Нервн. Деят. 2015. Т. 65. № 1. С. 14.
6. Меркульева Н.С., Макарова Ф.Н. Влияние кратковременной и длительной стимуляции мелькающим светом на систему цитохромоксидазных модулей слоя IV первичной зрительной коры котят // Росс. Физиол. Журн. Сеченова. 2008. Т. 94. № 5. С. 557.
7. Меркульева Н.С., Михалкин А.А., Никитина Н.И., Макарова Ф.Н. Развитие связей первичной зрительной коры с центром анализа движений: роль зрительного окружения // Морфология. 2011. Т. 140. № 6. С. 24.
8. Меркульева Н.С., Михалкин А.А., Никитина Н.И., Нефедов Д.А., Макарова Ф.Н. Изменение формирования γ нейронов зрительной системы кошки в раннем постнатальном онтогенезе под влиянием бинокулярной ритмической световой стимуляции // Морфология. 2014. Т. 145. № 1. С. 13.
9. Симакова А.Р., Сулейманова И.Л. Современный подход к диагностике глаукомы нормального давления с учетом особенностей ее патогенеза // Офтальмологические ведомости. 2020. Т. 13. № 1. С. 53–64.
10. Шелепин Ю.Е. Введение в нейрофизику. СПб.: Троицкий мост, 2017. 352 с. ISBN 978-5-6040327-1-8
11. Abraham W.C. How long will long-term potentiation last? // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 2003. V. 358. № 1432. P. 735.
12. Adrian E.D., Matthews B.H.C. The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man // Brain. 1934. V. 57. № 1. P. 355.
13. Anlezark G.M., Blackwood D.H., Meldrum B.S., Ram V.J., Neumeyer J.L. Comparative assessment of dopamine agonist aporphines as anticonvulsants in two models of reflex epilepsy // Psychopharmacology (Berl). 1983. V. 81. № 2. P. 135.
14. Anyanwu E., Harding G.F., Edson A. The involvement of serotonin (5-hydroxytryptamine) in photosensitive epilepsy // J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol. 1994. V. 5. № 3–4. P. 179.
15. Appleton R., Beirne M., Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy // Seizure. 2000. V. 9. № 2. P. 108.
16. Artieda J., Obeso J.A. The pathophysiology and pharmacology of photic cortical reflex myoclonus // Ann. Neurol. 1993. V. 34. № 2. P. 175.
17. Balzamo E., Bert J., Ménini C., Naquet R. Excessive light sensitivity in *Papio papio*: its variation with age, sex, and geographic origin // Epilepsia. 1975. V. 16. № 2. P. 269.
18. Başar E., Başar-Eroğlu C., Güntekin B., Yener G.G. Brain's alpha, beta, gamma, delta, and theta oscillations in neuropsychiatric diseases: proposal for biomarker strategies // Suppl. Clin. Neurophysiol. 2013. V. 62. P. 9.
19. Bender A.C., Morse R.P., Scott R.C., Holmes G.L., Lenck-Santini P.-P. SCN1A mutations in Dravet syndrome: impact of interneuron dysfunction on neural networks and cognitive outcome. *Epilepsy Behav.* 2012. V. 23. № 3. P. 177.
20. Berger H. Ueber das Elektroenkephalogramm des Menschen // Archiv Psychiatr. Nervenkrankh. 1929. V. 87. № P. 527.
21. Berthoz A., Jeannerod M., Vital-Durand F., Oliveras J.L. Development of vestibulo-ocular responses in visually deprived kittens // Exp. Brain Res. 1975. V. 23. № 4. P. 425.
22. Bickford R.G., Daily D., Keith H.M. Convulsive effects of light stimulation in children // AMA Am. J. Dis. Child. 1953. V. 86. № 2. P. 170.
23. Binnie C.D., Darby C.E., de Korte R.A., Wilkins A.J. Self-induction of epileptic seizures by eye closure: incidence and recognition // J. Neurol. Neurosurg. Psych. 1980. V. 43. № 5. P. 386.
24. Binnie C.D., Estevez O., Kasteleijn-Nolst Trenité D.G., Peters A. Colour and photosensitive epilepsy // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1984. V. 58. № 5. P. 387.
25. Blakemore C., Price D.J. Effects of dark-rearing on the development of area 18 of the cat's visual cortex // J. Physiol. 1987. V. 384. P. 293.
26. Brailowsky S., Silva-Barrat C., Ménini C., Riche D., Naquet R. Effects of localized, chronic GABA infusions into different cortical areas of the photosensitive baboon, *Papio papio* // Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1989. V. 72. № 2. P. 147.
27. Brandt T.H., Brandt S., Vollmond K. EEG response to photic stimulation in 120 normal children // Epilepsia. 1961. V. 2. P. 313.
28. Brigo F., Bongiovanni L.G., Nardone R., Trinka E., Tezzon F. et al. Visual cortex hyperexcitability in idiopathic generalized epilepsies with photosensitivity: a TMS pilot study // Epilepsy Behav. 2013. V. 27. № 2. P. 301.
29. Buisseret P., Imbert M. Visual cortical cells: their developmental properties in normal and dark reared kittens // J. Physiol. 1976. V. 255. № 2. P. 511.
