

СОДЕРЖАНИЕ

Том 52, номер 1, 2021

Транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током с высоким разрешением (обзор литературы) <i>А. Г. Пойдашева, И. С. Бакулин, Д. Ю. Лагода, Е. Л. Павлова, Н. А. Супонева, М. А. Пирадов</i>	3
Нейровизуализация и феномен морального выбора <i>К. Г. Мажирина, О. Н. Первушина, А. А. Федоров, М. Б. Штарк</i>	16
Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть II <i>Е. Е. Дубинина, Л. В. Щедрина, Г. Э. Мазо</i>	31
Влияние дофамина на взаимозависимое функционирование мозжечка, базальных ганглиев и новой коры (гипотетический механизм) <i>И. Г. Силькис</i>	49
Микробиота кишечника как объект для изучения при психических расстройствах <i>Н. Г. Незнанов, Л. В. Леонова, Г. В. Рукавишников, Е. Д. Касьянов, Г. Э. Мазо</i>	64
Дискретность и континуальность информации в сознании <i>М. Е. Баклушев, Г. А. Иваницкий</i>	77
Сиртуины: роль в регуляции окислительного стресса и патогенезе нейродегенеративных заболеваний <i>А. Э. Пухальская, А. С. Дятлова, Н. С. Линькова, И. М. Кветной</i>	90

Contents

Vol. 52, No. 1, 2021

High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation: A Review <i>A. G. Poydasheva, I. S. Bakulin, D. Yu. Lagoda, E. L. Pavlova, N. A. Suponeva, and M. A. Piradov</i>	3
Neuroimaging and The Phenomenon of Moral Choice <i>K. G. Mazhirina, O. N. Pervushina, A. A. Fedorov, and M. B. Shtark</i>	16
The Main Biochemical Aspects of The Pathogenesis of Depression. Part II <i>E. E. Dubinina, L. V. Schedrina, and G. E. Mazo</i>	31
Effect of Dopamine on The Interdependent Functioning of The Cerebellum, Basal Ganglia and Neocortex (A Hypothetical Mechanism) <i>I. G. Silkis</i>	49
Enteric Microbiota as a Research Object in Mental Disorders <i>N. G. Neznanov, L. V. Leonova, G. V. Rukavishnikov, E. D. Kasyanov, and G. E. Mazo</i>	64
Discreteness and Continuity of Information in Consciousness <i>M. E. Baklushev and G. A. Ivanitsky</i>	77
Sirtuins: The Role in Oxidative Stress Regulation and Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases <i>A. E. Pukhalskaia, A. S. Diatlova, N. S. Linkova, and I. M. Kvetnoy</i>	90

УДК 612.825.1

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПОСТОЯННЫМ ТОКОМ С ВЫСОКИМ РАЗРЕШЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© 2021 г. А. Г. Пойдашева^{а, *}, И. С. Бакулин^а, Д. Ю. Лагода^а, Е. Л. Павлова^б,
Н. А. Супонева^а, М. А. Пирадов^а

^аФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва, Россия

^бКафедра реабилитационной медицины, Каролинский институт, Университетский госпиталь Дандерюд, Стокгольм, Швеция

*e-mail: alexandra.poydasheva@gmail.com

Поступила в редакцию 27.07.2020 г.

После доработки 28.09.2020 г.

Принята к публикации 03.10.2020 г.

Транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током (tDCS) – интенсивно развивающееся направление неинвазивной нейромодуляции. Несмотря на большое количество опубликованных исследований, к настоящему моменту данные относительно возможности клинического применения метода противоречивы. Одним из ограничений tDCS является низкая фокальность стимуляции при использовании стандартного монтажа. tDCS с высоким разрешением (HD-tDCS) – модификация метода, состоящая в использовании кольцевых электродов небольших размеров, позволяющая увеличить фокальность стимуляции. При наиболее часто используемом монтаже HD-tDCS 4 × 1 кольцевой электрод (анод или катод) расположен над целевой областью и окружен 4 референсными электродами противоположной полярности. В статье рассмотрены полученные к настоящему времени данные, касающиеся методологии, физиологических аспектов, клинической эффективности, безопасности и переносимости HD-tDCS.

Ключевые слова: транскраниальная электрическая стимуляция, tDCS, микрополяризация, HD-tDCS, tDCS с высоким разрешением

DOI: 10.31857/S0301179821010070

1. ВВЕДЕНИЕ

Транскраниальная электрическая стимуляция (ТЭС) мозга слабым током имеет длительную историю применения в исследовательской и клинической практике [38, 85, 28]. В нашей стране в течение длительного времени применяются такие методы, как “микрополяризация мозга” [3–5] и “импульсная транскраниальная электростимуляция” [2]. Значительный рост интереса к применению ТЭС во всем мире отмечается с начала XXI века после публикации ряда работ, показавших возможность с помощью этого метода модулировать возбудимость моторной коры [68, 69, 74]. Сегодня ТЭС является интенсивно развивающимся направлением неинвазивной нейромодуляции [35, 53, 55, 92, 94].

Наиболее распространенным методом ТЭС является стимуляция постоянным током (transcranial direct current stimulation, tDCS). При tDCS чаще всего используют два электрода, один из которых является анодом, а другой – катодом.

В большинстве случаев используются электроды с размером 5 × 5 или 5 × 7 см. Интенсивность стимуляции обычно составляет 1–2,5 мА, продолжительность одной сессии – 10–40 мин [9].

К настоящему времени получены противоречивые данные относительно возможности клинического применения tDCS при различных заболеваниях нервной системы [53]. Важным ограничением при использовании стандартной tDCS с большими электродами является низкая фокальность стимуляции, приводящая к модуляции активности не только целевой области, но и других регионов головного мозга [38, 87]. Одним из вариантов решения этой проблемы является использование tDCS с высоким разрешением (high-definition tDCS, HD-tDCS), впервые предложенной в 2007 году [20, 21]. За прошедшее время в мире накоплен определенный опыт применения этого метода как в исследовательской, так и в клинической практике. В настоящей статье после рассмотрения общих вопросов применения tDCS

обсуждаются полученные к настоящему времени данные, касающиеся методологии, физиологических аспектов, клинической эффективности, безопасности и переносимости HD-tDCS.

2. ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПОСТОЯННЫМ ТОКОМ (TDCS) – ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ОГРАНИЧЕНИЯ

Первичный эффект tDCS предположительно связан с подпороговым сдвигом мембранного потенциала в сторону гипер- или деполяризации в зависимости от полярности электродов. Анодная стимуляция сопровождается сдвигом мембранного потенциала в сторону деполяризации, что облегчает формирование спайков, в то время как катодная стимуляция, напротив, сдвигает мембранный потенциал в сторону гиперполяризации и уменьшает вероятность формирования спайков [10, 11, 53, 35]. Таким образом, физиологический эффект tDCS обусловлен модуляцией возбудимости и изменением частоты формирования спайков при активации нейронов другими факторами и не сопровождается возникновением потенциала действия [9, 55, 75].

Основным подтверждением нейромодулирующего эффекта tDCS на возбудимость коры головного мозга у людей являются результаты исследований с применением транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) и регистрацией вызванных моторных ответов (ВМО). Показано, что анодная стимуляция приводит к увеличению, а катодная – к уменьшению амплитуды ВМО [67–69]. Зависимый от полярности модулирующий эффект tDCS на возбудимость показан также в отношении соматосенсорной и зрительной коры [7, 57]. tDCS оказывает эффект не только на область мозга, расположенную под электродами, но и на множество других корковых и подкорковых структур, воздействуя и моделируя активность нейрональных сетей [56, 62, 94].

Важно отметить, что модулирующий эффект tDCS может сохраняться в течение определенного времени (от нескольких минут до часов в зависимости от протокола) после окончания стимуляции [53, 67, 69, 73]. Нейромодулирующий эффект tDCS в первую очередь связан с влиянием на опосредованные NMDA-рецепторами процессы нейропластичности, сходные с долговременной потенциацией и депрессией [53, 94]. В частности, показано, что введение декстрометорфана – блокатора NMDA-рецепторов – нивелирует нейромодулирующий эффект анодной и катодной tDCS [54, 66]. Сохранение физиологического эффекта tDCS после окончания стимуляции определяет значительный инте-

рес к терапевтическому применению этого метода [53].

Проведено большое количество клинических исследований, направленных на изучение эффективности применения tDCS при различных заболеваниях нервной системы, включая депрессию, аддитивные расстройства, фибромиалгию, болевые синдромы, инсульт, болезнь Паркинсона, эпилепсию, рассеянный склероз, тиннит и другие [44, 53, 71, 83, 95]. Однако результаты этих исследований не позволяют сделать однозначных выводов, что связано, в том числе, с использованием различных протоколов стимуляции. Кроме того, большинство исследований выполнено на небольших выборках пациентов.

Согласно рекомендациям международной группы экспертов, в настоящее время отсутствуют рекомендации с уровнем доказательности А (определенно эффективно) для применения tDCS в клинической практике. Уровень доказательности В (вероятно эффективно) определен для: 1) анодной tDCS первичной моторной коры левого полушария при фибромиалгии (катод – правая орбитофронтальная область); 2) анодной tDCS левой дорсолатеральной префронтальной коры при депрессивном эпизоде без фармакорезистентности (катод – правая орбитофронтальная кора); 3) анодной tDCS правой дорсолатеральной префронтальной коры при аддитивных расстройствах (addiction/craving, катод – левая орбитофронтальная кора). Кроме того, уровень доказательности С (возможно эффективно) определен для анодной tDCS левой (или контрлатеральной стороне боли) первичной моторной коры при хронической нейропатической боли в ногах у пациентов с поражением спинного мозга (катод – правая орбитофронтальная область). В ряде случаев сформулировано заключение об отсутствии эффективности tDCS с уровнем доказательности В. Для всех остальных заболеваний и протоколов стимуляции до настоящего времени недостаточно данных для формулировки рекомендаций [53].

Важнейшей проблемой при применении tDCS является высокая внутри- и межиндивидуальная вариабельность физиологических эффектов стимуляции [17, 26, 36, 46, 47, 91]. Показана условность классического дихотомического подхода, рассматривающего анодную стимуляцию как активизирующую, а катодную как ингибирующую. Физиологический эффект стимуляции определяется большим количеством факторов, включая не только монтаж электродов, но и продолжительность стимуляции, ее интенсивность и другие особенности протокола [53, 94]. Большее значение в определении эффектов стимуляции имеет текущая и предшествующая нейрональная активность, а также различные индивидуальные особенности [37, 47]. В настоящее время разрабаты-

ваются различные подходы к персонификации и увеличению прецизионности и контролируемости эффектов tDCS и других методов неинвазивной стимуляции мозга [37, 47, 86, 94].

3. HD-tDCS: МЕТОДОЛОГИЯ, РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ТОКА И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Методология

HD-tDCS была предложена для увеличения фокальности стимуляции за счет использования специальных электродов небольших размеров и модификации их расположения [20, 21]. Для проведения HD-tDCS используются кольцевые хлор-серебряные электроды (так называемые электроды высокого разрешения) с площадью контактной поверхности менее 5 см^2 [9]. В наиболее распространенном варианте HD-tDCS используется монтаж 4×1 , при котором расположенный над целевой областью для стимуляции центральный кольцевой электрод (анод или катод) окружен 4 референсными электродами [20, 22, 87]. Центральный электрод определяет полярность стимуляции (анодная или катодная) и соответствующие нейрофизиологические эффекты, в то время как референсные электроды ограничивают область стимуляции [89]. Технические и методологические аспекты применения HD-tDCS подробно описаны в работе Villamar и соавт. (2013a).

Распределение электрического тока

Увеличение фокальности стимуляции при использовании HD-tDCS по сравнению со стандартной tDCS показано в ряде исследований с применением моделирования распределения электрического поля [6, 12, 14, 19, 22, 27, 87]. Так, в одной из работ [19] выявлено, что при использовании стандартного монтажа и электродов стандартных размеров (анод – C3, катод – Fp2; размер электродов – $5 \times 7 \text{ см}$) наблюдается широкое распространение электрического тока на различные участки головного мозга, включая префронтальную кору билатерально, премоторную кору, левую прецентральную извилину, кору островка и таламус с двух сторон, а также структуры ствола мозга (здесь и далее при указании монтажа указываются положение электродов в соответствии со стандартной системой размещения электродов “10–20%”). Наиболее интенсивный ток при этом наблюдается в префронтальной коре. При использовании HD-tDCS (анод – C3) распределение тока практически ограничено областью локализации референсных электродов, при этом максимум тока локализован в глубине центральной борозды и расположенных рядом участках коры, включая первичную моторную и соматосенсорную кору. Напряженность электрического поля в

других участках мозга (островок, поясная извилина, таламус, структуры ствола мозга и другие области) при HD-tDCS является незначительной по сравнению со стандартным монтажом электродов [19].

Необходимо подчеркнуть, что при использовании стандартного монтажа электродов наиболее интенсивный ток регистрируется между электродами, в то время как при HD-tDCS – в области расположения центрального электрода [20, 22]. Уменьшение расстояния между центральным и референсными электродами при HD-tDCS приводит к увеличению фокальности стимуляции [19]. Увеличение этого расстояния может приводить к увеличению интенсивности, а также широты и глубины распространения электрического тока [22].

Увеличение фокальности стимуляции при проведении HD-tDCS обеспечивает направленную и более контролируемую модуляцию активности определенных участков коры головного мозга. При этом крайне важным является моделирование распределения электрического поля, позволяющее использовать монтаж, оказывающий эффект именно на целевой регион головного мозга. Более того, показано, что при использовании HD-tDCS отмечается увеличение межиндивидуальной вариативности распределения электрического поля [60], что определяет необходимость применения моделирования с учетом индивидуальных анатомических особенностей для персонификации различных показателей протоколов стимуляции [22].

За счет использования четырех референсных электродов направленность модуляции возбужденности целевой области при HD-tDCS определяется преимущественно полярностью центрального электрода, в то время как при использовании стандартного монтажа электродов необходимо учитывать физиологический эффект обоих электродов [87]. В то же время необходимо отметить, что применение HD-tDCS не решает проблему условности традиционного дихотомического рассмотрения эффекта анодной и катодной стимуляции как активирующего и ингибирующего соответственно [33].

Кроме монтажа 4×1 , в исследовательской практике описано также применение монтажа 2×2 , при котором 4 электрода располагаются в углах квадрата (размером $4 \times 4 \text{ см}$), центрированного относительно целевой области для стимуляции. Два анода располагаются сзади, а два катода – впереди от целевой области, что обеспечивает ее стимуляцию в задне-переднем направлении. По данным моделирования распределения электрического поля, при использовании этого монтажа можно добиться еще большей фокусности стимуляции даже по сравнению с монтажом 4×1 за

счет уменьшения расстояния между электродами с разной полярностью [19].

Физиологические эффекты

В ряде работ изучались физиологические эффекты HD-tDCS у здоровых добровольцев. Было показано, что HD-tDCS, как и стандартные протоколы, может приводить к модуляции возбудимости моторной коры [14, 52]. Выявлена способность HD-tDCS моторной коры снижать пороги холодовой и тепловой чувствительности [12]. Кроме того, в исследованиях на здоровых добровольцах показаны различные нейропсихологические эффекты HD-tDCS (см., например, [18, 34, 41, 45, 51]). Детальный анализ этих работ выходит за рамки данной статьи.

Большой интерес представляют результаты исследования, проведенного Куо соавт. (2013), в котором сравнивался эффект на возбудимость моторной коры анодной и катодной tDCS при стандартном и 4×1 монтаже электродов. Для проведения tDCS со стандартным монтажом использовались электроды больших размеров; стимулирующий электрод (7×5 см) располагался над корковым представительством мышцы-мишени, а референсный (10×10 см) – в правой орбитальной области. HD-tDCS проводилась с использованием небольших (внешний радиус – 12 мм, внутренний – 6 мм) кольцевых электродов; центральный электрод также располагался над корковым представительством мышцы-мишени, 4 референсных электрода – на расстоянии 3.5 см от него. Таким образом, сравнивался эффект полярности стимулирующего электрода (анод/катод) и типа электродов (электроды стандартного размера/HD-электроды). tDCS в обоих случаях проводилась с интенсивностью 2 мА, продолжительность стимуляции составляла 10 мин. С помощью регистрации ВМО было показано, что при использовании обеих монтажей электродов анодная стимуляция приводит к увеличению, а катодная – к уменьшению возбудимости моторной коры. В то же время было выявлено, что при использовании HD-tDCS наиболее выраженная модуляция возбудимости моторной коры регистрируется позже (через 30 мин после окончания стимуляции) и сохраняется дольше (более 2 ч) по сравнению со стандартным монтажом электродов. Полученные данные о более продолжительном модулирующем эффекте HD-tDCS могут иметь большое значение для терапевтического применения этого метода [52].

Принципы, положенные в основу HD-tDCS, могут быть использованы для дальнейшего развития метода ТЭС. Так, небольшие кольцевые электроды могут применяться для мультифокусной стимуляции мозга, при которой большое количество стимулирующих электродов располагается

достаточно близко друг к другу [9, 23]. При использовании такого подхода становится возможной одновременная стимуляция нескольких регионов мозга, объединенных в сеть, с подбором данных об оптимальном расположении электродов и интенсивности тока на основании индивидуальных данных нейровизуализации, в частности, функциональной МРТ (фМРТ) покоя с оценкой функциональной коннективности [80]. Это позволяет одновременно стимулировать регионы мозга, характеризующиеся синхронными осцилляциями спонтанной активности. Показано, что при использовании мультифокусной стимуляции участков нейрональной сети отмечается увеличение выраженности и продолжительности нейрофизиологического эффекта по сравнению со стимуляцией электродами с теми же размерами, но расположенными стандартным образом [30]. Эти предварительные данные открывают широкие перспективы дальнейшего изучения нейрофизиологических эффектов и клинической эффективности мультифокусной стимуляции нейрональных сетей.