30. Capovilla G., Beccaria F., Romeo A., Veggiotti P., Canger R. et al. Effectiveness of a particular blue lens on photoparoxysmal response in photosensitive epileptic patients // Ital. J. Neurol. Sci. 1999. V. 20. № 3. P. 161.
31. Carlsen A.N., Kennedy P.M., Anderson K.G., Cressman E.K., Nagelkerke P. et al. Identifying visual-vestibular contributions during target-directed locomotion // Neurosci. Lett. 2005. V. 384. № 3. P. 217.
32. Casagrande V.A. A third parallel visual pathway to primate area VI // Trends Neurosci. 1994. V. 17. № 7. P. 305.
33. Cepeda C., Worms P., Lloyd K.G., Naquet R. Action of progabide in the photosensitive baboon, *Papio papio* // Epilepsia. 1982. V. 23. № 5. P. 463.
34. Chalupa L.M., Rhoades R.W. Modification of visual response properties in the superior colliculus of the golden hamster following stroboscopic rearing // J. Physiol. 1978. V. 274. P. 571.
35. Chen B., Hu X.J., Pourcho R.G. Morphological diversity in terminals of W-type retinal ganglion cells at projection sites in cat brain // Vis. Neurosci. 1996. V. 13. № 3. P. 449.
36. Chiappa K.H., Hill R.A., Huang-Hellinger F., Jenkins B.G. Photosensitive epilepsy studied by functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy // Epilepsia. 1999. V. 40. № 4. P. 3.

37. *Claes L., Del-Favero J., Ceulemans B., Lagae L., Van Broeckhoven C. et al.* De Novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. V. 68. № 6. P. 1327.
38. *Coelli S., Visani E., Tacchino G., Panzica F., Franceschetti S. et al.* Central alpha bicoherence is reduced in photosensitive subjects. In: Henriques J., Neves N., de Carvalho P. (eds) XV Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing – Medicon 2019. IFMBE Proceedings, vol 76. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-31635-8_136.
39. *Costa M.S., Britto L.R.* Calbindin immunoreactivity delineates the circadian visual centers of the brain of the common marmoset (*Callithrix jacchus*) // *Brain Res. Bull.* 1997. V. 43. № 4. P. 369.
40. *Cremieux J., Orban G.A., Duysens J., Amblard B.* Response properties of area 17 neurons in cats reared in stroboscopic illumination // *J. Neurophysiol.* 1987. V. 57. № 5. P. 1511.
41. *Croll L., Szabo C.A., Abou-Madi N., Devinsky O.* Epilepsy in nonhuman primates // *Epilepsia.* 2019. V. 60. № 8. P. 1526.
42. *Crook J.M., Lange-Malecki B., Lee B.B., Valberg A.* Visual resolution of macaque retinal ganglion cells // *J. Physiol.* 1988. V. 396. P. 205.
43. *Cynader M., Berman N., Hein A.* Cats reared in stroboscopic illumination: effects on receptive fields in visual cortex // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1973. V. 70. № 5. P. 1353.
44. *Cynader M., Berman N., Hein A.* Recovery of function in cat visual cortex following prolonged deprivation // *Exp. Brain Res.* 1976. V. 25. № 2. P. 139.
45. *da Silva E.A., Müller R.A., Chugani D.C., Shah J., Shah A. et al.* Brain activation during intermittent photic stimulation: a [¹⁵O]-water PET study on photosensitive epilepsy // *Epilepsia.* 1999. V. 40. № 4. P. 17.
46. *Dacey D.M., Lee B.B.* The 'blue-on' opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type // *Nature.* 1994. V. 367. № 6465. P. 731.
47. *Danesi M.A.* Photoparoxysmal discharges among patients investigated after a single seizure // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1987. V. 67. № 6. P. 588.
48. *de Bittencourt P.R.M.* Photosensitivity: the magnitude of the problem // *Epilepsia.* 2004. V. 45. № 1. P. 1.
49. *de Haan G.J., Trenité D.K., Stroink H., Parra J., Voskuyl R. et al.* Monozygous twin brothers discordant for photosensitive epilepsy: first report of possible visual priming in humans // *Epilepsia.* 2005. V. 46. № 9. P. 1545.
50. *de Kovel C.G.F., Pinto D., Tauer U., Lorenz S., Muhle H. et al.* Whole-genome linkage scan for epilepsy-related photosensitivity: a mega-analysis // *Epilepsy Res.* 2010. V. 89. № 2–3. P. 286.
51. *de Monasterio F.M., Gouras P.* Functional properties of ganglion cells of the rhesus monkey retina // *J. Physiol.* 1975. V. 251. № 1. P. 167.
52. *Derrington A.M., Krauskopf J., Lennie P.* Chromatic mechanisms in lateral geniculate nucleus of macaque // *J. Physiol.* 1984. V. 357. P. 241.
53. *Doose H.* Genetic EEG traits in the pathogenesis of the epilepsies // *J. Epilepsy.* 1997. V. 10. P. 97.
54. *Doose H., Giesler K., Volzke E.* Observations in photosensitive children with and without epilepsy // *Z. Kinderheilk.* 1969. V. 107. № 1. P. 26.
55. *Doose H., Waltz S.* Photosensitivity – genetics and clinical significance // *Neuropediatrics.* 1993. V. 24. № 5. P. 249.
56. *Eeg-Olofsson O.* The development of the electroencephalogram in normal adolescents from the age of 16 through 21 years // *Neuropadiatrie.* 1971. V. 3. № 1. P. 11.
57. *Feltrier Y., Strike T., Flach E., Routh A.* Epilepsy in Bolivian Black-capped squirrel monkeys *Saimiri boliviensis* at ZSL London Zoo: management and implications for captive-breeding program // *Int. Zoo Yb.* 2013. V. 47. P. 200.
58. *Fischer-Williams M., Poncet M., Riche D., Naquet R.* Light-induced epilepsy in the baboon, *Papio Papio*: cortical and depth recordings // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1968. V. 25. № 6. P. 557.
59. *Fisher R.S., Harding G., Erba G., Barkley G.L., Wilkins A.* Photic- and pattern-induced seizures: a review for the Epilepsy Foundation of America Working Group // *Epilepsia.* 2005. V. 46. № 9. P. 1426.
60. *Flandrin J.M., Kennedy H., Amblard B.* Effects of stroboscopic rearing on the binocularity and directionality of cat superior colliculus neurons // *Brain Res.* 1976. V. 101. № 3. P. 576.
61. *Funatsuka M., Fujita M., Shirakawa S., Hirokazu Oguni H., Osawa M.* Analysis of photo-pattern sensitivity in patients with pokémon-related symptoms // *Pediatric Neurol.* 2003. V. 28. № 1. P. 28.
62. *Galizia E.C., Myers C.T., Leu C., de Kovel C.G.F., Afrikanova T. et al. S.M.* CHD2 variants are a risk factor for photosensitivity in epilepsy // *Brain.* 2015. V. 138. № 5. P. 1198.
63. *Gastaut H., Hunter J.* An experimental study of the mechanism of photic activation in idiopathic epilepsy // *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1950. V. 2. № 3. P. 263.
64. *Gastaut H., Regis H., Bostem F.* Attacks provoked by television, and their mechanism // *Epilepsia.* 1962. V. 3. P. 438.
65. *Ghosh K.K., Grünert U.* Synaptic input to small bistratified (blue-ON) ganglion cells in the retina of a new world monkey, the marmoset *Callithrix jacchus* // *J. Comp. Neurol.* 1999. V. 413. № 3. P. 417.
66. *Goddard G.V., McIntyre D.C., Leech C.K.* A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation // *Exp. Neurol.* 1969. V. 25. № 3. P. 295.
67. *Gray C.M., König P., Engel A.K., Singer W.* Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties // *Nature.* 1989. V. 338. № 6213. P. 334.
68. *Gray C.M., Singer W.* Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex // *PNAS.* 1989. V. 86. № 5. P. 1698.
69. *Guerrini R., Bonanni P., Parmeggiani L., Thomas P., Mattia D. et al.* Induction of partial seizures by visual stimulation. Clinical and electroencephalographic features and evoked potential studies // *Adv. Neurol.* 1998. V. 75. P. 159.
70. *Gyurkó M.D., Csermely P., Söti C., Steták A.* Distinct roles of the RasGAP family proteins in *C. elegans* associative learning and memory // *Sci. Rep.* 2015. V. 5. P. 15084.

71. *Harding G.* Photosensitivity: A vestigial echo? The first Grey Walter lecture // *Int. J. Psychophysiol.* 1994. V. 16. № 2–3. P. 273.
72. *Harding G., Harding P., Wilkins A.* Wind turbines, flicker, and photosensitive epilepsy: Characterizing the flashing that may precipitate seizures and optimizing guidelines to prevent them // *Epilepsia.* 2008. V. 49. № 6. P. 1095.
73. *Harding G.F., Fylan F.* Two visual mechanisms of photosensitivity // *Epilepsia.* 1999. V. 40. № 10. P. 1446.
74. *Harding G.F., Harding P.F.* Televised material and photosensitive epilepsy // *Epilepsia.* 1999. V. 40. № 4. P. 65.
75. *Harding G.F.A., Jeavons P.M.* Photosensitive epilepsy. MacKeith Press. London. 1994.
76. *Harris L.R., Cynader M.* The eye movements of the dark-reared cat // *Exp. Brain Res.* 1981. V. 44. № 1. P. 41.
77. *Hendry S.H.C., Reid R.C.* The koniocellular pathway in primate vision // *Annu. Rev. Neurosci.* 2000. V. 23. P. 127.
78. *Hendry S.H.C., Yoshioka T.* A neurochemically distinct third channel in the macaque dorsal lateral geniculate nucleus // *Science.* 1994. V. 264. № 5158. P. 575.
79. *Hermes D., Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.A., Winawer J.* Gamma oscillations and photosensitive epilepsy // *Curr. Biol.* 2017. V. 27. № 9. P. R336.
80. *Herrlin K.M.* EEG with photic stimulation: a study of children with manifest or suspected epilepsy // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1954. V. 6. № 4. P. 573.