Другим примером модификации метода HD-tDCS может служить применение стимуляции не постоянным, а переменным током (HD-tACS, alternating current stimulation) при использовании монтажа 4×1 [42, 77], однако данный протокол изучен в значительно меньшей степени.

4. КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ HD-TDCS

Несмотря на относительно небольшое время, прошедшее с момента внедрения методики HD-tDCS в исследовательскую практику, к настоящему моменту опубликован ряд работ, посвященных изучению эффектов стимуляции при различных заболеваниях нервной системы.

Тиннит

Одним из наиболее изученных показаний для применения HD-tDCS является тиннит [15, 43, 48, 49, 81, 82]. В качестве мишеней наиболее часто используются теменно-височная область и префронтальная кора. Для стимуляции височной области анод располагается на середине расстояния между C3 и P5, катоды – над C5, TP7, CP3 и P5, тогда как для стимуляции префронтальной коры анод располагается над F4, катоды – над F2, FC4, F6 и AF4. В исследовании, проведенном Jacquemin и соавт., проводилось сравнение двух протоколов tDCS (в одном случае электроды локализовались над дорсолатеральной префронтальной корой (ДЛПФК) билатерально, во втором – над правой супраорбитальной и левой височной областью) с использованием электродов стандартных размеров и HD-tDCS правой ДЛПФК. Статистически значимое улучшение наблюдалось во всех груп-

пах, однако статистически значимой разницы в величине эффекта между группами выявлено не было [48].

Большое значение при применении HD-tDCS у пациентов с тиннитом могут иметь продолжительность и интенсивность стимуляции. Shekhawat и соавт. показали, что наибольший эффект оказывает HD-tDCS в течение 20 мин с использованием силы тока 2 мА (в исследовании сравнивалась стимуляция с интенсивностью 1 или 2 мА и продолжительностью 10 или 20 мин). В другом небольшом контролируемом исследовании этой же группы авторов показано, что статистически значимое снижение громкости субъективного шума наблюдается только после 15 и 20 мин анодной стимуляции ДЛПФК правого полушария (анод – F4, катоды – F2, FC4, F6, AF4), но не после 5 и 10 минут [82].

Одним из подходов к увеличению эффективности HD-tDCS при тинните является сочетанное применение этого метода с другими терапевтическими вмешательствами. Так, Henin и соавт. проведено рандомизированное контролируемое исследование, направленное на определение эффективности комбинации HD-tDCS с компенсаторной звуковой стимуляцией (CAS – compensatory auditory stimulation). Для HD-tDCS использовался монтаж 2 × 2, при этом катоды располагались над латеральной префронтальной корой, а аноды – над первичными слуховыми областями билатерально. Для уточнения локализации электродов использовалось специальное программное обеспечение, позволяющее найти идеальное расположение анода для достижения стимуляции верхней височной извилины и прилежащего ядра. В этом исследовании статистически значимого эффекта ни комбинации HD-tDCS + CAS, ни отдельно HD-tDCS по сравнению с имитацией стимуляции показано не было, что авторы связывают с недостаточной мощностью исследования [43].

Одним из основных ограничений всех перечисленных исследований является субъективность оценки эффекта, в частности, использование самозаполняемых опросников. В исследовании Jacquemin и соавт. для объективизации эффекта HD-tDCS использовались акустические стволовые вызванные потенциалы. Было включено 22 пациента с тиннитом и показано, что после проведения HD-tDCS отмечалось уменьшение латентности пиков N1, P2, N2 и P3, а также увеличение амплитуды пика N2, что, по мнению авторов, может отражать более эффективную обработку звуковых сигналов и вовлечение синхронизированных ансамблей нейронов в слуховой коре [49]. В то же время выявленные нейрофизиологические изменения не коррелировали с баллом по шкале функциональной оценки тиннита (TFI –

tinnitus Functional Index). Кроме того, в исследовании отсутствовала контрольная группа, что затрудняет выявление причинно-следственной связи между полученными результатами и проведенным вмешательством.

Таким образом, для заключения об эффективности HD-tDCS при тинните требуется проведение дальнейших исследований. В 2019 году опубликован протокол планируемого контролируемого исследования, в которое будет включено 100 пациентов с тиннитом, при этом будут изучены эффекты 6 последовательных сессий HD-tDCS. Еще одной особенностью исследования является использование монтажа с двумя мишенями – правой ДЛПФК и левой височной областью [15].

Хронические болевые синдромы

В контролируемом исследовании, включившем 24 пациента с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, было показано, что проведение 5 сессий стимуляции моторной коры, контралатеральной локализации боли, статистически значимо снижает интенсивность болевого синдрома по сравнению с имитацией стимуляции, при этом эффект продолжается не менее 4 нед. [25]. В данном исследовании использовался монтаж 2 × 2, при котором небольшие кольцевые электроды расположены попарно (два анода – C3, C5 и два катода – FC3, FC5) в углах квадрата с длиной стороны 4 см и центром над каудальным отделом M1 (предположительной локализацией представительства жевательной мускулатуры и языка). Длительность стимуляции составила 20 мин, сила тока – 2 мА. В другом исследовании с перекрестным дизайном оценивался эффект однократной сессии анодной или катодной HD-tDCS первичной моторной коры (M1) левого полушария у пациентов, страдающих фибромиалгией [90]. Показано, что оба активных протокола статистически значимо уменьшают восприятие боли по сравнению с контролем, но непосредственно после стимуляции эффект наблюдается только в группе катодной стимуляции, тогда как через 30 мин после окончания стимуляции эффект был продемонстрирован в обеих группах.

Castillo-Saavedra и соавт. в открытом исследовании фазы II показали, что для достижения клинически значимого уменьшения выраженности боли (снижение интенсивности боли более, чем на 50% от исходного по визуальной аналоговой шкале) у пациентов с фибромиалгией в среднем необходимо проведение 15 сессий анодной стимуляции M1 левого полушария (анод – C3, катоды – Cz, T7, P3, F3) [16]. При этом доля респондеров составила 50%. Для уточнения противоболевого эффекта различных протоколов HD-tDCS необходимо проведение более крупных рандомизированных сравнительных исследований.

Инсульт

Опубликованы единичные работы, изучающие эффекты HD-tDCS у пациентов после инсульта для улучшения двигательной функции и речи.

Постинсультный гемипарез. Применение методов неинвазивной модуляции при постинсультном гемипарезе в настоящее время основано преимущественно на теории межполушарной конкуренции. Согласно этой теории, при инсульте вследствие недостаточного физиологического ингибирования со стороны пораженного полушария развивается гипервозбудимость моторной коры непораженного полушария. Это приводит к избыточному патологическому торможению двигательной коры пораженного полушария со стороны непораженного. В связи с этим при постинсультном гемипарезе наиболее часто используются протоколы неинвазивной стимуляции, увеличивающие возбудимость моторной коры пораженного полушария и/или снижающие возбудимость коры непораженного полушария [1, 24].

В контролируемом исследовании, проведенном Вао и соавт., проводилось сравнение эффекта анодной и катодной HD-tDCS в сочетании с изометрическим произвольным сокращением разгибателей кисти непосредственно перед стимуляцией, а также через 10, 30 и 50 мин после окончания однократной десятиминутной сессии. Центральный электрод (анод) располагался над моторной корой пораженного полушария (локализация C3/C4 электрода в зависимости от латерализации инсульта), 4 катода располагались вокруг центрального электрода (F1, F5, P1, P5 или F2, F6, P2, P6 соответственно). Оценивалось влияние различных протоколов на корково-мышечную когерентность и спектральную мощность корковых ритмов. Было показано, что только анодная, но не катодная стимуляция и имитация стимуляции, оказывает влияние на корково-мышечную когерентность, при этом максимальный эффект наблюдался через 10 мин после стимуляции [8].

В другом исследовании оценивались влияние одной сессии анодной и катодной HD-tDCS моторной коры пораженного полушария в сочетании с тренировкой на велотренажере на кинематику ходьбы. Кроме того, для оценки влияния на возбудимость двигательной коры проводился анализ амплитуд ВМО при ТМС [50]. Показано отсутствие эффекта как анодной, так и катодной HD-tDCS на кинематические параметры ходьбы, скорость ходьбы и амплитуду ВМО с передней большеберцовой мышцы. Несмотря на полученные отрицательные результаты, перспективным направлением дальнейших исследований может быть исследование эффектов нескольких сессий стимуляции, а также использование индивиду-

ального моделирования напряженности электрического поля в зависимости от локализации и размеров очага.

Афазия. В небольшом исследовании, проведенном Richardson и соавт., включившим 8 пациентов, проводилось сравнение эффективности HD-tDCS и tDCS с электродами стандартных размеров. Как стандартные, так и HD электроды позиционировались на основании индивидуальных структурных и функциональных (парадигма с названием предметов) данных МРТ. При использовании стандартных электродов анод располагался над областью максимальной активации по данным фМРТ в левом полушарии, а катод – в супраорбитальной области справа. Статистически значимое улучшение точности и скорости названия предметов наблюдалось в обеих группах без статистически значимой разницы в величине эффекта между группами [78]. Важно отметить, что в данном исследовании отсутствовала контрольная группа. В исследовании, проведенном Fiore и соавт., было показано, что 5 последовательных сессий катодной HD-tDCS гомолога зоны Брока параллельно с логопедическим заданием (называние глаголов) приводят к статистически значимому улучшению названия глаголов по сравнению с имитацией стимуляции, причем эффект сохраняется в течение 1 недели. Эффект наблюдался только при силе тока 2 мА, тогда как использование силы тока в 1 мА было неэффективно [29]. Небольшое количество исследований не позволяет однозначно судить об оказываемых эффектах и преимуществах HD-tDCS при афазии.

Хронические нарушения сознания

Опубликовано два исследования, в которых изучались возможные поведенческие и нейрофизиологические эффекты HD-tDCS у пациентов с хроническими нарушениями сознания [13, 39]. В исследовании Guo и соавт. было включено 11 пациентов, стимуляция длительностью 20 мин проводилась дважды в день в течение 14 последовательных дней, использовалась сила тока 2 мА. Центрально расположенный анод был локализован над областью предклинья. Оценка поведенческих эффектов производилась с помощью шкалы восстановления после комы (CRS-R – Coma Recovery Scale-Revised), для анализа нейрофизиологических эффектов использовался анализ когерентности между лобной и теменной областями, центральной и теменной областями, лобными областями билатерально и центральными областями билатерально. Было показано статистически значимое увеличение балла по CRS-R через 7 и 14 дней стимуляции, тогда как после однократной сессии значимого эффекта продемонстрировано не было. Важно отметить, что 5 пациентов, находившихся в вегетативном состоянии (ВС), не

изменили своего статуса, тогда как из 6 пациентов, находившихся в состоянии минимального сознания (СМС), у 4 наблюдался качественный переход из СМС– в СМС+. Статистически значимое уменьшение центрально-теменной когерентности наблюдалось только после 14 дней стимуляции, но не в другие временные точки. Статистически значимое снижение лобной и теменной межполушарной когерентности наблюдалось как после 7, так и после 14 дней стимуляции, но отсутствовало после однократной сессии [39]. Таким образом, длительное использование HD-tDCS может позволить улучшить восстановление пациентов с хроническими нарушениями сознания. В исследовании Cai и соавт. 28 пациентам с ХНС в течение 2 нед. 1 раз в день проводилась анодная стимуляция теменной области (анод – Pz, катоды – Cz, C3, C4, POz). Статистически значимое увеличение суммарного балла по шкале CRS-R было выявлено у пациентов с СМС, но не ВС. Качественное изменение уровня сознания было отмечено у 7 пациентов: 6 пациентов в СМС– перешли в СМС+, один пациент в ВС начал проявлять признаки сознания (СМС–). При этом клиническое улучшение было сопряжено с со снижением мощности активности в дельта-диапазоне и увеличением мощности в альфа-диапазоне. Наиболее важным ограничением обоих исследований является отсутствие контрольной группы [13].

Эпилептическая энцефалопатия

Влияние tDCS на возбудимость коры и механизмы синаптической пластичности, а также возможность оказания локального воздействия создают предпосылки для использования методики в терапии эпилепсии. Meiron и соавт. опубликовали клинический случай применения 10 сессий HD-tDCS у 30-месячного пациента с эпилептической энцефалопатией с ранним началом [58]. Несмотря на отсутствие уменьшения частоты приступов, было отмечено уменьшение амплитуды острых волн в интериктальном периоде, что свидетельствует о способности метода оказывать влияние на эпилептиформную активность. Той же группой был опубликован клинический случай применения 20 сессий HD-tDCS 40-месячному пациенту с синдромом Отахара [59]. В данном наблюдении были показаны как клинические (уменьшение частоты миоклонических приступов), так и нейрофизиологические (уменьшение частоты интериктальных эпилептиформных разрядов) эффекты HD-tDCS. Опубликованные работы могут стать основанием для проведения в будущем контролируемых исследований для оценки эффективности HD-tDCS у пациентов с эпилепсией.

Неспихотические расстройства

Parlikar и соавт. сообщили об успешном применении 20 сессий анодной HD-tDCS (анод – FCz, катоды – Fz, FC4, FC3, CPz) у трех пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) [70]. Hampstead и соавт. опубликовали результаты HD-tDCS у 6 пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством. Пяти из шести пациентов проведено не менее 8 сессий анодной HD-tDCS латеральной височной коры правого полушария (анод – T8). У четверых пациентов отмечен положительный клинический эффект. Кроме того, были продемонстрированы разнонаправленные изменения коннективности стимулируемого региона [40]. Однако в обоих описанных работах отсутствовала контрольная группа. Планируется проведение пилотного контролируемого исследования, направленного на изучение эффективности HD-tDCS у пациентов с анорексией [72]. Всем пациентам будет проводиться 10 сессий анодной стимуляции нижней теменной доли (анод – P3, катоды – CP3, P1, P5, PO3). Оценка результатов будет проводиться непосредственно после окончания стимуляции, а также через 4 и 12 нед.

Психотические расстройства

Среди большого спектра психотических расстройств, при которых исследовался эффект tDCS с использованием стандартных электродов, к настоящему моменту HD-tDCS применялись только у пациентов со слуховыми галлюцинациями при шизофрении и деменциях различного генеза. Mukku и соавт. сообщили о двух случаях применения HD-tDCS у пациентов с деменцией. В первом случае пациенту с деменцией с тельцами Леви проводилась катодная стимуляция левой теменно-височной области (катод – Cp5, аноды – FT7, FC3, P1, PO7). После проведения 10 сессий стимуляции (дважды в день в течение пяти дней) наблюдалось уменьшение балла по шкале оценки слуховых галлюцинаций (Auditory hallucinations rating scale, AHRS), а также снижение частоты и длительности слуховых галлюцинаций [64]. Во втором случае этот протокол применялся у пациента с болезнью Альцгеймера. После 10 сессий отмечался незначительный эффект, в связи с чем пациенту было проведено еще 10 сессий, после чего отмечено значительное уменьшение балла по AHRS, субъективное снижение частоты и длительности галлюцинаций [64]. Следует подчеркнуть, что в описанном исследовании использовались субъективные методы оценки и отсутствовал контроль. Наконец, в открытом исследовании, проведенном Sreeraj и соавт., показано что проведение 10 сессий стимуляции (дважды в день в течение последовательных 5 дней) области теменно-височного сочленения левого полушария (исполь-

зовался монтаж, описанный ранее) статистически значимо уменьшает слуховые галлюцинации у пациентов с шизофренией [84]. Однако, несмотря на полученные данные об эффективности, для определения места HD-tDCS в терапии слуховых галлюцинаций при различных неврологических и психиатрических заболеваниях, требуется проведение дальнейших исследований.

Когнитивные нарушения

Опубликованы единичные исследования, оценивающие влияние HD-tDCS на различные когнитивные функции. В контролируемом исследовании, проведенном Motes и соавт., показан статистически значимый эффект 10 сессий анодной стимуляции зоны preSMA/dACC (анод – Fz, катоды – Fp1, Fp2, F7, F8) в терапии нарушений вербального воспроизведения у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму, сохранявший-ся в течение 8 недель [63]. В открытом исследовании у пациентов пожилого возраста с депрессией продемонстрирован эффект HD-tDCS левой ДЛПФК (анод – F3, катоды – FC1, AF3, F7 и FC5) на когнитивные нарушения и симптомы депрессии [93].

5. БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ HD-tDCS

Для клинического применения HD-tDCS большое значение имеет безопасность и переносимость метода, в том числе, при повторном применении и использовании различной интенсивности стимуляции. При HD-tDCS возможно увеличение выраженности кожных ощущений по сравнению со стандартным монтажом [32], что может быть связано с увеличением шунтирования тока через скальп и увеличением плотности тока [87]. Кроме того, в то время как при использовании стандартного монтажа локальные кожные ощущения (покалывание, жжение, зуд), как правило, возникают только в начале стимуляции [31], при HD-tDCS они могут наблюдаться в течение всего периода стимуляции [79]. В настоящее время нет данных о том, что этот факт ограничивает безопасность применения HD-tDCS, однако он может требовать изменения подходов к созданию имитации стимуляции в рамках контролируемых клинических исследований [32]. В исследовании, проведенном Minhas и соавт., при использовании 5 вариантов электродов и 7 разновидностей гелей не было выявлено случаев повреждения кожи при проведении HD-tDCS, а неприятные ощущения проходили сразу после окончания стимуляции [61].