81. *Herrmann C.S.* Human EEG responses to 1–100 Hz flicker: resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena // *Exp. Brain Res.* 2001. V. 137. № 3–4. P. 346.
82. *Hishikawa Y., Yamamoto J., Furuya E., Yamada Y., Miyazaki K.* Photosensitive epilepsy: relationships between the visual evoked responses and the epileptiform discharges induced by intermittent photic stimulation // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1967. V. 23. № 4. P. 320.
83. *Humphrey A.L., Saul A.B.* Strobe rearing reduces direction selectivity in area 17 by altering spatiotemporal receptive-field structure // *J. Neurophysiol.* 1998. V. 80. № 6. P. 2991.
84. *Ishida S., Yamashita Y., Matsuishi T., Ohshima M., Ohshima H. et al.* Photosensitive seizures provoked while viewing “pocket monsters,” a made-for-television animation program in Japan // *Epilepsia.* 1998. V. 39. № 12. P. 1340.
85. *Kaplan E., Purpura K., Shapley R.M.* Contrast affects the transmission of visual information through the mammalian lateral geniculate nucleus // *J. Physiol.* 1987. V. 391. P. 267.
86. *Kaplan E., Shapley R.M.* The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986. V. 83. № 8. P. 2755.
87. *Kaplan O., Pekmez M., Akıncı Y., Ataklı H.D., Eren F. et al.* The relationship between DIRAS1 gene and idiopathic generalized epilepsy in the Turkish population // *Gene Reports.* 2021. V. 23. P. 101177.
88. *Kasteleijn-Nolst Trenité D.G. eds.* The Importance of Photosensitivity for Epilepsy. Springer. 2021. ISBN 978-3-319-05079-9.
89. *Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.* Photosensitivity and Epilepsy. In: *Clinical Electroencephalography. Mecarelli, Oriano (Ed.),* ISBN 978-3-030-04573-9, 1st ed. 2019, 822 P.
90. *Kasteleijn-Nolst Trenité D.G., da Silva A.M., Ricci S., Binnie C.D., Rubboli G. et al.* Video-game epilepsy: a European study // *Epilepsia.* 1999. V. 40. № 4. P. 70.
91. *Kasteleijn-Nolst Trenité D.G., Guerrini R., Binnie C.D., Genton P.* Visual sensitivity and epilepsy: a proposed terminology and classification for clinical and EEG phenomenology // *Epilepsia.* 2001. V. 42. № 5. P. 692.
92. *Kennedy H., Orban G.A.* Response properties of visual cortical neurons in cats reared in stroboscopic illumination // *J. Neurophysiol.* 1983. V. 49. № 3. P. 686.
93. *Killam E.K., Stark L.G., Killam K.F.* Photic stimulation in three species of baboons // *Life Sci.* 1967. V. 6. № 15. P. 1569.
94. *Killam K.F., Killam E.K., Naquet R.* An animal model of light sensitive epilepsy // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1967. V. 22. № 6. P. 497.
95. *Killam K.F., Naquet R., Bert J.* Paroxysmal Responses to Intermittent Light Stimulation in a Population of Baboons (*Papio papio*) // *Epilepsia.* 1966. V. 7. № 3. P. 215.
96. *Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr S.* EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res. Rev.* 2007. V. 53. № 1. P. 63.
97. *Koontz M.A., Rodieck R.W., Farmer S.G.* The retinal projection to the cat pretectum // *J. Comp. Neurol.* 1985. V. 236. № 1. P. 42.
98. *Kratz K.E., Sherman S.M., Kalil R.* Lateral geniculate nucleus in dark-reared cats: loss of Y cells without changes in cell size // *Science.* 1979. V. 205. № 4387. P. 1353.
99. *Kremers J.* Spatial and temporal response properties of the major retino-geniculate pathways of Old and New World monkeys // *Doc. Ophthalmol.* 1998-1999. V. 95. № 3–4. P. 229.
100. *Lakatos P., Gross J., Thut G.* A new unifying account of the roles of neuronal entrainment // *Curr. Biol.* 2019. V. 29. № 18. P. 890-R905.
101. *Lee B.B., Sun H., Valberg A.* Segregation of chromatic and luminance signals using a novel grating stimulus // *J. Physiol.* 2011. V. 589. № 1. P. 59.
102. *Lennie P.* Parallel visual pathways: a review // *Vision Res.* 1980. V. 20. № 7. P. 561.
103. *Livingstone M., Hubel D.* Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception // *Science.* 1988. V. 240. № 4853. P. 740.
104. *Lo C., Shorvona S., Davis M., Houlden H., Gibbons V. et al.* Genetic linkage analysis of a large family with photoparoxysmal response // *Epilepsy Res.* 2012. V. 99. № 1–2. P. 38.
105. *Malenka R.C., Bear M.F.* LTP and LTD: an embarrassment of riches // *Neuron.* 2004. V. 44. № 1. P. 5.
106. *Mandl G., Melvill Jones G., Cynader M.* Adaptability of the vestibulo-ocular reflex to vision reversal in strobe reared cats // *Brain Res.* 1981. V. 209. № 1. P. 35.
107. *Martin P.R., Solomon S.G.* The koniocellular whiteboard // *J. Comp. Neurol.* 2018. V. 527. № 3. P. 505.
108. *Martins da Silva A., Leal B.* Photosensitivity and epilepsy: Current concepts and perspectives-A narrative review // *Seizure.* 2017. V. 50. P. 209.

109. *Meldrum B., Horton R.* Blockade of epileptic responses in the photosensitive baboon, *Papio papio*, by two irreversible inhibitors of GABA-transaminase, gamma-acetylenic GABA (4-amino-hex-5-ynoic acid) and gamma-vinyl GABA (4-amino-hex-5-enoic acid) // *Psychopharmacology (Berl)*. 1978. V. 59. № 1. P. 47–50.
110. *Melville Jones G., Mandl G., Cynader M., Outerbridge J.S.* Eye oscillations in strobe reared cats // *Brain Res*. 1981. V. 209. № 1. P. 47.
111. *Merigan W.H.* Chromatic and achromatic vision of macaques: role of the P pathway // *J. Neurosci*. 1989. V. 9. № 3. P. 776.
112. *Merigan W.H., Katz L.M.* Spatial resolution across the macaque retina // *Vision Res*. 1990. V. 30. NB. 7. P. 985.
113. *Merigan W.H., Maunsell J.H.* How parallel are the primate visual pathways? // *Annu. Rev. Neurosci*. 1993. V. 16. P. 369.
114. *Merkulyeva N., Mikhalkin A., Bondar I.* Influence of rhythmic light stimulation on orientation signal within visual cortex columns in the cat // *Acta Neurobiol. Exp*. 2019. V. 79. № 3. P. 225.
115. *Mervaala E., Andermann F., Quesney L.F., Krelina M.* Common dopaminergic mechanism for epileptic photosensitivity in progressive myoclonus epilepsies // *Neurology*. 1990. V. 40. № 1. P. 53.
116. *Miyamoto A., Itoh M., Hayashi K., Hara M., Fukuyama Y.* Diurnal secretion profile of melatonin in epileptic children with or without photosensitivity and an observation of altered circadian rhythm in a case of completely under dark living condition // *No To Hattatsu*. 1993. V. 25. № 5. P. 405.
117. *Moeller F., Siebner H.R., Wolff S., Muhle H., Granert O. et al.* Mapping brain activity on the verge of a photically induced generalized tonic-clonic seizure // *Epilepsia*. 2009. V. 50. № 6. P. 1632.
118. *Mower G.D., Burchfiel J.L., Duffy F.H.* The effects of dark-rearing on the development and plasticity of the lateral geniculate nucleus // *Brain Res*. 1981. V. 227. № 3. P. 418.
119. *Najjar R.P., Zeitzer J.M.* Temporal integration of light flashes by the human circadian system // *J. Clin. Invest*. 2016. V. 126. № 3. P. 938.
120. *Naquet R., Fegersten L., Bert J.* Seizure discharges localized to the posterior cerebral regions in man provoked by intermittent photic stimulation // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1960. V. 12. P. 305.
121. *Naquet R., Killam K.F., Rhodes J.M.* Flicker stimulation with chimpanzees // *Life Sci*. 1967. V. 6. № 15. P. 1575.
122. *Naquet R., Menini C., Riche D., Silva-Barrat C., Valin A.* Photic epilepsy problems raised in man and animals // *Ital. J. Neurol. Sci*. 1987. V. 8. № 5. P. 437.
123. *Nassi J.J., Callaway E.M.* Parallel processing strategies of the primate visual system // *Nat. Rev. Neurosci*. 2009. V. 10. № 5. P. 360.
124. *Nekhorocheff M.I.* La stimulation lumineuse intermittente chez l'enfant normal // *Rev. Neurol. (Paris)*. 1950. V. 83. № 6. P. 601.
125. *Olson C.R., Pettigrew J.D.* Single units in visual cortex of kittens reared in stroboscopic illumination // *Brain Res*. 1974. V. 70. № 2. P. 189.
126. *Parra J., Kalitzin S.N., Iriarte J., Blanes W., Velis D.N. et al.* Gamma-band phase clustering and photosensitivity: is there an underlying mechanism common to photosensitive epilepsy and visual perception? // *Brain*. 2003. V. 126. № 5. P. 1164.
127. *Pasternak T., Leinen L.J.* Pattern and motion vision in cats with selective loss of cortical directional selectivity // *J. Neurosci*. 1986. V. 6. № 4. P. 938.
128. *Pasternak T., Movshon J., Merigan W.H.* Creation of direction selectivity in adult strobe-reared cats // *Nature*. 1981. V. 292. № 5826. P. 834.
129. *Pasternak T., Schumer R.A., Gizzi M.S., Movshon J.* Abolition of visual cortical direction selectivity affects visual behavior in cats // *Exp. Brain Res*. 1985. V. 61. № 1. P. 214.
130. *Pastor M.A., Artieda J., Arbizu J., Valencia M., Masdeu J.C.* Human cerebral activation during steady-state visual-evoked responses // *J. Neurosci*. 2003. V. 23. № 37. P. 11621.