В 2018 году Reskow и соавт. опубликовали результаты изучения безопасности и переносимости HD-tDCS у 101 здорового добровольца (сред-

ний возраст – 69.7 лет) при интенсивности стимуляции 2 и 3 мА по сравнению с имитацией стимуляции при различных вариантах монтажа электродов (центральный электрод – над F5, Pz, T8 или T7). Серьезных нежелательных явлений (НЯ) зарегистрировано не было. Статистически значимых различий в частоте возникновения НЯ во время первой сессии между группами активной стимуляции и имитации стимуляции выявлено не было. Также не было выявлено статистически значимых различий в частоте НЯ при сравнении HD-tDCS с интенсивностью 2 и 3 мА. Наиболее частыми НЯ при проведении HD-tDCS, по данным этой работы, являются покалывание (59% в активной группе и 56% в группе имитации стимуляции) и ощущение жжения (51% в активной группе, 50% – в группе имитации), которые в большинстве случаев имели слабую степень выраженности. Покалывание и жжение сильной степени выраженности были зарегистрированы менее чем в 4% сессий. Другие НЯ (зуд, боль в области скальпа, головная боль, сонливость, изменения концентрации и настроения и другие) зарегистрированы в меньшем количестве случаев. Таким образом, результаты этого исследования показали хорошую переносимость и безопасность HD-tDCS у взрослых при интенсивности стимуляции 2 и 3 мА [76]. Кроме того, безопасность и хорошая переносимость HD-tDCS показаны еще в нескольких исследованиях как у здоровых лиц [12, 14, 52, 65], так и у пациентов с заболеваниями нервной системы [40, 78, 82]. У здоровых лиц показана также безопасность и хорошая переносимость многократной (до 20 ежедневных сессий) одновременной стимуляции нескольких зон мозга [88].

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

HD-tDCS является относительно новым перспективным методом неинвазивной нейромодуляции. В проведенных к настоящему времени исследованиях показано, что по сравнению со стандартным монтажом электродов HD-tDCS оказывает более локальное воздействие на головной мозг, что может сопровождаться увеличением продолжительности и выраженности эффекта стимуляции. О клинической эффективности данного метода транскраниальной электрической стимуляции делать выводы затруднительно, в связи с тем, что полученные результаты противоречивы. Большинство исследований имеют ограничения, связанные с небольшим количеством включенных пациентов и отсутствием контроля. Необходимо проведение крупных мультицентровых рандомизированных исследований, а также дальнейшее развитие подходов, направленных на увеличение прецизионности и персонафикацию применения HD-tDCS с уточ-

нением нейрофизиологических эффектов, индивидуализацией протоколов стимуляции с учетом моделирования распределения электрического поля, определением предикторов эффективности и др.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Павлов Н.А и др. Транскраниальная электрическая стимуляция в улучшении функции руки при инсульте // Успехи физиологических наук. 2019. Т. 50. № 1. С. 90–104. <https://doi.org/10.1134/S030117981901003X>
2. Лебедев В.П. (ред.) Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. Спб., 2009. 392 с.
3. Илюхина В.А. Теоретические и прикладные аспекты транскраниальных микрополяризации в психофизиологии и клинике. В кн.: Лечебная электрическая стимуляция мозга и нервов человека / Под общ. ред. Н.П. Бехтеревой. М.: АСТ; Спб.: Сова; Владимир: ВКТ, 2008. С. 378–461.
4. Шелякин А.М., Пономаренко Г.Н. Микрополяризация мозга. Спб.: Изд-во ВМедА им. С.М. Кирова, 2006. 222 с.
5. Шелякин А.М., Преображенская И.Г., Тюлькин О.Г. Микрополяризация мозга: неинвазивный способ коррекции морфофункциональных нарушений при острых очаговых поражениях головного мозга и их последствиях // Журн. неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2006. Т. 106. № 10. С. 27–37.
6. Alam M., Truong D.Q., Khadka N. et al. Spatial and polarity precision of concentric high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) // Phys. Med. Biol. 2016. V. 61. № 12. P. 4506–21. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.01.039>
7. Antal A., Kincses T.Z., Nitsche M.A. et al. Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004. V. 45. № 2. P. 702–7. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0688>
8. Bao S.C., Wong W.W., Leung T.W.H. et al. Cortico-Muscular Coherence Modulated by High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation in People With Chronic Stroke // IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng. 2019. V. 27. № 2. P. 304–313. <https://doi.org/10.1109/tnsre.2018.2890001>
9. Bikson M., Esmailpour Z., Adair D. et al. Transcranial electrical stimulation nomenclature // Brain Stimul. 2019. V. 12. № 6. P. 1349–1366. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.010>
10. Bindman L.J., Lippold O.C., Redfearn J.W. Long-lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents // Nature. 1962. V. 196. P. 584–5. <https://doi.org/10.1038/196584a0>
11. Bindman L.J., Lippold O.C., Redfearn J.W. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects // J. Physiol. (London) 1964. V. 172. P. 369–82. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1964.sp007425>
12. Borckardt J.J., Bikson M., Frohman H. et al. A pilot study of the tolerability and effects of high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) on pain perception // J. Pain. 2012. V. 13. № 2. P. 112–20. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.07.001>
13. Cai T., Xia X., Zhang H. et al. High-definition transcranial direct current stimulation modulates neural activities in patients with prolonged disorders of consciousness // Brain Stimul. 2019. V. 12. № 6. P. 1619–1621. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.08.017>
14. Caparelli-Daquer E.M., Zimmermann T.J., Mooshagian E. et al. A pilot study on effects of 4×1 high-definition tDCS on motor cortex excitability // Conf. Proc IEEE Eng. Med. Biol. Soc. 2012. V. 2012. P. 735–8. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2012.6346036>
15. Cardon E., Van Rompaey V., Jacquemin L. et al. Sequential dual-site High-Definition transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS) treatment in chronic subjective tinnitus: study protocol of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Trials. 2019. V. 20. № 1. P. 471. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3594-y>
16. Castillo-Saavedra L., Gebodh N., Bikson M. et al. Clinically Effective Treatment of Fibromyalgia Pain With High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation: Phase II Open-Label Dose Optimization // J. Pain. 2016. V. 17. № 1. P. 14–26. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.09.009>
17. Chew T., Ho K.A., Loo C.K. Inter- and Intra-individual Variability in Response to Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) at Varying Current Intensities // Brain Stimul. 2015. V. 8. № 6. P. 1130–7. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.07.031>
18. Chua E.F., Ahmed R., Garcia S.M. Effects of HD-tDCS on memory and metamemory for general knowledge questions that vary by difficulty // Brain Stimul. 2017. V. 10. № 2. P. 231–241. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.10.013>
19. DaSilva A.F., Truong D.Q., DosSantos M.F. et al. State-of-art neuroanatomical target analysis of high-definition and conventional tDCS montages used for migraine and pain control // Front. Neuroanat. 2015. V. 15. № 9. P. 89. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00089>
20. Datta A., Bansal V., Diaz J. et al. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad // Brain Stimul. 2009. V. 2. № 4. P. 201–7. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.005>
21. Datta A., Elwassif M., Battaglia F. et al. Transcranial current stimulation focality using disc and ring electrode configurations: FEM analysis // J. Neural Eng. 2008. V. 5. № 2. P. 163–74. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/5/2/007>
22. Datta A., Truong D., Minhas P. et al. Inter-Individual Variation during Transcranial Direct Current Stimulation and Normalization of Dose Using MRI-Derived Computational Models // Front. Psychiatry. 2012. V. 3. P. 91. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00091>

23. *Dmochowski J.P., Datta A., Bikson M. et al.* Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target // *J. Neural. Eng.* 2011. V. 8. № 4. P. 046011.
<https://doi.org/10.1088/1741-2560/8/4/046011>
24. *Dodd K.C., Nair V.A., Prabhakaran V.* Role of the Contralesional vs. Ipsilesional Hemisphere in Stroke Recovery // *Front. Hum. Neurosci.* 2017. V. 11. P. 469.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00469>
25. *Donnell A., Nascimento D., Lawrence M. et al.* High-Definition and Non-invasive Brain Modulation of Pain and Motor Dysfunction in Chronic TMD // *Brain Stimul.* 2015. V. 8. № 6. P. 1085–92.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.06.008>
26. *Dyke K., Kim S., Jackson G. M. et al.* Intra-Subject Consistency and Reliability of Response Following 2 mA Transcranial Direct Current Stimulation // *Brain Stimul.* 2016. V. 9. № 6. P. 819–825.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.06.052>
27. *Edwards D., Cortes M., Datta A. et al.* Physiological and modeling evidence for focal transcranial electrical brain stimulation in humans: a basis for high-definition tDCS // *Neuroimage.* 2013. V. 74. P. 266–75.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.01.042>
28. *Esmailpour Z., Schestatsky P., Bikson M. et al.* Notes on human trials of transcranial direct current stimulation between 1960 and 1998 // *Front. Hum. Neurosci.* 2017. V. 11. P. 71.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00071>
29. *Fiori V., Nitsche M.A., Cucuzza G. et al.* High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Improves Verb Recovery in Aphasic Patients Depending on Current Intensity // *Neuroscience.* 2019. V. 406. P. 159–166.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.010>
30. *Fischer D.B., Fried P.J., Ruffini G. et al.* Multifocal tDCS targeting the resting state motor network increases cortical excitability beyond traditional tDCS targeting unilateral motor cortex // *Neuroimage.* 2017. V. 157. P. 34–44.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.05.060>
31. *Gandiga P.C., Hummel F.C., Cohen L.G.* Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation // *Clin. Neurophysiol.* 2006. V. 117. № 4 845–50.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.003>
32. *Garnett E.O., den Ouden D.B.* Validating a Sham Condition for Use in High Definition Transcranial Direct Current Stimulation // *Brain Stimul.* 2015. V. 8. № 3. P. 551–4.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.01.399>
33. *Garnett E.O., Malyutina S., Datta A. et al.* On the Use of the Terms Anodal and Cathodal in High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation: A Technical Note // *Neuromodulation.* 2015. V. 18. № 8. P. 705–13.
<https://doi.org/10.1111/ner.12320>
34. *Gbadayan O., McMahon K., Steinhauser M. et al.* Stimulation of Dorsolateral Prefrontal Cortex Enhances Adaptive Cognitive Control: A High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Study // *J. Neurosci.* 2016. V. 36. № 50. P. 12530–12536.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2450-16.2016>
35. *Giordano J., Bikson M., Kappenman E.S. et al.* Mechanisms and Effects of Transcranial Direct Current Stimulation // *Dose Response.* 2017. V. 15. № 1. P. 1559325816685467.
<https://doi.org/10.1177/1559325816685467>
36. *Guerra A., López-Alonso V., Cheeran B. et al.* Variability in non-invasive brain stimulation studies: Reasons and results // *Neurosci. Lett.* 2020a. V. 719. P. 133330.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.12.058>
37. *Guerra A., López-Alonso V., Cheeran B. et al.* Solutions for managing variability in non-invasive brain stimulation studies // *Neurosci. Lett.* 2020b. V. 719. P. 133332.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.12.060>
38. *Guleyupoglu B., Schestatsky P., Edwards D. et al.* Classification of methods in transcranial electrical stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations // *J. Neurosci. Methods.* 2013. V. 219. № 2. P. 297–311.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2013.07.016>
39. *Guo Y., Bai Y., Xia X. et al.* Effects of Long-Lasting High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation in Chronic Disorders of Consciousness: A Pilot Study // *Front Neurosci.* 2019. V. 13. P. 412.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00412>
40. *Hampstead B.M., Mascaro N., Schlaefflin S. et al.* Variable symptomatic and neurophysiologic response to HD-tDCS in a case series with posttraumatic stress disorder // *Int. J. Psychophysiol.* 2019. V. S0167-8760(19)30545–8.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2019.10.017>
41. *Hartmann M., Singer S., Savic B. et al.* Anodal High-definition Transcranial Direct Current Stimulation over the Posterior Parietal Cortex Modulates Approximate Mental Arithmetic // *J. Cogn. Neurosci.* 2019. V. 18. P. 1–15.
https://doi.org/10.1162/jocn_a_01514
42. *Helfrich R.F., Knepper H., Nolte G. et al.* Selective modulation of interhemispheric functional connectivity by HD-tACS shapes perception // *PLoS. Biol.* 2014. V. 12. № 12. P. e1002031.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002031>
43. *Henin S., Fein D., Smouha E. et al.* The Effects of Compensatory Auditory Stimulation and High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS) on Tinnitus Perception – A Randomized Pilot Study // *PLoS One.* 2016. V. 11. № 11. P. e0166208.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166208>
44. *Herrera-Melendez A.L., Bajbouj M., Aust S.* Application of Transcranial Direct Current Stimulation in Psychiatry // *Neuropsychobiology.* 2019. V. 24. P. 1–12.
<https://doi.org/10.1159/000501227>
45. *Hill A.T., Rogasch N.C., Fitzgerald P.B. et al.* Effects of prefrontal bipolar and high-definition transcranial direct current stimulation on cortical reactivity and working memory in healthy adults // *Neuroimage.* 2017. V. 152. P. 142–157.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.03.001>
46. *Horvath J.C., Carter O., Forte J.D.* Transcranial direct current stimulation: five important issues we aren't discussing (but probably should be) // *Front. Syst. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 2.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00002>

47. *Huang Y.Z., Lu M.K., Antal A. et al.* Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper // *Clin. Neurophysiol.* 2017. V. 128. № 11. P. 2318–2329. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.09.007>
48. *Jacquemin L., Shekhawat G.S., Van de Heyning P. et al.* Effects of Electrical Stimulation in Tinnitus Patients: Conventional Versus High-Definition tDCS // *Neurorehabil Neural Repair.* 2018. V. 32. № 8. P. 714–723. <https://doi.org/10.1177/1545968318787916>
49. *Jacquemin L., Mertens G., Van de Heyning P. et al.* An Exploratory Study on the Use of Event-Related Potentials as an Objective Measure of Auditory Processing and Therapy Effect in Patients With Tinnitus // *Otol. Neurotol.* 2019. V. 40. № 9. P. e868–e875. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002380>
50. *Kindred J.H., Kautz S.A., Wonsetler E.C. et al.* Single Sessions of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Do Not Alter Lower Extremity Biomechanical or Corticomotor Response Variables Post-stroke // *Front. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 286. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00286>
51. *Kuehne M., Schmidt K., Heinze H.J. et al.* Modulation of Emotional Conflict Processing by High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS) // *Front. Behav. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 224. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00224>
52. *Kuo H.I., Bikson M., Datta A. et al.* Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4×1 ring tDCS: a neurophysiological study // *Brain Stimul.* 2013. V. 6. № 4. P. 644–8. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.09.010>
53. *Lefaucheur J.P., Antal A., Ayache S.S. et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) // *Clin. Neurophysiol.* 2017. V. 128. № 1. P. 56–92. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.087>
54. *Liebetanz D., Nitsche M.A., Tergau F. et al.* Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability // *Brain.* 2002. V. 125. № 10. P. 2238–47. <https://doi.org/10.1093/brain/awf238>
55. *Liu A., Vöröslakos M., Kronberg G. et al.* Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation // *Nat. Commun.* 2018. V. 9. № 1. P. 5092. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07233-7>
56. *Luft C.D., Pereda E., Banissy M.J. et al.* Best of both worlds: promise of combining brain stimulation and brain connectome // *Front. Syst. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 132. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00132>
57. *Matsunaga K., Nitsche M.A., Tsuji S. et al.* Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans // *Clin. Neurophysiol.* 2004. V. 115. № 2. P. 456–60. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(03\)00362-6](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(03)00362-6)
58. *Meiron O., Gale R., Namestnic J. et al.* High-Definition transcranial direct current stimulation in early onset epileptic encephalopathy: a case study // *Brain Inj.* 2018. V. 32. № 1. P. 135–143. <https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1390254>
59. *Meiron O., Gale R., Namestnic J. et al.* Antiepileptic Effects of a Novel Non-invasive Neuromodulation Treatment in a Subject With Early-Onset Epileptic Encephalopathy: Case Report With 20 Sessions of HD-tDCS Intervention // *Front. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 547. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00547>
60. *Mikkonen M., Laakso I., Tanaka S. et al.* Cost of focality in TDCS: Interindividual variability in electric fields // *Brain Stimul.* 2020. V. 13. № 1. P. 117–124. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.017>
61. *Minhas P., Bansal V., Patel J. et al.* Electrodes for high-definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS // *J. Neurosci. Methods.* 2010. V. 190. № 2. P. 188–97. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.05.007>
62. *Morya E., Monte-Silva K., Bikson M. et al.* Beyond the target area: an integrative view of tDCS-induced motor cortex modulation in patients and athletes // *J. Neuroeng. Rehabil.* 2019. V. 16. № 1. P. 141. <https://doi.org/10.1186/s12984-019-0581-1>
63. *Motes M.A., Spence J.S., Yeatman K. et al.* High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation to Improve Verbal Retrieval Deficits in Chronic Traumatic Brain Injury // *J. Neurotrauma.* 2020. V. 37. № 1. P. 170–177. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6331>
64. *Mukku S.S.R., Selvaraj S., Parlikar R. et al.* High-Definition Transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) for auditory hallucinations in dementia—A case series // *Asian J. Psychiatr.* 2018. V. 37. P. 102–105. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.08.013>
65. *Nikolin S., Loo C.K., Bai S. et al.* Focalised stimulation using high definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) to investigate declarative verbal learning and memory functioning // *NeuroImage.* 2015. V. 117. P. 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.05.019>
66. *Nitsche M.A., Fricke K., Henschke U. et al.* Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans // *J. Physiol.* 2003a. V. 553. № 1. P. 293–301. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049916>
67. *Nitsche M.A., Liebetanz D., Antal A. et al.* Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation—technical, safety and functional aspects // *Suppl. Clin. Neurophysiol.* 2003b. V. 56. P. 255–76. [https://doi.org/10.1016/s1567-424x\(09\)70230-2](https://doi.org/10.1016/s1567-424x(09)70230-2)
68. *Nitsche M.A., Paulus W.* Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation // *J. Physiol.* 2000. V. 527. № 3. P. 633–9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x>
69. *Nitsche M.A., Paulus W.* Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans // *Neurology.* 2001. V. 57. № 10. P. 1899–901. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.10.1899>
70. *Parlikar R., Sreeraj V.S., Chhabra H. et al.* Add-on HD-tDCS for obsessive-compulsive disorder with comorbid bipolar affective disorder: A case series // *Asian. J. Psy-*

- chiatr. 2019. V. 43. P. 87–90.
<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.05.015>
71. Philip N.S., Nelson B.G., Frohlich F. et al. Low-Intensity Transcranial Current Stimulation in Psychiatry // *Am. J. Psychiatry*. 2017. V. 174. № 7. P. 628–639.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16090996>
 72. Phillipou A., Kirkovski M., Castle D.J. et al. High-definition transcranial direct current stimulation in anorexia nervosa: A pilot study // *Int. J. Eat. Disord.* 2019. V. 52. № 11. P. 1274–1280.
<https://doi.org/10.1002/eat.23146>
 73. Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability // *Clin. Neurophysiol.* 2003. V. 114. № 4. P. 589–95.
[https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(02\)00437-6](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00437-6)
 74. Priori A., Berardelli A., Rona S. et al. Polarization of the human motor cortex through the scalp // *Neuroreport*. 1998. V. 9. № 10. P. 2257–60.
<https://doi.org/10.1097/00001756-199807130-00020>
 75. Reato D., Rahman A., Bikson M. et al. Effects of weak transcranial alternating current stimulation on brain activity: a review of known mechanisms from animal studies // *Front. Hum. Neurosci.* 2013. V. 7. P. 687.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00687>
 76. Reckow J., Rahman-Filipiak A., Garcia S. et al. Tolerability and blinding of 4x1 high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) at two and three milliamperes // *Brain Stimul.* 2018. V. 11. № 5. P. 991–997.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.04.022>
 77. Reinhart R.M.G., Nguyen J.A. Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits // *Nat. Neurosci.* 2019. V. 22. № 5. P. 820–827.
<https://doi.org/10.1038/s41593-019-0371-x>
 78. Richardson J., Datta A., Dmochowski J. et al. Feasibility of using high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) to enhance treatment outcomes in persons with aphasia // *NeuroRehabilitation*. 2015. V. 36. № 1. P. 115–26.
<https://doi.org/10.3233/NRE-141199>
 79. Richardson J.D., Fillmore P., Datta A. et al. Toward development of sham protocols for high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) // *NeuroRegulation*. 2014. V. 1. № 1. P. 62–72.
<https://doi.org/10.15540/nr.1.1.62>
 80. Ruffini G., Fox M.D., Ripolles O. et al. Optimization of multifocal transcranial current stimulation for weighted cortical pattern targeting from realistic modeling of electric fields // *Neuroimage*. 2014. V. 89. P. 216–25.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.002>
 81. Shekhawat G.S., Sundram F., Bikson M. et al. Intensity, Duration, and Location of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation for Tinnitus Relief // *Neurorehabil. Neural Repair*. 2016. V. 30. № 4. P. 349–59.
<https://doi.org/10.1177/1545968315595286>
 82. Shekhawat G.S., Vanneste S. High-definition transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex for tinnitus modulation: a preliminary trial // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2018. V. 125. № 2. P. 163–171.
<https://doi.org/10.1007/s00702-017-1808-6>
 83. Solomons C.D., Shanmugasundaram V. A review of transcranial electrical stimulation methods in stroke rehabilitation // *Neurol. India*. 2019. V. 67. № 2. P. 417–423.
<https://doi.org/10.4103/0028-3886.258057>
 84. Sreeraj V.S., Dinakaran D., Parlikar R. et al. High-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) for persistent auditory hallucinations in schizophrenia // *Asian. J. Psychiatr.* 2018. V. 37. P. 46–50.
<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2018.08.008>
 85. Steinberg H. Letter to the editor: transcranial direct current stimulation (tDCS) has a history reaching back to the 19th century // *Psychol. Med.* 2013. V. 43. № 3. P. 669–71.
<https://doi.org/10.1017/S0033291712002929>
 86. Thut G., Bergmann T.O., Fröhlich F. et al. Guiding transcranial brain stimulation by EEG/MEG to interact with ongoing brain activity and associated functions: A position paper // *Clin. Neurophysiol.* 2017. V. 128. № 5. P. 843–857.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.003>
 87. To W.T., Hart J., De Ridder D. et al. S. Considering the influence of stimulation parameters on the effect of conventional and high-definition transcranial direct current stimulation // *Expert. Rev. Med. Devices*. 2016. V. 13. № 4. P. 391–404.
<https://doi.org/10.1586/17434440.2016.1153968>
 88. Turski C.A., Kessler-Jones A., Chow C. et al. Extended Multiple-Field High-Definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) is well tolerated and safe in healthy adults // *Restor. Neurol. Neurosci.* 2017. V. 35. № 6. P. 631–642.
<https://doi.org/10.3233/RNN-170757>
 89. Villamar M.F., Volz M.S., Bikson M. et al. Technique and considerations in the use of 4 × 1 ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) // *J. Vis. Exp.* 2013a. V. 77. P. e50309.
<https://doi.org/10.3791/50309>
 90. Villamar M.F., Wivatvongyana P., Patumanond J. et al. Focal Modulation of the Primary Motor Cortex in Fibromyalgia Using 4×1-Ring High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS): Immediate and Delayed Analgesic Effects of Cathodal and Anodal Stimulation // *J. Pain*. 2013b. V. 14. № 4. P. 371–83.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.12.007>
 91. Wiethoff S., Hamada M., Rothwell J.C. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex // *Brain Stimul.* 2014. V. 7. № 3. P. 468–75.
<https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.02.003>
 92. Woods A.J., Antal A., Bikson M. et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools // *Clin. Neurophysiol.* 2016. V. 127. № 2. P. 1031–1048.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012>
 93. Wong H., Chan W. C., Wong Y. et al. High-definition transcranial direct current stimulation—An open-label pilot intervention in alleviating depressive symptoms and cognitive deficits in late-life depression // *CNS Neurosci. Ther.* 2019. V. 25. № 11. P. 1244–1253.
<https://doi.org/10.1111/cns.13253>

94. Yavari F., Jamil A., Mosayebi Samani M. et al. Basic and functional effects of transcranial Electrical Stimulation (tES)-An introduction // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. V. 85. P. 81–92.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.015>
95. Yuan T., Yadollahpour A., Salgado-Ramírez J. et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of tinnitus: a review of clinical trials and mechanisms of action // *BMC Neurosci.* 2018. V. 19. № 1. P. 66.
<https://doi.org/10.1186/s12868-018-0467-3>

High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation: A Review

A. G. Poydasheva^{1,*}, I. S. Bakulin¹, D. Yu. Lagoda¹, E. L. Pavlova²,
N. A. Suponeva¹, and M. A. Piradov¹

¹*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

²*Department of Rehabilitation Medicine, Karolinska Institute,
Danderyd University Hospital, Stockholm, Sweden*

**e-mail: alexandra.poydasheva@gmail.com*

Abstract—Transcranial direct current stimulation (tDCS) is an intensively developing area of the non-invasive neuromodulation. Despite the large number of published papers, studies on clinical application of tDCS showed contradictory results which may be associated with the low focality of the stimulation using standard electrodes' montage. High-definition tDCS (HD-tDCS) is a modification of the method consisting in the use of small ring electrodes to increase the focality of stimulation. The most commonly used HD-tDCS montage is 4 × 1 where the central electrode (anode or cathode) is located above the target area and is surrounded by 4 returned electrodes of opposite polarity. This article discusses methodological and physiological aspects, clinical efficacy, safety, and tolerability of HD-tDCS.

Keywords: high-definition transcranial direct current stimulation, HD-tDCS, tDCS

УДК 612

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ И ФЕНОМЕН МОРАЛЬНОГО ВЫБОРА

© 2021 г. К. Г. Мажирин^{a, b, *}, О. Н. Первушина^{b, **, *}, А. А. Федоров^{b, ***, *}, М. Б. Штарк^{a, b, ****}

^aФедеральное государственное бюджетное научное учреждение
“Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины.
Институт молекулярной биологии и биофизики”
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,
Новосибирск, 630117 Россия

^bФедеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
“Новосибирский национальный исследовательский государственный университет”,
Новосибирск, 630090 Россия

*e-mail: ksyh@mail.ru

**e-mail: olgap7@yandex.ru

***e-mail: freethinker@gorodok.net

****e-mail: mark@niimbb.ru

Поступила в редакцию 14.09.2020 г.

После доработки 30.09.2020 г.

Принята к публикации 08.10.2020 г.

В статье представлен обзор современных теорий морального выбора, анализируются результаты изучения нейробиологических основ морали с применением нейровизуализационных и нейробиологических технологий. Рассматривается предполагаемый потенциальный вклад различных структур головного мозга и взаимосвязь нейрональных сетей с особенностями морального поведения. Анализируются данные нейровизуализации процесса принятия моральных решений, в результате показано, что совершение морального выбора сопровождается определенной динамикой активации сети мозговых структур, главным образом связанных с эмпатией, функционированием модели психического, когнитивным познанием и эмоциями. Абсолютно специфичных для решения моральных дилемм областей мозга не выявлено, однако формирование моральных компетенций предполагает активацию ряда мозговых структур, в частности, префронтальной и поясной коры, миндалины.

Ключевые слова: нейровизуализация, моральный выбор, моральные дилеммы, моральное решение, толерантность к неопределенности, функциональная магнитно-резонансная томография, фМРТ-нейросети, зоны активности головного мозга, регионы интереса

DOI: 10.31857/S0301179821010057

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается устойчивый рост интереса к нейровизуализационным исследованиям морального поведения, проблема приобретает новую глубину и актуальность в связи с постоянными стремительными изменениями социальной, экономической, культурной сфер жизни. Ситуации, в которых необходимо принимать решение, делать выбор, в том числе моральный, все более лишаются ценностных ориентиров и определенности. Дилемма — это положение, при котором выбор одного из двух противоположных решений одинаково затруднителен. Интерес к проблемам морали и моральных решений в психологии и нейропсихологии особенно возрос в последнее время [17]. Существует множество мета-анализов, посвященных факторам, определя-

ющим моральный выбор человека, где в качестве детерминант рассматриваются ценностные ориентации [12, 31, 32], личностные характеристики [29, 54, 55], возраст человека [39]. Решения могут приниматься в зависимости от этической системы страны, в которую человек погружен [57], ментальности социума, опосредоваться отношением к неопределенности [7, 8, 10, 36], и даже зависеть от настроения и эмоций [30, 41]. Значительный скачок в междисциплинарных исследованиях морального выбора обеспечивается сегодня когнитивными нейронауками, оснащенными современными инструментами и новыми технологиями изучения структуры и функций мозга человека. Накопленный эмпирический материал, однако, весьма неоднороден, в связи с чем авторы недавнего масштабного мета-анализа задаются вопро-

сом, не являются ли причиной этого – различие самих моральных задач, которые ставятся перед испытуемыми [18]. Разнообразие вариантов дизайна нейровизуализационных исследований (в части, характера стимулов, набора измеряемых переменных и пр.) подчеркивают также и другие авторы [13]. В предлагаемой работе мы рассмотрим результаты современных исследований церебральных коррелятов морального выбора, уделив особое внимание основам вынесения моральных суждений с позиции нейронаук, попытаемся суммировать эти результаты, используя, главным образом, нейровизуализационную лексику.

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ МОРАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ: ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Результаты ранних исследований, посвященных нейровизуализации процесса принятия моральных решений, продемонстрировали участие в моральном поведении префронтальной коры. Впоследствии было установлено, что действия, имеющие характер личной отнесенности, активируют структуры в регионах, связанных с аффективной оценкой (вентромедиальная префронтальная кора); при этом автоматические интуиции, носящие аффективный характер, “пересиливают” утилитаристские суждения [19, 40, 60]. Было показано, что при решении моральных дилемм в процессе сложных рассуждений в подавляющем большинстве случаев у респондентов возникают ожидаемые эмоции, причем негативного регистра. Чем активнее при этом префронтальная кора, тем выше вероятность, что выбор будет сделан с точки зрения полезности и практичности [5, 35, 48] (рис. 1). Это объясняется тем, что основными функциями префронтальной коры являются оценка и разделение противоречивых мыслей и мотивов, выбор между ними, дифференциация и интеграция объектов и понятий, прогнозирование последствий выбранных действий и их корректировка в соответствии с желаемым результатом, эмоциональной регуляцией и волевым контролем.

В уже упомянутом мета-анализе Eges et al., обобщающем результаты исследований с совокупной выборкой в 1963 человека, также было обнаружено, что в ситуации морального выбора систематически активируется ряд отделов мозга, включая срединные области префронтальной коры, височно-теменной узел, предклинье и левое миндалевидное тело [18].

В мета-анализе Garrigan et al. показано, что как самостоятельное принятие моральных решений, так и суждения о степени моральности поведения другого человека, вызывают у испытуемых ответ участков серого вещества левой средней височной, поясной и средней лобной извилин. Специфичным для ситуации морального выбора оказалось

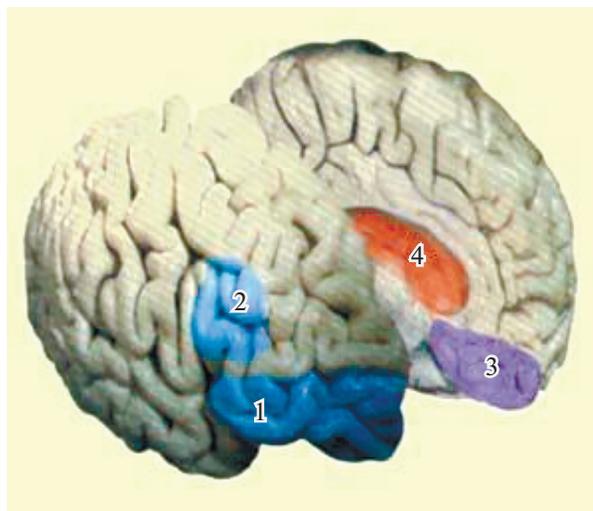


Рис. 1. Префронтальная кора и отделы мозга, связанные с эмоциями: 1 – орбитофронтальная кора, 2 – латеральная префронтальная кора, 3 – вентромедиальная префронтальная кора, 4 – лимбическая система (рисунок с сайта thebrain.mcgill.ca) [29]. В исследовании приняли участие шесть пациентов, которые в зрелом возрасте получили двусторонние повреждения вентромедиальной префронтальной коры (ВМПК). Показано, что такие пациенты при вынесении моральных суждений руководствуются только разумом, то есть “утилитарными” соображениями о наибольшем совокупном благе. Эмоциональные механизмы, руководящие поведением вопреки рассудочным доводам, у этих людей не функционируют. Полученные результаты говорят о том, что в норме моральные суждения формируются под влиянием не только сознательных умозаключений, но и эмоций.

включение правых средней височной извилины и предклинья [20].

В обзоре Dixon, Christoff подчеркивается роль латеральной префронтальной коры в придании ценности абстрактным идеям – таким как честность, хорошая репутация, моральность, религиозность и т.д. Авторы связывают это с тем, что данная церебральная область обеспечивает успешное применение правил вида “если..., то...” и, по сути, является субстратом оперантного научения. Поскольку стремление к честности и моральному поведению имеют преимущества в долгосрочной перспективе, дорсолатеральная префронтальная кора “отстаивает интересы” этих абстрактных идей в ситуации выбора [16].

Reniers et al. (2012) в своих работах выделили ряд зон головного мозга, активация в которых была специфична для морального выбора: медиальную и дорсолатеральную префронтальную кору, нижнетемную долю, предклинье и надкраевую извилину [47]. Авторы рассматривают эти структуры как части системы, организующей теории сознания, сети эмпатии и сети, работающей по умолчанию (default mode network), также за-

действующей медиальную лобную, медиальную теменную и постеролатеральную теменную кору. К известным функциям этой системы относят ментальную деятельность, имеющую отношение к самому субъекту, автобиографическую память и рефлексию, основанную на прошлом опыте. Как показало проведенное Рениерсом с соавторами исследование, во время принятия моральных решений не происходит активации всей системы по умолчанию как единой целостности, а активируются отдельные ее компоненты, что позволяет предположить их участие в других сетях, связанных со специфическими ментальными процессами — к примеру, моделью психического. В контексте данного исследования в рамках “модели психического” развиваются такие значимые для процесса принятия моральных решений механизмы, как способность выстраивать образ себя, оценивать свои действия с позиций другого, соотносить их с ожиданиями социального окружения, а также способность оценивать поступки других людей. Таким образом, автор полагает, что моральные решения связаны с работой церебральных систем, организующих внутренний, личный опыт испытуемых. Заметим также, что активация у испытуемых небольшого латерального участка в дорсомедиальной префронтальной коре в задачах на прогнозирование хода мыслей другого человека (особенно — непохожего на самого участника по взглядам и убеждениям) была связана с альтруистичным, просоциальным поведением [38]. Показано, что этот регион ассоциирован с уровнем эмпатии, что может определять ее как на одну из переменных, формирующих просоциальный стиль поведения.