131. *Paul E., Paul C.* *Psychological Healing: A Historical and Clinical Study*. By Pierre Janet. Translated from the French by Paul E, Paul C. London: George Allen & Unwin, Ltd. New York: The Macmillan Company, 1925. P. 1265.
132. *Pearson H.E.* Frequency specific effects of stroboscopic rearing in the visual cortex of the rabbit // *Brain Res*. 1983. V. 283. № 2–3. P. 187.
133. *Pearson H.E., Murphy E.H.* Effects of stroboscopic rearing on the response properties and laminar distribution of single units in the rabbit superior colliculus // *Brain Res*. 1983. V. 285. № 3. P. 241.
134. *Perry G., Brindley L.M., Muthukumaraswamy S.D., Singh K.D., Hamandi K.* Evidence for increased visual gamma responses in photosensitive epilepsy // *Epilepsy Res*. 2014. V. 108. № 6. P. 1076.
135. *Pinto D., Westland B., de Haan G.-J., Rudolf G., da Silva B.M. et al.* Genome-wide linkage scan of epilepsy-related photoparoxysmal electroencephalographic response: evidence for linkage on chromosomes 7q32 and 16p13 // *Hum. Mol. Genet*. 2005. V. 14. № 1. P. 171.
136. *Pu M.* Dendritic morphology of cat retinal ganglion cells projecting to suprachiasmatic nucleus // *J. Comp. Neurol*. 1999. V. 414. № 2. P. 267.
137. *Purpura K., Kaplan E., Shapley R.M.* Background light and the contrast gain of primate P and M retinal ganglion cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1988. V. 85. № 12. P. 4534.
138. *Quesney L.F.* Pathophysiology of generalized photosensitive epilepsy in the cat // *Epilepsia*. 1984. V. 25. № 1. P. 61.
139. *Quesney L.F., Andermann F., Gloor P.* Dopaminergic mechanism in generalized photosensitive epilepsy // *Neurology*. 1981. V. 31. № 12. P. 1542.
140. *Quigg M.* Circadian rhythms: interactions with seizures and epilepsy // *Epilepsy Res*. 2000. V. 42. № 1. P. 43.
141. *Quirk J.A., Fish D.R., Smith S.J., Sander J.W., Shorvon S.D. et al.* Incidence of photosensitive epilepsy: a prospective national study // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1995. V. 95. № 4. P. 260.
142. *Rager G., Singer W.* The response of cat visual cortex to flicker stimuli of variable frequency // *Eur. J. Neurosci*. 1998. V. 10. № 5. P. 1856.
143. *Reiter R.J.* The melatonin rhythm: both a clock and a calendar // *Experientia*. 1993. V. 49. № 8. P. 654.
144. *Riva C.E., Falsini B., Logean E.* Flicker-evoked responses of human optic nerve head blood flow: lumi-

- nance versus chromatic modulation // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001. V. 42. № 3. P. 756.
145. *Riva C.E., Harino S., Shonat R.D., Petrig B.L.* Flicker evoked increase in optic nerve head blood flow in anesthetized cats // Neurosci. Lett. 1991. V. 128. № 2. P. 291.
 146. *Sakai S., Baba H., Sato M., Wada J.A.* Effect of DN-1417 on photosensitivity and cortically kindled seizure in Senegalese baboons, *Papio papio* // Epilepsia. 1991. V. 32. № 1. P. 16.
 147. *Schiller P.H., Logothetis N.K.* The color-opponent and broad-band channels of the primate visual system // Trends Neurosci. 1990. V. 13. № 10. P. 392.
 148. *Schiller P.H., Malpel J.G.* Properties and tectal projections of monkey retinal ganglion cells // J. Neurophysiol. 1977. V. 40. № 2. P. 428.
 149. *Schmidt K.E., Singer W., Lowel S.* Binocular phasic coactivation does not prevent ocular dominance segregation // Front. Biosci. 2008. V. 13. P. 3381.
 150. *Sherman K.R., Keller E.L.* Vestibulo-ocular reflexes of adventitiously and congenitally blind adults // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1986. V. 27. № 7. P. 1154.
 151. *Shibasaki H., Neshige R.* Photic cortical reflex myoclonus // Ann. Neurol. 1987. V. 22. № 2. P. 252.
 152. *Shirakawa S., Funatsuka M., Osawa M., Fujita M., Oguni H.* Study of the effect of color photostimulation from a cathode-ray tube (CRT) display on photosensitive patients: The effect of alternating red-cyan flicker stimulation // Epilepsia. 2001. V. 42. № 7. P. 922.
 153. *Shouse M.N., Ryan W.* Thalamic kindling: electrical stimulation of the lateral geniculate nucleus produces photosensitive grand mal seizures // Exp. Neurol. 1984. V. 86. № 1. P. 18.
 154. *Silveira L.C., Saito C.A., Lee B.B., Kremers J., da Silva Filho M. et al.* Morphology and physiology of primate M- and P-cells // Prog. Brain Res. 2004. V. 144. P. 21.
 155. *Siniatchkin M., Moeller F., Shepherd A., Siebner H., Stephani U.* Altered cortical visual processing in individuals with a spreading photoparoxysmal EEG response // Eur. J. Neurosci. 2007. V. 26. № 2. P. 529.