Большинство работ интересующей нас области в качестве парадигмы использовали набор стандартных моральных дилемм в классическом виде или с некоторыми изменениями. Согласно Overman et al. (2011), решение моральных дилемм может увеличивать у женщин показатели Iowa Gambling Test, вероятно, за счет большего включения в работу дорсолатеральной префронтальной коры. Однако последующие исследования не подтвердили существование этого эффекта, а предположения о его нервных механизмах оказались исключительно гипотетическими [44]. Shen-hav, Greene (2010) изучали решения моральных дилемм, добавив в них еще одну переменную — вероятности смерти людей в случае того или иного выбора. Оказалось, что к этим вероятностям наиболее чувствительна передняя кора островка головного мозга, а соотношение пожертвованных/спасенных жизней коррелирует с активностью вентромедиальной префронтальной коры и вентрального полосатого тела [53].

Коллектив Greene et al. (2001) сделал попытку рассмотреть эмоциональные корреляты морального выбора, разделив известные дилеммы на

личные и безличные. В безличных испытуемые более охотно соглашались пожертвовать жизнью одного человека, чтобы спасти нескольких, и быстрее принимали положительные решения; для личных ситуация была обратной. В этом случае, по данным фМРТ, дополнительно активировались объемы мозгового вещества в средней лобной, задней поясной и угловой извилинах обоих полушарий при недостаточной интенсивности сигнала в некоторых областях правой средней лобной извилины и билатеральной теменной коры [20]. Заметим, что выводы о повышенной эмоциональной вовлеченности участников при решении личных моральных дилемм подтверждаются только косвенно, по перечню задействованных структур мозга, не являющихся к тому же ключевыми центрами эмоциональной сети. Аналогичное деление моральных дилемм использовала группа Han et al. (2014) в своем кросскультурном исследовании: испытуемые из США характеризовались большей активацией головного мозга в ответ на личные, а участники из Кореи — на безличные выборы. Максимум это различие достигало билатерально в области передней поясной извилины. В сравнении личных моральных дилемм и задач без морального содержания в группе корейцев также был зафиксирован небольшой кластер активности в правой скорлупе чечевицеобразного ядра [25, 26]. В представленных исследованиях задняя поясная извилина (BA 31), область, связанная с эмоциями, активировалась только во время решения личных суждений [20–22]. Необходимо отметить, что в отличие от стимулов, используемых в других исследованиях морали, в моральных сценариях Greene, Sommerville, et al. часто упоминаются члены семьи или близкие друзья. Таким образом, можно предположить, что активация задней поясной извилины связана преимущественно с участием в моральных рассуждениях эмоционально-нравственного компонента, естественно возрастающего, когда речь идет о близких людях [21].

ИЗУЧЕНИЕ МОРАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ НА МОДЕЛЯХ НОРМЫ И ПАТОЛОГИИ.

Еще один раздел исследований — это изучение процесса моральной оценки как здоровыми респондентами, так и лицами с различной по выраженности патологической симптоматикой. В частности, согласно Luo et al. (2006), демонстрация испытуемым особенно очевидных нарушений закона с заданием определить степень легитимности предъявленных на фотографии действий приводила к активации правого миндалевидного комплекса и вентромедиальной орбитофронтальной коры [37]. В исследовании Grossman et al. (2010) респондентам предлагались описания мелких проступков и правонарушений, каждое из

них дополнительно могло снабжаться оправдывающими или усугубляющими обстоятельствами, например, “Проехать на красный свет в 2 ч ночи, видя, что на перекрестке стоит полицейская машина” и “Проехать на красный свет в 2 ч ночи, чтобы скорее отвезти в больницу ребенка в критическом состоянии”. От участников требовалось оценить, насколько такое поведение приемлемо. У здоровых людей за учетотягчающих обстоятельств отвечала венстромедиальная префронтальная кора. У лиц с лобно-височной деменцией (дегенерация коры мозга выявлялась в том числе и в названной области) чувствительность к такой информации, осложняющей ситуацию, была меньше [24].

Рассматривая проблему морального выбора в междисциплинарном формате Shabalina, Pervushina (2017) отмечают, что ранние повреждения префронтальной коры влияют на развитие социальных когнитивных и эмоций, формируя дефицит эмоционального и морального поведения. При психопатиях обнаруживается уменьшение объема серого вещества в префронтальных областях головного мозга, а также нарушение функционирования миндалины [52, 61]. Характерным следствием повреждения вентральной префронтальной коры является увеличение вероятности нарушения моральных норм: двустороннее поражение вентральной префронтальной коры приводит к росту утилитаристских суждений в сложных моральных сценариях выбора. И лица с психопатическими нарушениями, и лица с повреждениями венстромедиальной фронтальной коры обычно демонстрируют сохранность неэмоциональных суждений и нарушения в сфере эмоциональной переработки, моральных эмоций, анализа обстоятельств рассуждений и поведения. При этом люди с личностными расстройствами способны в совершенстве отличать “правильное” поведение от “неправильного”, не обращая на это внимание, равно как и на последствия своего аморального поведения по отношению к себе и другим. Это позволяет предположить, что у них нарушено моральное поведение при сохранности способности к принятию правильного выбора [19, 47]. Следует подчеркнуть, что моральный выбор — это вынужденный выбор между несколькими аморальными деяниями, уровень аморальности которых трудно сравнить, как и невозможно определить “моральную норму” в контексте заявленной проблемы. Поэтому здесь и далее понятие “аморального” поведения мы отметим кавычками, поскольку в контексте решения моральных дилемм оно носит относительный характер: поле его строго не выстроено и напрямую зависит от личностного, социального, эмоционального и культурного контекстов.

В большой группе заключенных мальчиков-подростков при просмотре ими изображений, со-

держащих нарушения морали, выраженность симптомов расстройства поведения обратно коррелировала с ответом передней височной области. У испытуемых с серьезным нарушением эмпатии активность правой миндалины была негативно связана с серьезностью проступка (по собственным оценкам участников) на иллюстрации, у респондентов с нормальной эмпатией корреляция принимала позитивные значения [27].

de Achával et al. (2013) показали, что в ситуации морального выбора лица с диагнозом шизофрении и их здоровые сиблинги не отличаются от людей без семейной истории этого заболевания по пропорции утилитарных и деонтологических (ориентированных на соответствие нравственным нормам) решений. При этом фМРТ-исследование продемонстрировало большую активность правого гиппокампа у здоровых участников, а верхней и нижней лобной извилин — у испытуемых с данной нозологией и их братьев и сестер. Общим для всех трех групп было включение в ситуацию морального выбора небольших участков внутри венстромедиальной и дорсолатеральной префронтальной коры [11].

Koenigs M. с соавторами провел междисциплинарное исследование пациентов с повреждениями в области венстромедиальной префронтальной коры [35]. Оказалось, что при полной сохранности интеллекта испытуемые неспособны испытывать чувства вины и стыда. В ходе эксперимента пациентам демонстрировались видеоматериалы, содержащие сцены страдания других людей, при этом у них практически отсутствовали физиологические реакции, свидетельствующие об эмоциональных переживаниях: предъявление “дилемм вагонетки” испытуемым не приводило к обнаружению разницы между ситуациями непреднамеренного нанесения ущерба и преднамеренного использования жертвы для спасения других. В процессе решения моральных дилемм они руководствовались рассудком и объясняли свой выбор тем, что пять спасенных жизней лучше, чем одна, при этом результаты функциональной МРТ показали большую активность областей мозга, обеспечивающих систему когнитивных оценок, в то время как здоровые испытуемые демонстрировали большую активность системы эмоциональных оценок при решении личных дилемм и вовлеченность когнитивных областей в случаях безличных.

Все это позволяет говорить о том, что моральное мышление имеет совершенно определенное биологическое основание; эффективность реализации его механизмов зависит не только от социальных, но и от биологических факторов, которые при определенных условиях удачно визуализируются [1].

АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ МОРАЛЬНЫХ СУЖДЕНИЙ

Sommer et al. (2010) обнаружили, что повседневные конфликты между следованием социальным нормам и гедонистическими мотивами активируют широкую сеть, включающую участки средней лобной и височной коры, височно-теменного сочленения и задней поясной извилины, при том что, выбрав удовольствие, испытуемые отмечали большую интенсивность неприятных эмоций и ощущение неопределенности. На церебральном уровне это отражалось в активации миндалино-парагиппокампального региона интереса [56].

В работах Decety, Porges (2011) не обнаружены существенные различия в ситуациях, когда участники эксперимента представляли, что совершают моральные (помощь другому человеку, облегчение его страданий) и аморальные (агрессивные) действия. При этом воображение моральных событий (вне зависимости от активной или пассивной роли самого испытуемого в этих сценариях) по сравнению с “аморальными”, активировало правую дорсолатеральную префронтальную кору, вентральное полосатое тело и правые заднюю височную и теменно-височную области. В обратном контрасте в большей степени задействованной оказалась левая латеральная префронтальная кора и нижняя лобная извилина [14].

В исследованиях Tsoi et al. (2016) предлагали испытуемым игру: в каждой попытке требовалось выбрать круг или квадрат так, чтобы ответ совпал или не совпал с решением партнера. При этом половина выборов была маркирована как “сотрудничество”: в зависимости от выполнения условия оба участника или получали деньги, или оставались ни с чем. Вторая половина представляла собой модель “соперничества”: в случае соответствия ответов требованиям деньги доставались испытуемому, в противном случае — его партнеру. Возможность коммуникации участников отсутствовала, и в действительности ответы за второго игрока генерировались компьютером. Для попыток с кооперацией была более характерна активность одного региона внутри правой вторичной моторной коры, в случае с соперничеством — во вторичной моторной коре, левой нижней лобной извилине и правом предклинье. При этом оба типа социальных реакций сопровождались включением сетей, ответственных за построение “теорий сознания”: представлений о мыслях и чувствах других людей [59].

Показано, что на церебральный аккомпанемент принятия решения в моральной дилемме влияют довольно неожиданные факторы, включая информацию о правовых последствиях выбора и

его эмоциональный фон, не связанный с задачей. В эксперименте Pletti et al. (2015) в группе испытуемых, которым сообщалось, что в описанной ситуации вне зависимости от их выбора не наступит уголовной ответственности, отмечалась большая эмоциональная вовлеченность при меньшей готовности дать конкретный ответ (по данным вызванных потенциалов в ЭЭГ) [45]. Предварительное индуцирование эмоции грусти оказывало влияние на поведение испытуемых в игре “ультиматум”, моделирующей ситуации честного и нечестного распределения вознаграждения. В частности, после подобного воздействия участники чаще отклоняли несправедливые предложения партнеров по игре. На церебральном уровне при этом более интенсивно активировались такие структуры, как передние кора островка и поясная извилина [28].

В своих работах Van Bavel и FeldmanHall предполагали, что главная роль в вынесении моральных суждений принадлежит коррекционному контролю автоматически возникающих моральных интуиций, осуществляемому рациональным мышлением. Они отмечают, что в проблеме вагонетки люди менее склонны принести в жертву одного для спасения пятерых, когда им нужно действительно причинить физический вред, чем когда они эмоционально дистанцированы от ситуации. Первоначальное отвращение к причинению вреда может быть преодолено принятием утилитаристских решений, которые связаны с активацией регионов интереса, ответственных за когнитивный контроль (передняя поясная кора и латеральная префронтальная кора). Когнитивная нагрузка и временное прекращение работы латеральной префронтальной коры ухудшают способность принимать утилитаристские решения [19, 60].

Приведем пример еще одного эксперимента, посвященного фМРТ-идентификации регионов интереса, избирательно реагирующих на отдельные составляющие конкретных моральных дилемм, в ходе которых испытуемые принимали решения о распределении денежных средств, пожертвованных в пользу воспитанников двух детских домов, при этом участникам были показаны биографии и фото реальных сирот, тем самым максимально вовлекая их в процесс принятия решения. Предлагались следующие варианты распределения средств: “эффективный” способ, в рамках которого все блага передаются воспитанникам только одного детского дома, и “справедливый” способ, предполагающий необходимым равное распределение средств между детьми обоих учреждений. Для каждого тестирования авторы публикации рассчитали ряд показателей: эффективность решения, справедливость и общая польза. В процессе решения дилемм испытуемыми зоны активности мозга фиксировались при помощи фМРТ: были локализованы участки

мозга, активность каждого из которых строго коррелировала со значениями одного из показателей. Весьма важно, что удалось установить ответственность островковой коры за представления о справедливости — наблюдая за активностью этого участка мозга, согласно данным фМРТ, авторам удавалось с высокой точностью предсказывать, какое именно решение примет испытуемый [41].

В исследовании Yu, Siegel (2019) рассматриваются три измерения морального познания — принятие решений, суждение и умозаключение — которые обычно исследуются в значительной степени независимо друг от друга, используя очень разные экспериментальные парадигмы. Однако авторы показали, что эти аспекты морального познания возникают на пересечении множества измерений; и описали преимущества исследования этих трех аспектов морального познания в рамках единой вычислительной структуры [63].

В работе Борг с соавторами подчеркивается, что мораль не представлена одним регионом активности головного мозга, она опосредуется несколькими сетями. В ходе многочисленных экспериментов выявлено, что нейрофизиологическая специфика функционирования отдельных областей мозга коррелирует с определенными аспектами морального мышления и поведения. Другими словами, большинство опубликованных исследований, привлекающих фМРТ, предназначены для поиска областей мозга, которые являются специфичными для конкретного типа моральных решений. Следующий шаг видится в рамках сетевого подхода, который позволит моделировать и разграничивать зоны активности головного мозга, полученные в ходе фМРТ-исследований, рассматривая их в связи с поведенческими актами, но не в связи с отдельными когнитивными процессами, при этом стремясь к оценке динамики морального мышления в контексте целостного поведения субъекта и сетевой системной организации мозга [2, 54, 55].

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ПРИНЯТИИ МОРАЛЬНЫХ РЕШЕНИЙ

Что касается индивидуальных различий, важную роль в создании эмоционального фона для решения моральных дилемм играет уровень аффективной эмпатии и так называемая моральная компетентность. В частности, выраженность тревоги за других людей связана с интенсивностью неприятных переживаний в момент выбора. Уровень личного дискомфорта (еще один компонент эмпатии) при принятии решений в задачах типу дилеммы “пешеходного мостика” позитивно коррелировал с эмоциональным компонентом вызванного потенциала P260 и негативно — с числом

утилитарных реакций (готовности пожертвовать одним человеком, чтобы спасти нескольких) [50].

Gregory S. Berns с соавт. (2012) оценивали соотношение между моралью и прагматизмом в поведении человека [23]. В эксперименте приняли участие 43 человека, которым предлагалось сделать несколько ценностных суждений под контролем фМРТ. Утверждения содержали религиозные догмы и отстраненные замечания (“Вы любите Пепси”, “Вы собачник” т.п.), а также суждения общеморального характера (“Вы считаете, что в торговле детьми нет ничего предосудительного”, “Вы могли бы убить невинного человека” и т.д.). Во второй части исследования каждое заявление, выбранное в первой фазе, было представлено с гипотетическим предложением денег, чтобы отречься от выбора, который уже сделан. Например, если кто-то ранее выбрал “Вы верите в Бога”, тогда предложение было: “Есть ли сумма в долларах, которую вы бы приняли, чтобы отречься от своей веры в Бога на всю оставшуюся жизнь?”, далее участники должны были подписать бумагу, где утверждалось нечто противоречащее их убеждениям, то есть нужно было закрепить на бумаге свое согласие, например, с тем, что детьми можно торговать, хотя до сих пор испытуемый категорически с этим не соглашался. Взамен он получал некоторую сумму и подписанную им бумагу. Таким образом, никто, кроме него (не считая “высших сил”), не мог узнать о сделке с совестью. Удалось показать, что за мораль и прагматизм отвечают разные участки мозга: если человек ставил свою подпись в обмен на некий денежный выигрыш (в пределах 100 долларов), активировались зоны, отвечающие за вычисление выгоды, пользы, рентабельности той или иной стратегии поведения. Когда же испытуемый никак не мог подписать предложенное, у него активировался главным образом вентролатеральный участок префронтальной коры, который, как известно, вовлечен в абстрактное мышление, височно-теменная спайка, включающаяся при необходимости морального выбора (рис. 2). Результаты работы согласуются с гипотезой о том, что моральные чувства существуют как контекстно-независимые знания в височной коре.

Jung et al. (2016) исследовали спонтанную активность головного мозга у представителей контрастных групп, отобранных из свыше 700 студентов: это были лица с наибольшей и наименьшей моральной компетентностью (способностью выносить моральные решения последовательно и дифференцировано) [34] (рис. 3). Лица с высокими показателями отличались меньшей силой функциональных связей миндалины с лобно-теменной сетью и вентромедиальной префронтальной корой, что может указывать на большую независимость эмоциональных компонентов и принятия решений у представителей этой группы,

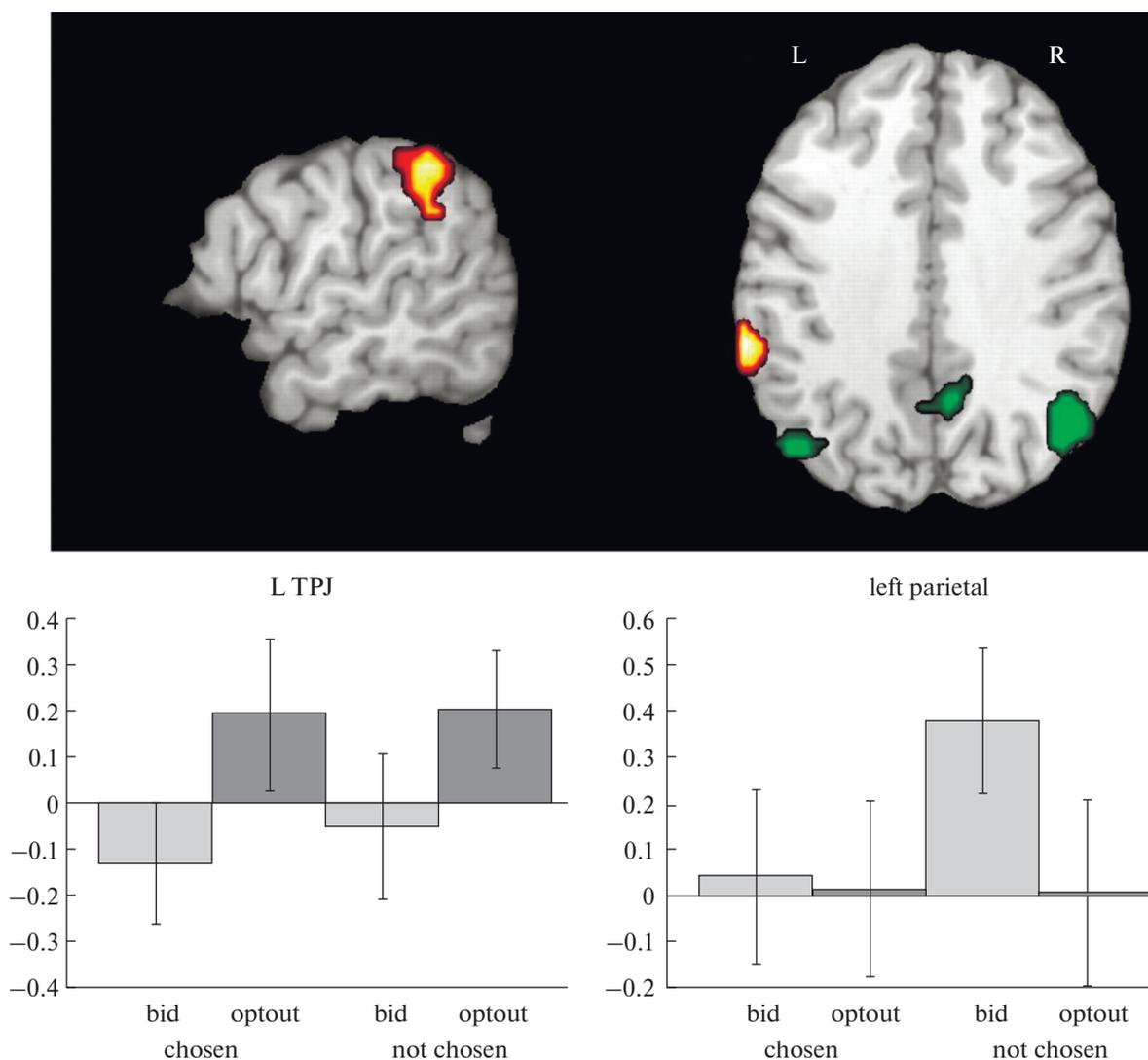


Рис. 2. Функциональная локализация областей мозга с различной активностью моральных (желтый) и утилитарных (зеленый) зон головного мозга ($p < 0.005$). Регионы были классифицированы как “моральные”, когда участник указывал, что их выбор был основан на правильном и неправильном, и утилитарные, когда их выбор основывался на подсчетах затрат и выгод. Левое височно-теменное соединение (координаты MNI: $-63, -39, 42$) показало значительно большую активность для заявлений отказа, чем заявлений предложения ($T = 3.19, p = 0.003$), что указывает на то, что они обрабатывались в “моральной” области. И левая, и правая нижняя теменная доля (координаты MNI: $-45, -72, 46$ и $48, -66, 35$) имели противоположный паттерн ($T = 4.09, p = 0.001$), что свидетельствует о том, что предложенные стимулы обрабатывались в “утилитарных” регионах. Вертикальная шкала на гистограммах – это оценочные значения бета для индивидуальных условий \pm среднеквадратичное отклонение для всех испытуемых [22].

обратив внимание читателя на то, что результаты получены при исследовании в состоянии покоя, а не при выполнении участниками эксперимента задач, связанных с моральной компетентностью.

Существуют доказательства тесного взаимодействия систем церебральной обработки моральных дилемм и идентичности (самости). Так, в процессе решения испытуемыми моральных дилемм срединные корковые структуры, избирательно реагирующие на информацию, связанную с “Я”, влияли на активность коры островка,

одной из областей, связанных с этической оценкой [26].

Sellaro et al. (2015) в плацебо-контролируемом исследовании воздействовали на область височно-теменного сочленения (ответственную за построение теорий сознания) с помощью транскраниальной магнитной стимуляции для повышения или снижения корковой возбудимости этой области. До и после процедуры участники эксперимента должны были оценить степень вины персонажа истории, который а) намеренно нанес ущерб своими действиями; б) навредил кому-то

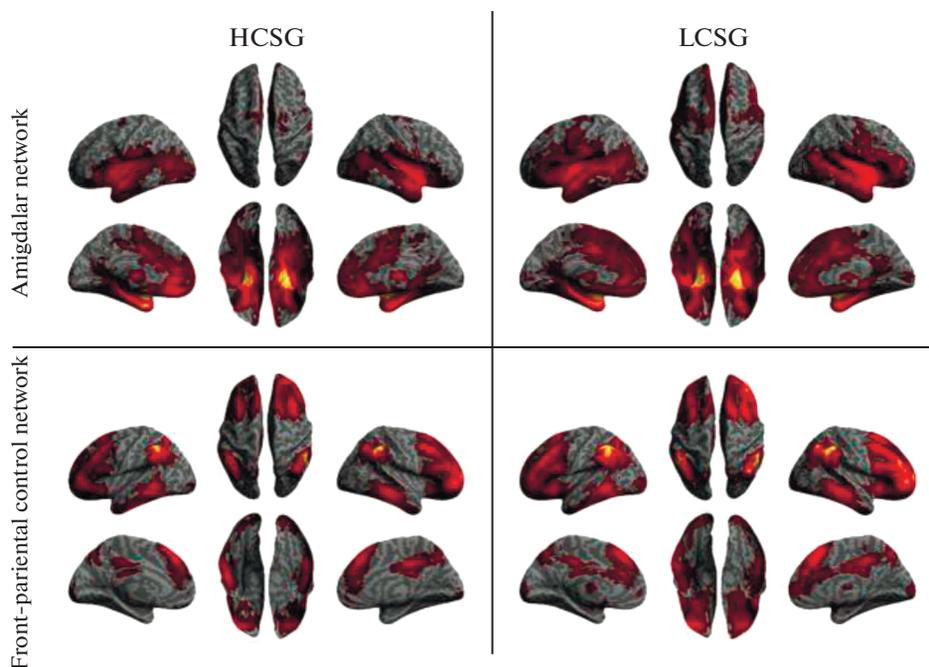


Рис. 3. Различия в спонтанной активности мозга у лиц с высокой и низкой моральной компетентностью. Значимые функциональные связи зон головного мозга, вовлеченных в миндалевидную сеть (первый ряд) и лобно-теменную сеть (нижний ряд) в каждой группе [33].

нечаянно; в) пытался совершить что-то плохое, но не смог; г) не делал и не замыслил ничего предосудительного. В результате участники, прошедшие анодную (активирующую) стимуляцию, по сравнению с группами катодной стимуляции и плацебо, с большим пониманием относились к эпизодам случайного причинения вреда [51].

В совсем свежей работе наших соотечественников рассматриваются исследования мозговой деятельности во время морального суждения на разных этапах индивидуального развития [2]. Авторами было показано, что моральное суждение сопровождается активацией определенных областей мозга, связанных с эмоциями и социальным познанием; существенно различаясь в разных возрастных группах. Эти данные рассматриваются с позиций системно-эволюционной теории и соотносятся с общим подходом к когнитивным процессам и деятельности мозга, лежащим в основе морального суждения. Концепция строится на утверждении, что активность мозга при формировании моральной компетентности обладает спецификой на различных этапах индивидуального развития: в период от детства к подростковому возрасту и взрослости происходит снижение активности структур и областей, которые связываются с аффективной оценкой событий, и увеличивается активность, связываемая с “сознательным контролем”; в дальнейшем отмечается интеграция эмоционального и рационального компонентов моральной оценки, что находит отражение в дина-

мике мозговой активности: в задней цингулярной коре увеличивается в период с подросткового до взрослого возраста, активность же в области височно-теменного узла возрастает позже.

НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ И МОРАЛЬНЫЙ ВЫБОР

Развивающаяся в последние годы психология неопределенности включает в круг своих проблем личностную и интеллектуальную регуляцию выбора в условиях неопределенности (В.П. Зинченко, Т.В. Корнилова, Павлова Е.М. Чигринова И.А. и др). Личностный выбор предполагает преодоление неопределенности как построение той системы ценностных координат, в которой выбор становится авторским и отражающим личностные позиции человека [4, 6, 8]. Таким образом, большинство ситуаций в сфере морального выбора одновременно являются и ситуациями неопределенности, когда человек находится в условиях неполноты (или избыточности) информации и когда предсказать все последствия такого выбора довольно сложно. Толерантность к неопределенности – особенность когнитивного стиля, связанная со способностью переносить недостаток информации об актуальной ситуации с минимальным дискомфортом.

В нейронауках при исследовании этой характеристики в качестве модели чаще всего используется принятие решений в условиях, когда от

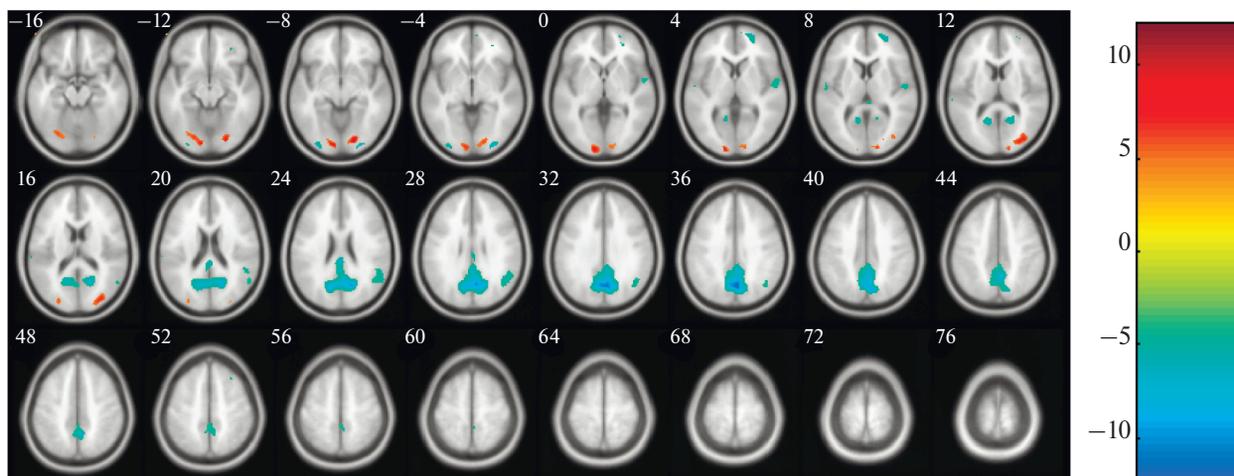


Рис. 4. Групповая карта достоверно активированных и деактивированных вокселей: фМРТ-ответ различных церебральных областей в контексте перцептивных задач с неструктурированными стимулами.

сделанного выбора зависит получение или неполучение вознаграждения, но вероятность его неточна [46]. Так, Г. Гертер отмечает, что при одном решении мы не имеем возможности спрогнозировать все последствия, поэтому должны быть готовы пойти на определенный риск, принять неопределенность, из-за которой мы не можем быть окончательно уверены в правильности выбора [3].

Сегодня получены обширные сведения о церебральных коррелятах восприятия неопределенности. Показано, что задачи, связанные с этим феноменом, активируют *G. cinguli* и *Operculum* [42, 43], левую *G. frontalis inferior* [46] или височные и правую лобную доли [64]. Низкая толерантность к неопределенности ассоциирована с тесными функциональными связями *G. cinguli anterior*, *Insula* и *Striatum* [33]. Поскольку задачи, содержащие элемент неопределенности, сложнее, они требуют дополнительной активации префронтальной коры [36]. В пользу этой идеи говорит и тот факт, что тенденция к избеганию неопределенности негативно коррелирует с объемом серого вещества в латеральной префронтальной коре [58]. Информация, позволяющая уменьшить степень неопределенности, перерабатывается в *G. temporalis inferior* [49].

Предметом научного интереса авторов этого обзора являются междисциплинарные исследования стратегий поведения человека и принятия решений в условиях неопределенности [7, 9, 10, 15, 51]. В недавних публикациях, посвященных

изучению связей корковой активности при восприятии неструктурированных стимулов и толерантности к неопределенности, респонденты приняли участие в фМРТ-исследовании, содержанием которого оговаривалось пассивное просматривание изображений или попытка придумать для них содержательное название [7, 9]. Изображения делились на три типа: геометрические фигуры, невозможные изображения (по Пенроузу) и неопределенные изображения (пятна Роршаха). Для каждой задачи выявлены зоны активации и деактивации (рис. 4); при этом в качестве регрессоров использовались данные MSTAT-I (психологического теста-опросника толерантности к неопределенности). Анализ полученных результатов позволяет выделить несколько тенденций. В частности, активация области клина в контексте предложенных проб связана с относительно положительным взглядом испытуемых на неопределенность. Другими словами, у лиц, позитивно настроенных по отношению к неопределенности, отмечается повышенный ответ зрительной коры в условиях предъявления слабоструктурированных (неопределенных) стимулов. Деактивация мозжечковой области, ассоциированная с толерантностью к неопределенности, наблюдается, главным образом, в контрастных сравнениях двух разных типов задач. Так удалось проявить зоны ГМ, активация и (в большей степени) деактивация которых в ходе перцептивных задач с использованием слабоструктурированных стимулов, положительно коррелировала с толе-

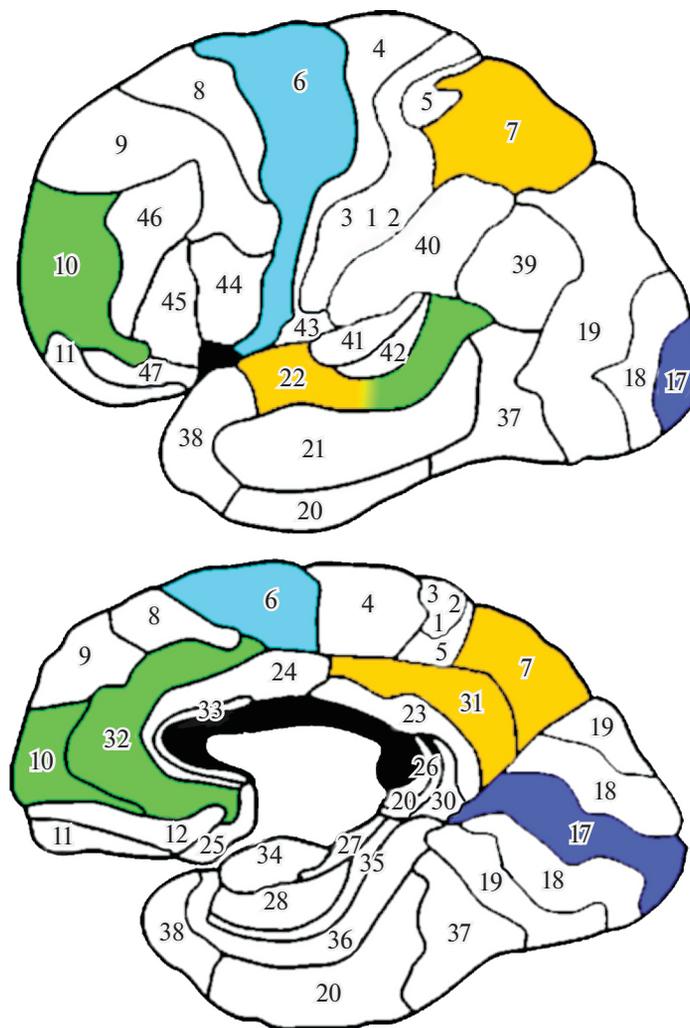


Рис. 5. Основные конфигурации распределения вокселей (задействованные ЗБ) в контексте предложенных проб. Для различных контрастов были получены распределения вокселей, в основном сводившиеся к 4 основным конфигурациям: 1) включающая вещество предклинья и клина билатерально, правую шпорную борозду, ЗБ (зоны Бродмана) 7, 31 и 22 и другие структуры на границе теменной, височной и затылочной областей; 2) захватывающая заднюю часть мозжечка (преимущественно в левом полушарии) и близкорасположенные структуры большого мозга (левую шпорную борозду, клин, язычную извилину, ЗБ 17); 3) состоящая из затылочных корковых областей: левого клина, средней затылочной извилины билатерально, других зон затылочной доли и мозжечка (ЗБ 6); 4) составленная из лобных и височных извилин: верхней и средней височных билатерально и верхней лобной, надкраевой, верхней теменной, преимущественно справа, и ЗБ 22, 10, 32.