 156. *Sokoliuk R., VanRullen R.* The flickering wheel illusion: when α rhythms make a static wheel flicker // J. Neurosci. 2013. V. 33. № 33. P. 13498.
 157. *Spear P.D., Tong L., McCall M.A., Pasternak T.* Developmentally induced loss of direction-selective neurons in the cat's lateral suprasylvian visual cortex // Brain Res. 1985. V. 352. № 2. P. 281.
 158. *Stevens R.G., Rea M.S.* Light in the built environment: potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer // Cancer Causes Control. 2001. V. 12. № 3. P. 279.
 159. *Sun H., Zhang Y., Liu X., Ma X., Yang Z. et al.* Analysis of SCN1A mutation and parental origin in patients with Dravet syndrome // J. Hum. Genet. 2010. V. 55. № 7. P. 421.
 160. *Szabó A.C., Knapca K.D., Leland M.M., Williams J.T.* Electroclinical phenotypes in a pedigreed baboon colony // Epilepsy Res. 2013. V. 105. № 1–2. P. 77.
 161. *Szabó C.A., Salinas F.S.* The baboon in epilepsy research: Revelations and challenges // Epilepsy Behav. 2021. V. 121. № A. P. 108012.
 162. *Szabó C.A., Salinas F.S., Leland M.M., Caron J.L., Hanes M.A. et al.* Baboon model of generalized epilepsy: continuous intracranial video-EEG monitoring with subdural electrodes // Epilepsy Res. 2012. V. 101. № 1–2. P. 46.
 163. *Takahashi T., Kamijo K., Takaki Y., Yamazaki T.* Suppressive efficacies by adaptive temporal filtering system on photoparoxysmal response elicited by flickering pattern stimulation // Epilepsia. 2002. V. 43. № 5. P. 530.
 164. *Takahashi T., Nakasato N., Yokoyama H., Tsukahara Y.* Low-luminance visual stimuli compared with stroboscopic IPS in eliciting PPR in photosensitive patients // Epilepsia. 1999. V. 40. № 4. P. 44.
 165. *Takahashi T., Tsukahara Y.* Pocket Monster incident and low luminance visual stimuli: special reference to deep red flicker stimulation // Acta Paediatr. Jpn. 1998. V. 40. № 6. P. 631.
 166. *Takahashi Y., Sato T., Goto K., Fujino M., Fujiwara T. et al.* Optical filters inhibiting television induced photosensitive seizures // Neurology. 2001. V. 57. № 10. P. 1767.
 167. *Tallon-Baudry C., Bertrand O., Delpuech C., Pernier J.* Oscillatory gamma-band (30–70 Hz) activity induced by a visual search task in humans // J. Neurosci. 1997. V. 17. № 2. P. 722.
 168. *Tauer U., Lorenz S., Lenzen K.P., Heils A., Muhle H. et al.* Genetic dissection of photosensitivity and its relation to idiopathic generalized epilepsy // Ann. Neurol. 2005. V. 57. № 6. P. 866.
 169. *Taylor I., Berkovic S.F., Scheffer I.E.* Genetics of epilepsy syndromes in families with photosensitivity // Neurology. 2013. V. 80. № 14. P. 1322.
 170. *Topalkara K., Alarcon G., Binnie C.D.* Effects of flash frequency and repetition of intermittent photic stimulation on photoparoxysmal responses // Seizure. 1998. V. 7. № 3. P. 249.
 171. *Troy J.B., Shou T.* The receptive fields of cat retinal ganglion cells in physiological and pathological states: where we are after half a century of research // Prog. Retin. Eye Res. 2002. V. 21. № 3. P. 263.
 172. *Tsang A.H., Astiz M., Friedrichs M., Oster H.* Endocrine regulation of circadian physiology // J. Endocrinol. 2016. V. 230. № 1. P. R1.
 173. *Uhlrich D.J., Manning K.A., O'Laughlin L.O., Lytton W.W.* Photic-induced sensitization: acquisition of an augmenting spike-wave response in the adult rat through repeated strobe exposure // J. Neurophysiol. 2005. V. 94. № 6. P. 3925.
 174. *Usrey W.M., Reid R.C.* Visual physiology of the lateral geniculate nucleus in two species of new world monkey: *Saimiri sciureus* and *Aotus trivirgatus* // J. Physiol. 2000. V. 523. № 3. P. 755.
 175. *van Gelder N.M.* Antagonism by taurine of cobalt-induced epilepsy in cat and mouse // Brain Res. 1972. V. 47. № 1. P. 157.
 176. *Van Tõi V., Riva C.E.* Variations of blood flow at optic nerve head induced by sinusoidal flicker stimulation in cats // J. Physiol. 1995. V. 482. № 1. P. 189.
 177. *Varotto G., Visani E., Canafoglia L., Franceschetti S., Avanzini G. et al.* Enhanced frontocentral EEG connectivity in photosensitive generalized epilepsies: a partial directed coherence study // Epilepsia. 2012. V. 53. № 2. P. 359.
 178. *Vaudano A.E., Ruggieri A., Avanzini P., Gessaroli G., Cantalupo G. et al.* Photosensitive epilepsy is associated with reduced inhibition of alpha rhythm generating networks // Brain. 2017. V. 140. № 4. P. 981.