рантностью к неопределенности как личностной характеристикой (рис. 5). Эти зоны преимущественно локализованы в лобной коре, теменной ассоциативной (предклинье) и затылочной зрительной области, мозжечке; связь деактивации в этих областях с толерантностью к неопределенности может говорить о способности лиц с большой выраженностью этого качества к меньшим затратам ресурса перцептивных и других когнитивных областей. В случае с предклиньем, напротив, причиной может быть лучшая способность к концентрации за счет подавления активности сети DMN.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рассмотренных исследованиях с феноменом морали связан целый ряд областей мозга, так что некоторые авторы пришли к выводу, что “моральный мозг” находится везде и одновременно нигде, возможно, потому что его просто не существует [62].

Согласно данным нашего обзора, церебральные корреляты решения задач, вовлекающих моральный выбор или оценку, действительно широко распределены по коре и подкорковым областям. Мы представили схематично “маршрутную карту” морального и “аморального” поведения (рис. 6).

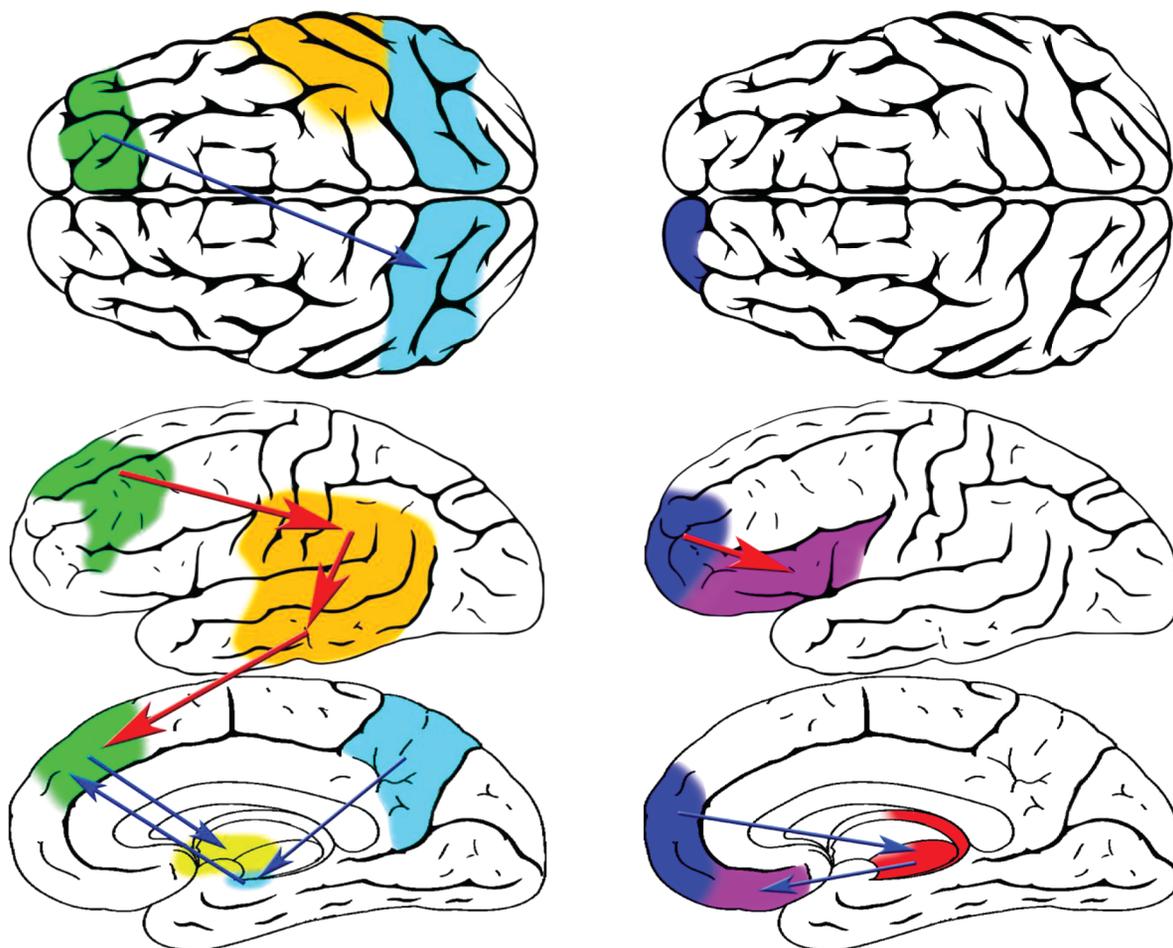


Рис. 6. “Дорожная карта” морального (слева) и “аморального” решения (справа). Нейросеть взаимодействующих участков головного мозга, активная в состоянии, когда человек выносит моральное решение, в большей степени задействует правую дорсолатеральную префронтальную кору, правые задние височные и теменно-височные области, далее путь пролегает через вентральное полосатое тело, предклинье и левое миндалевидное тело. В свою очередь “аморальные” выборы чаще активируют левую латеральную префронтальную кору и нижнюю лобную извилину, и несколько реже правый гиппокамп.

В преобладающем количестве публикаций упоминается медиальная и, несколько реже, латеральная префронтальная кора. Сравнительно часто отмечается активация в области предклинья и миндалевидного комплекса, а также височно-теменного сочленения.

Установлены связи между функционированием дорзолатеральной префронтальной коры и осуществлением процессов, предполагающих когнитивный контроль, мотивированное эгоистическое поведение и абстрактные моральные принципы; функционирование вентромедиальной префронтальной коры ассоциируется с социальным познанием, принятием моральных решений, выбором просоциальных вариантов в простых моральных дилеммах, нарушением и соблюдением социальных норм. Активность передней поясной коры связывается с эмоциональ-

ным откликом, мониторингом конфликтов, вовлекающими себя и других моральными проступками, чувством вины и предполагающими реальные действия моральными дилеммами. Задняя поясная кора ответственна за рациональные рассуждения, гипотетические моральные выборы и принятие простых моральных решений. Миндалина принимает участие в обработке последствий моральных действий, также активируется при причинении вреда и активной вовлеченности. Передняя височная доля отвечает за понимание абстрактных репрезентаций; височно-теменная область — за декодировку социальных подсказок и понимание намерений другого [19, 29, 42].

Топография результатов указывает на активность сети, работающей по умолчанию (DMN) — важнейшей из церебральных систем, регулирую-

щих сложные формы социального познания, к которым относятся и вопросы морали. Латеральная префронтальная кора, как часть исполнительной системы, ассоциирована с решением общекогнитивных задач, и ее активация, вероятно, свидетельствует о том, что в ряде экспериментальных конструкций задача воспринималась испытуемыми не как специфичная морально-этическая, а как условие логической головоломки. Наконец, присутствие в перечне миндалины (и несколько упоминаний орбитофронтальной коры и передней поясной извилины) указывает на эмоциональную “заряженность” некоторых заданий, о чем прямо упоминают авторы привлеченных нами публикаций.

Неоднородность результатов может быть связана еще и с тем, что до сих пор отсутствует общая психологическая теория принятия моральных решений, что не позволяет унифицировать дизайн нейровизуализационных интервенций в этой области. Так, например, нет никаких доказательств, что реакции испытуемых в ответ на предъявление моральных дилемм различной сложности, изучение которых является доминирующим подходом, действительно являются “моральными”. Учитывая проблемы в части экологической валидности, а также недостаточный обыденный и психологический реализм подобных исследований, моральные дилеммы вполне могут восприниматься испытуемыми как общекогнитивные задачи. Идентифицированные связи между активацией тех или иных мозговых структур с одной стороны, и поведенческим результатом — с другой, имеют корреляционную природу. Парадигма интерактивного мозга и возможности нейротехнологий, позволяют обсуждать, планировать и осуществлять интерактивную стимуляцию “мишеней” — структур формирующихся в онтогенезе моральных компетенций. Сегодня появляется возможность составить стереотопографический сетевой атлас-путеводитель совершенствования моральных принципов, сформировать некую “матрицу” нейротерапии средствами фМРТ-ЭЭГ биоуправления, позволяющую улучшать моральные программы индивида.

Ежедневно идет проверка моральной компетентности личности, ее способности ориентироваться в противоречивых неопределенных ситуациях. Выбором пронизаны все поступки, он составляет стержневое звено любой сферы человеческой деятельности. Ценности, идеалы, выбор сферы деятельности, личностного развития, социальной позиции, выбор способа поведения в той или иной ситуации — в разных по характеру обстоятельствах личность должна принимать ответственные и самостоятельные решения. Необходимость выбора — неотъемлемое свойство нравственной жизни каждого человека. Вместе с тем, индивидуальное моральное поведение стало не только сво-

боднее, но и ответственнее, что подчеркивает перспективность, сложность и необходимость разработки проблемы “Интерактивный мозг и моральный выбор”.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 20-015-00385.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Акимова Д.С.* Природа этического размышления: обзор современных исследований // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Философия. 2014. № 2. С. 109–120.
2. *Арутюнова К.Р., Созинова И.М., Александров Ю.И.* Мозговые основы моральной оценки действий [Электронный ресурс] // Современная зарубежная психология. 2020. Т. 9. № 2. С. 67–81. <https://doi.org/10.17759/jmfpr.2020090206>
3. *Гертер Г.* Принятие решений: Да? Нет? Или что-то третье? Харьков: Гуманитарный Центр, 2008.
4. *Зинченко В.П.* Толерантность к неопределенности: новость или психологическая традиция? // Вопросы психологии. 2007. № 6. С. 3–20.
5. *Ключарев В.А., Шмидт А., Шестакова А.Н.* Нейроэкономика: нейробиология принятия решений // Экспериментальная психология. 2011. Т. 4. № 2.
6. *Корнилова Т.В., Чигринова И.А.* Стадии индивидуальной морали и принятие неопределенности в регуляции личностных выборов // Психологический журнал. 2012. Т. 33. № 2. С. 69–87.
7. *Мажирина К.Г., Джафарова О.А., Козлова Л.И., Первушина О.Н., Федоров А.А. и др.* Связи корковой активности при восприятии неструктурированных стимулов и толерантности к неопределенности // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020. Т. 169. № 4. С. 400–405.
8. *Павлова Е.М., Корнилова Т.В.* Триада толерантности к неопределенности — эмоциональный интеллект — интуитивный стиль и самооценка креативности у лиц творческих профессий // Психолого-педагогические исследования. 2019. Т. 11. № 1. С. 107–117.
9. *Федоров А.А., Первушина О.Н., Близняк М.В. и др.* К методике анализа характеристик восприятия неопределенных стимулов: фМРТ-исследование половых различий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т. 161. № 3. С. 411–415.
10. *Шабалин А.П., Первушина О.Н.* Использование метода дилемм в эмпирических исследованиях морали // Вопросы психологии. 2018. № 5. С. 78–87.
11. *Achaval D., Villarreal M.F., Salles A., Julia Bertomeu M., Costanzo E.Y., Goldschmidt M., Guinjoan S.M.* Activation of brain areas concerned with social cognition during moral decisions is abnormal in schizophrenia patients and unaffected siblings // Journal of Psychiatric Research. 2013. V. 47(6). P. 774–782. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.12.018>
12. *Blair R.* Neurobiological basis of psychopathy // The British Journal of Psychiatry. 2003. 182: 5–7.

13. *Christensen J.F., Gomila A.* Moral dilemmas in cognitive neuroscience of moral decision-making: A principled review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012. V. 36(4). P. 1249–1264. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.02.008>
14. *Decety J., Porges E.C.* Imagining being the agent of actions that carry different moral consequences: An fMRI study. *Neuropsychologia*. 2011. V. 49(11). P. 2994–3001. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.024>
15. *Jafarova O., Mazhirina K., Sokhadze E., Shtark M.* Self-regulation Strategies and Heart Rate Biofeedback Training // *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2020. V. 45(2). P. 87–98. <https://doi.org/10.1007/s10484-020-09460-5>
16. *Dixon M.L., Christoff K.* The lateral prefrontal cortex and complex value-based learning and decision making // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014. V. 45. P. 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.04.011>
17. *Elemers N. et al.* The psychology of morality: a review and analysis of empirical studies published from 1940 through 2017 // *Personality and Social Psychology Review*. 2019. V. 23. № 4. P. 332–366. <https://doi.org/10.1177/1088868318811759>
18. *Eres R., Louis W.R., Molenberghs P.* Common and distinct neural networks involved in fMRI studies investigating morality: an ALE meta-analysis // *Social Neuroscience*. 2017. P. 1–15. <https://doi.org/10.1080/17470919.2017.1357657>
19. *FeldmanHall O., Mobbs D.* A Neural Network for Moral Decision-Making. In A.W. Toga, M.D. Lieberman (eds.) *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*. 2015. Elsevier: Oxford.
20. *Garrigan B., Adlam A.L.R., Langdon P.E.* The neural correlates of moral decision-making: A systematic review and meta-analysis of moral evaluations and response decision judgements // *Brain and Cognition*. 2016. V. 108. P. 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2016.07.007>
21. *Greene J.D., Sommerville R.B., Nystrom L.E., Darley J.M., Cohen J.D.* An fMRI Investigation of Emotional Engagement in Moral Judgment // *Science*. V. 293(5537). P. 2105–2108. <https://doi.org/10.1126/science.1062872>
22. *Greene J.D., Young L.* The Cognitive Neuroscience of Moral Judgment and Decision-Making. *The Cognitive Neurosciences*. 2020. V. 6 (Ed. *M.S. Gazzaniga*). MIT Press.
23. *Gregory S. Berns, Emily Bell, C. Monica Capra, Michael J. Prietula.* The price of your soul: neural evidence for the non-utilitarian representation of sacred values // V. 367. № 1589. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0262>
24. *Grossman M., Eslinger P.J., Troiani V., Anderson C., Avants B., Gee J.C., Antani S.* The role of ventral medial prefrontal cortex in social decisions: Converging evidence from fMRI and frontotemporal lobar degeneration // *Neuropsychologia*. 2010. V. 48(12). P. 3505–3512. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.07.036>
25. *Han H., Chen J., Jeong C., Glover G.H.* Influence of the cortical midline structures on moral emotion and motivation in moral decision-making // *Behavioural Brain Research*. 2016. V. 302. P. 237–251. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.01.001>
26. *Han H., Glover G.H., Jeong C.* Cultural influences on the neural correlate of moral decision making processes // *Behavioural Brain Research*. 2014. V. 259. P. 215–228. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.11.012>
27. *Harenski C.L., Harenski K.A., Kiehl K.A.* Neural processing of moral violations among incarcerated adolescents with psychopathic traits // *Developmental Cognitive Neuroscience*. 2014. V. 10. P. 181–189. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2014.09.002>
28. *Harlé K.M., Chang L.J., van 't Wout M., Sanfey A.G.* The neural mechanisms of affect infusion in social economic decision-making: A mediating role of the anterior insula // *NeuroImage*. 2012. V. 61(1). P. 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.027>
29. *James F.M., Cornwell E., Tory Higgins.* Sense of Personal Control Intensifies Moral Judgments of Others' Actions // *Front. Psychol.* 2019. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02261>
30. *Jana Schaich Borg, Catherine Hynes, John Van Horn, Scott Grafton, Walter Sinnott-Armstrong* Consequences. Action, and Intention as Factors in Moral Judgments: An fMRI Investigation // *J. Cognitive Neuroscience*. 2006. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.5.803>
31. *Junfeng Bian, Liang Li, Jianzhou Sun.* The Influence of Self-Relevance and Cultural Values on Moral Orientation // *Front. Psychol.* 2019. V. 10. P. 292. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00292>
32. *Junfeng Bian, Liang Li, Jianzhou Sun, Jie Deng, Qianwei Li, Xiaoli Zhang and Liangshi Yan.* The Influence of Self-Relevance and Cultural Values on Moral Orientation // *Front. Psychol.* 2019. V. 10. P. 292. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00292>
33. *Jung Y.C., Schulte T., Müller-Oehring E.M. et al.* Synchrony of anterior cingulate cortex and insular-striatal activation predicts ambiguity aversion in individuals with low impulsivity // *Cerebral Cortex*. 2014. V. 24(5). P. 1397–1408.
34. *Jung W.H., Prehn K., Fang Z., Korczykowski M., Kable J.W., Rao H., Robertson D.C.* Moral competence and brain connectivity: A resting-state fMRI study // *NeuroImage*. 2016. V. 141. P. 408–415. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.07.045>
35. *Koenigs M., Young L., Adolphs R., Tranel D., Cushman F., Hauser M., Damasio A.* Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements // *Nature*. 2007. V. 446(7138). P. 908–911.
36. *Lopez-Paniagua D., Seger C.A.* Coding of level of ambiguity within neural systems mediating choice // *Frontiers in Neuroscience*. 2013. V. 7. P. 229.
37. *Luo Q., Nakic M., Wheatley T., Richell R., Martin A., Blair R.J.R.* The neural basis of implicit moral attitude—An IAT study using event-related fMRI // *NeuroImage*. 2006. V. 30(4). P. 1449–1457. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.11.005>
38. *Majdandžić J., Amashauffer S., Hummer A., Windischberger C., Lamm C.* The selfless mind: How prefrontal