179. *Verrotti A., Beccaria F., Fiori F., Montagnini A., Capovilla G.* Photosensitivity: epidemiology, genetics, clinical manifestations, assessment, and management // *Epileptic Disord.* 2012. V. 14. № 4. P. 349.
180. *Visani E., Varotto G., Binelli S., Fratello L., Franceschetti S. et al.* Photosensitive epilepsy: spectral and coherence analyses of EEG using 14 Hz intermittent photic stimulation // *Clin. Neurophysiol.* 2010. V. 121. № 3. P. 318.
181. *von Stein A., Sarnthein J.* Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization // *Int. J. Psychophysiol.* 2000. V. 38. № 34. P. 301.
182. *Wada J.A., Balzamo E., Meldrum B.S., Naquet R.* Behavioural and electrographic effects of L-5-hydroxytryptophan and D,L-parachlorophenyl-alanine on epileptic senegalese baboon (*Papio papio*) // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1972. V. 33. № 5. P. 520.
183. *Wada J.A., Osawa T., Wake A., Corcoran M.E.* Effects of taurine on kindled amygdaloid seizures in rats, cats, and photosensitive baboons // *Epilepsia.* 1975. V. 16. № 2. P. 229.
184. *Wada Y., Hasegawa H., Nakamura M., Yamaguchi N.* Behavioral and electroencephalographic effects of a serotonin receptor agonist (5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine) in a feline model of photosensitive epilepsy // *Neurosci. Lett.* 1992. V. 138. № 1. P. 115.
185. *Wada Y., Hasegawa H., Nakamura M., Yamaguchi N.* Suppressive effects of L-5-hydroxytryptophan in a feline model of photosensitive epilepsy // *Brain Res.* 1991. V. 552. № 1. P. 8.
186. *Wada Y., Minabe Y., Okuda H., Jibiki I., Yoshida K. et al.* Lateral geniculate kindling and long-lasting photosensitivity in cats // *Exp. Neurol.* 1986. V. 91. № 2. P. 343.
187. *Walter V.J., Walter W.G.* The central effects of rhythmic sensory stimulation // *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1949. V. 1. № 1. P. 57.
188. *Walter W.G., Dowe V.J., Shipton H.* Analysis of the electrical response of the human cortex to photic stimulation // *Nature (Lond).* 1946. V. 158. N.№ 4016. P. 540.
189. *Waltz S., Christen H.J., Dose H.* The different patterns of the photoparoxysmal response – a genetic study // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1992. V. 83. № 2. P. 138.
190. *Wastell D.G., Wilkins A.J., Darby C.E.* Self-induction of epileptic seizures by eye closure: spectral analysis of concomitant EEG // *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 1982. V. 45. N.№ 12. P. 1151.
191. *Wieland F., Sarviaho R., James F., Hytönen M.K., Cortez M.A. et al.* Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017. V. 114. № 10. P. 2669.
192. *Wilkins A., Bonanni P., Porciatti V., Guerrini R.* Physiology of human photosensitivity // *Epilepsia.* 2004. V. 45. №1. P. 7.
193. *Wilkins A., Emmett J., Harding G.* Characterizing the patterned images that precipitate seizures and optimizing guidelines to prevent them // *Epilepsia.* 2005. V. 46. № 8. P. 1212.
194. *Wilkins A.J., Darby C.E., Binnie C.D.* Neurophysiological aspects of pattern-sensitive epilepsy // *Brain.* 1979. V. 102. № 1. P. 1.
195. *Wilkins A.J., Wilkinson P.* A tint to reduce eye-strain from fluorescent lighting? Preliminary observations // *Ophthalmic Physiol. Opt.* 1991. V. 11. № 2. P. 172.
196. *Wingert J.C., Sorg B.A.* Impact of perineuronal nets on electrophysiology of parvalbumin interneurons, principal neurons, and brain oscillations: a review // *Front. Synaptic Neurosci.* 2021. V. 13. P. 673210.
197. *Xue J., Gong P., Yang H., Liu X., Jiang Y. et al.* Genetic (idiopathic) epilepsy with photosensitive seizures includes features of both focal and generalized seizures // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 6254.
198. *Yalın O., Arman F., Erdoğan F., Kula M.* A comparison of the circadian rhythms and the levels of melatonin in patients with diurnal and nocturnal complex partial seizures // *Epilepsy Behav.* 2006. V. 8. № 3. P. 542.

Neurophysiology of Flicker Sensitivity

N. S. Merkulyeva*

Pavlov Institute of Physiology RAS, Saint-Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: mer-natalia@yandex.ru

Abstract—Visual system is a dominated sensory system in many mammals including human. Aggressive types of visual stimulation like rhythmical light stimulation (flickering light) can elicit a large-scale disruption in the central nervous system. An example for anomalous response of the nervous system to the rhythmical light stimulation is photosensitivity that appeared at EEG by the photoparoxysmal response. I review several mechanisms proposed for the photosensitivity.

Keywords: rhythmical light stimulation, photosensitivity, visual system, parallel channels, ontogenesis