- involvement in mentalizing with similar and dissimilar others shapes empathy and prosocial behavior // *Cognition*. 2016. V. 157. P. 24–38.
<https://doi.org/10.1016/j.cognition.2016.08.003>
39. Margoni F., Geipel J., Hadjichristidis C., Surian L. Moral Judgment in Old Age // *Exp. Psychol.* 2018. V. 65(2). P. 105–114.
<https://doi.org/10.1027/1618-3169/a000395>
 40. McAuliffe, William H. “Do Emotions Play an Essential Role in Moral Judgments?” *PsyArXiv*. 2018.
[doi:10.31234/osf.io/ajbc9](https://doi.org/10.31234/osf.io/ajbc9)
 41. Ming Hsu Ming Hsu, Cédric Anen, Steven R. Quartz. The Right and the Good: Distributive Justice and Neural Encoding of Equity and Efficiency // *Science*. 2008. V. 320. P. 1092–1095.
 42. Neta M., Kelley W.M., Whalen P.J. Neural responses to ambiguity involve domain-general and domain-specific emotion processing systems // *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2013. V. 25(4). P. 547–557.
 43. Neta M., Schlaggar B.L., Petersen S.E. Separable responses to error, ambiguity, and reaction time in cingulo-opercular task control regions // *NeuroImage*. 2014. V. 99. P. 59–68.
 44. Overman W.H., Boettcher L., Watterson L., Walsh K. Effects of dilemmas and aromas on performance of the Iowa Gambling Task // *Behavioural Brain Research*. 2011. V. 218(1). P. 64–72.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.015>
 45. Pletti C., Sarlo M., Palomba D., Rumiati R., Lotto L. Evaluation of the legal consequences of action affects neural activity and emotional experience during the resolution of moral dilemmas // *Brain and Cognition*. 2015. V. 94. P. 24–31.
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2015.01.004>
 46. Pushkarskaya H., Smithson M., Joseph J.E., Corbly C., Levy I. Neural correlates of decision-making under ambiguity and conflict // *Front. Behav. Neurosci.* 2015. V. 9. ID 325.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00325>
 47. Reniers R.L.E.P., Corcoran R., Völlm B.A., Mashru A., Howard R., Liddle P.F. Moral decision-making, ToM, empathy and the default mode network // *Biological Psychology*. 2012. V. 90(3). P. 202–210.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.03.009>
 48. Riva P. et al. Selective changes in moral judgment by noninvasive brain stimulation of the medial prefrontal cortex // *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience*. 2019. V. 19. № 4. P. 797–810.
<https://doi.org/10.3758/s13415-018-00664-1>
 49. Rodd J.M., Johnsrude I.S., Davis M.H. Dissociating frontotemporal contributions to semantic ambiguity resolution in spoken sentences // *Cerebral Cortex (N.-Y.)*. 2012. V. 22(8). P. 1761–1773.
 50. Sarlo M., Lotto L., Rumiati R., Palomba D. If it makes you feel bad, don't do it! Egoistic rather than altruistic empathy modulates neural and behavioral responses in moral dilemmas // *Physiology & Behavior*. 2014. V. 130. P. 127–134.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.04.002>
 51. Sellaro R., Güroğlu B., Nitsche M.A., van den Wildenberg W.P.M., Massaro V., Durieux J., Colzato L.S. Increasing the role of belief information in moral judgments by stimulating the right temporoparietal junction // *Neuropsychologia*. 2015. V. 77. P. 400–408.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.09.016>
 52. Shabalin A.P., Pervushina O.N. The problem of moral decision making: an interdisciplinary approach // *Reflexio. [S.l.]*. V. 10. № 2. P. 37–56. ISSN 2658-6894.
 53. Shenhav A., Greene J.D. Moral Judgments Recruit Domain-General Valuation Mechanisms to Integrate Representations of Probability and Magnitude // *Neuron*. 2010. V. 67(4). P. 667–677.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.07.020>
 54. Shulman R.G., Hyder F., Rothman D.L. Insights from neuroenergetics into the interpretation of functional neuroimaging: an alternative empirical model for studying the brain's support of behavior // *J. Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014. V. 34. № 11. P. 1721–1735.
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.145>
 55. Shulman R.G., Rothman D.L. A non-cognitive behavioral model for interpreting functional neuroimaging studies // *Frontiers in Human Neuroscience*. 2019. V. 13. Article ID 28. 18 p.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00028>
 56. Sommer M., Rothmayr C., Döhl K., Meinhardt J., Schwerdtner J., Sodian B., Hajak G. How should I decide? The neural correlates of everyday moral reasoning // *Neuropsychologia*. 2010. V. 48(7). P. 2018–2026.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.03.023>
 57. Tase S. Rai. Moral judgment across cultures // *Science*. 2019. V. 362. № 6413. P. 416–417.
<https://doi.org/10.1126/science.362.6413.416-e>
 58. Tanaka Y., Fujino J., Ideno T., Okubo S. Are ambiguity aversion and ambiguity intolerance identical? A neuroeconomics investigation // *Frontiers in Psychology*. 2015. V. 5. P. 1550.
 59. Tsoi L., Dungan J., Waytz A., Young L. Distinct neural patterns of social cognition for cooperation versus competition // *NeuroImage*. 2016. V. 137. P. 86–96.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.04.069>
 60. Van Bavel J., Packer D.J. The dynamic nature of identity: From the brain to behavior. In N. Branscombe, & K. Reynolds (Eds.). *The psychology of change: Life contexts, experiences, and identities* Psychology Press. 2015.
 61. Young L., Adolphs R., Tranel D., Cushman F., Hauser M., Damasio A. Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements // *Nature*. 2007. V. 446. № (7138). P. 908–911.
<https://doi.org/10.1038/nature05631>
 62. Young L., Dungan J. Where in the brain is morality? Everywhere and maybe nowhere // *Social Neuroscience*. 2012. V. 7(1). P. 1–10.
<https://doi.org/10.1080/17470919.2011.569146>
 63. Yu H., Siegel J.Z. Crockett Modeling Morality in 3-D: Decision-Making, Judgment, and Inference // *Topics in Cognitive Science*. 2019. V. 11. P. 409–432.
<https://doi.org/10.1111/tops.12382>
 64. Yu G., Kim C.-M. Kim D.H., Nam K. Semantic Activation and Cortical Areas Related to the Lexical Ambiguity and Idiomatic Ambiguity / *Neural Information Processing*. Springer, 2006. P. 290–297.

Neuroimaging and The Phenomenon of Moral Choice

K. G. Mazhirina^{1,2,*}, O. N. Pervushina^{2,**}, A. A. Fedorov^{2,***}, and M. B. Shtark^{1,2,****}

¹*Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, FIC FTM,
Novosibirsk, 630117 Russian Federation*

²*FGAOU VO Novosibirsk National Research State University,
Novosibirsk, 630090 Russian Federation*

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

***e-mail: olgap7@yandex.ru*

****e-mail: freethinker@gorodok.net*

*****e-mail: mark@niimbb.ru*

Abstract—The article provides an overview of modern theories of moral choice, analyzing the results of studying the neurobiological basics of morality using neuroimaging and neurophysiological technologies. The supposed potential contribution of various structures of the brain and the relationship of neural networks with the characteristics of moral behavior are considered. The data of neuroimaging of the process of making moral decisions are analyzed, showing that making a moral choice is followed by a specific dynamics of activation of brain structures network mainly associated with empathy, the functioning of the mental model, cognition, and emotions. No brain areas absolutely specific for solving moral dilemmas were identified, but the formation of moral competencies assumed an activation of a number of brain structures, in particular, prefrontal cortex, cingulate cortex, and amygdala.

Keywords: Neuroimaging, moral choice, moral judgement, moral decision, ambiguity tolerance, functional magnetic resonance imaging (fMRI), fMRI neural networks, areas of activity of the brain, regions of interest

УДК : (616.89-008.454.612.017)-07

ОСНОВНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ДЕПРЕССИИ. ЧАСТЬ II

© 2021 г. Е. Е. Дубинина^{а,*}, Л. В. Щедрина^{а,**}, Г. Э. Мазо^{а,***}

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

*e-mail: eedubinina@rambler.ru

**e-mail: petrored@bekhterev.ru

***e-mail: galina-mazo@yandex.ru

Поступила в редакцию 27.06.2020 г.

После доработки 20.08.2020 г.

Принята к публикации 10.09.2020 г.

Данная статья посвящена изучению патофизиологических основ депрессивного состояния, отражающих значимость третичного звена передачи сигнала в патогенезе депрессии. Представлены обобщенные литературные данные, рассматривающие особенности метаболизма триптофана, нарушение метаболизма серотонина и норадреналина, дисфункции серотонинергической, норадренергической и дофаминоергической нейротрансмиссии при депрессии. Проанализирована роль нейротрофинов в качестве первичных мессенджеров в регуляции функциональной активности клеток. Нарушение функции нейротрофинов приводит к сдвигу между процессами пролиферации и апоптозом в сторону последнего, что является причиной снижения нейрогенеза и развития нейродегенерации при патологических состояниях, в частности, депрессивном расстройстве.

Ключевые слова: окислительный стресс, депрессия, серотонин, нейротрофины, протеинтирозинкиназные рецепторы, нейрогенез, нейродегенерация

DOI: 10.31857/S0301179821010033

ВВЕДЕНИЕ

Симптоматика любого заболевания обусловлена характером изменений на уровне третичного звена передачи сигнала в клетке, связанного с влиянием первичных и вторичных мессенджеров. В первой части обзора была подробно освещена роль окислительного стресса (ОС), иммуновоспалительной и гормональной систем при депрессии, которые, выполняя функцию первичных и вторичных мессенджеров, вызывают нарушения третичного звена передачи сигнала в клетке [8]. Это, в свою очередь, приводит к специфическим для депрессии нарушениям метаболизма серотонина и норадреналина, дисфункции серотонинергической, норадренергической и дофаминоергической нейротрансмиссии. Параллельно нарушается сбалансированное в норме соотношение процессов пролиферации и апоптоза в клетке, сопряженное с нарушением процессов нейрогенеза и развитием нейродегенерации. Мы предполагаем, что в целом патогенез депрессивного расстройства следует рассматривать в свете нарушений механизма адаптации на уровне первичных, вторичных и третичных звеньев передачи информации. Вычленение из этого комплекса

отдельных его компонентов и рассмотрение их в качестве возможных причин депрессии фактически не полностью отражают патогенез данного заболевания. Целью второй части нашего обзора является попытка представить существующие на эту тему теории, связанные фактически только с нарушением третичного звена передачи сигнала в клетке в свете его тесной взаимосвязи с первичными и вторичными мессенджерами.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА БИОГЕННЫХ АМИНОВ (СЕРОТОНИН, НОРАДРЕНАЛИН) ПРИ ДЕПРЕССИВНОМ СОСТОЯНИИ

Основные гипотезы формирования депрессии базируются на роли биогенных аминов и нарушении их метаболизма [75]. Однако их значимость в патогенезе заболевания носит вторичный характер и их следует рассматривать в тесной связи с ОС и состоянием иммуно-воспалительной и гормональной систем.

При депрессии наблюдается дисфункция серотонинергической, норадренергической и дофаминоергической нейротрансмиссии [67, 102].

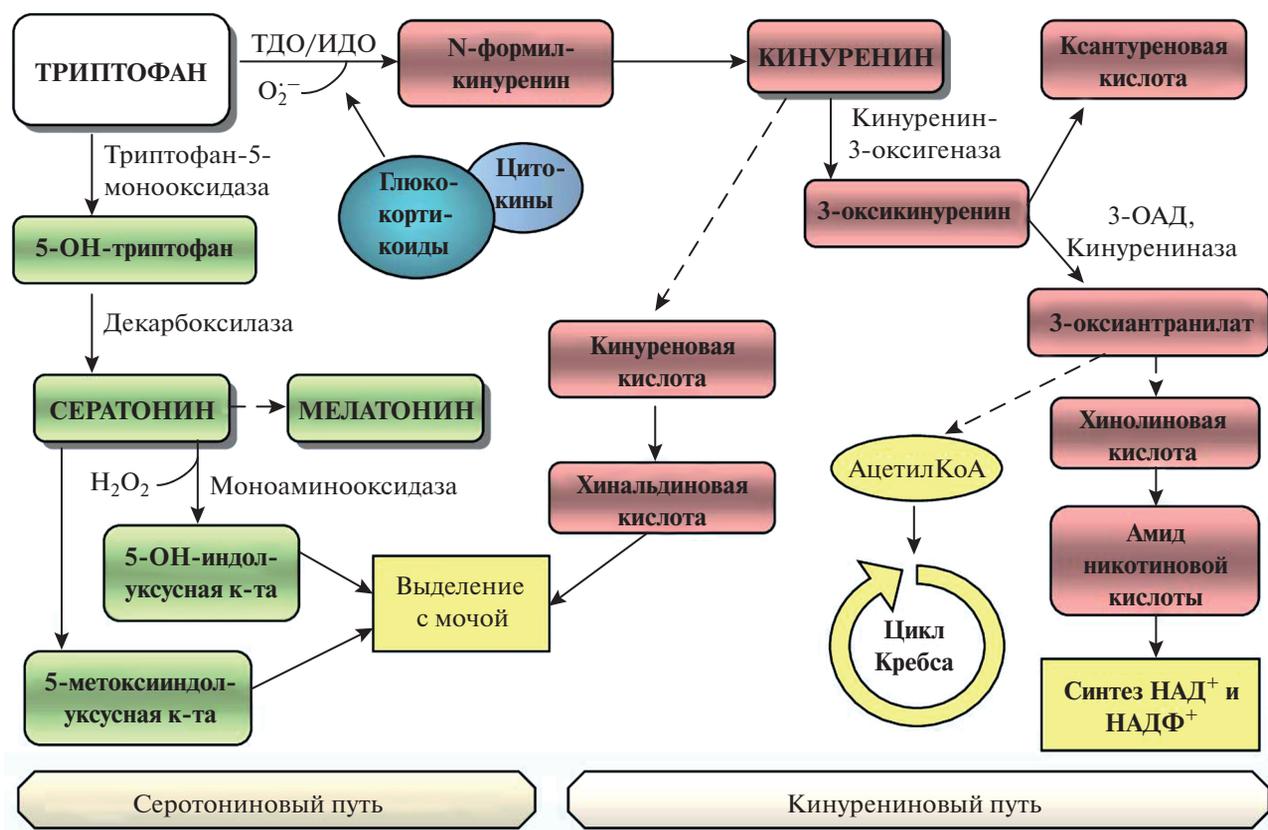


Рис. 1. Основные пути метаболизма триптофана.

Развитие депрессивных состояний сопряжено с подавлением моноаминоэргических медиаторных систем, в частности, серотонинэргических и катехоламинэргических, снижением уровня моноаминовых нейротрансмиттеров серотонина и норадреналина, нарушением структуры рецепторов [19, 81, 83, 93]. Многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о подавлении серотонинэргической трансмиссии при депрессивных состояниях. Это может быть связано с нарушением метаболизма аминокислоты триптофана, которая является источником серотонина.

Известно, что распад триптофана у млекопитающих в основном осуществляется двумя путями. Основной – кинурениновый путь начинается с разрыва индольного кольца триптофана и образованием N-формилкинуренина. Эта реакция катализируется триптофан-2,3-диоксигеназой (ТДО) или индоламино-2,3-диоксигеназой (ИДО), отличающихся только разной локализацией в тканях и обладающих высокой индуцибельностью [54]. ТДО относится к геминновым ферментам, с которыми связано участие супероксидного анион-радикала – начального звена генерации активных форм кислорода (АФК). Активность этого фермента регулируется

глюкокортикоидами, провоспалительными цитокинами на уровне синтеза специфической м-РНК, которая участвует в синтезе апофермента диоксигеназы.

Кинурениновый путь метаболизма триптофана в основном происходит в печени. В мозговой ткани в этот процесс включаются астроциты и микроглия, в которых распад кинуренина имеет свои особенности. Помимо кинуренина, синтезирующегося в мозге, наблюдается его активное поступление из печени, так как он легко проникает через гематоэнцефалический барьер [58, 60].

Другой путь метаболизма триптофана связан с синтезом ряда биологических соединений и, в частности, серотонина. На первой стадии наблюдается гидроксилирование триптофана с образованием 5-гидрокси-L-триптофана с участием биоптериновой монооксигеназы, содержащей атом Fe^{2+} . В качестве кофермента здесь выступает тетрагидробиоптерин. Следует отметить, что именно триптофан-5-монооксигеназа является лимитирующим звеном синтеза серотонина. Особенности метаболизма триптофана отражены на рис. 1.

Анализируя возможные причины снижения уровня серотонина при депрессивных состояни-

ях, можно выделить два направления. Во-первых, это снижение источника серотонина – триптофана, сдвиг его метаболизма в сторону синтеза кинуренина и интенсификация распада серотонина. Во-вторых, нарушение состояния рецепторного аппарата и переносчиков медиатора.

Триптофан в свободном состоянии и в составе белков подвергается активной атаке со стороны АФК, что приводит к снижению синтеза серотонина. Индольное кольцо триптофана является первичной мишенью для OH^{\bullet} , что сопровождается в дальнейшем его гидроксильрованием во 2-, 4-, 5-, 6-, и 7-ом положениях с последующим разрывом пятичленной структуры и образованием конечных продуктов нерадикальной природы [7, 21, 117].

В условиях ОС наблюдается активация ТДО, которая использует по ходу ферментативной реакции супероксидный анион-радикал в качестве косубстрата [72, 90]. Активация ТДО приводит к снижению уровня триптофана в плазме и, соответственно, снижению триптофана и серотонина в ткани мозга. Однако существует мнение, что снижение концентрации триптофана в плазме не следует рассматривать, как, своего рода, предрасположенность к развитию депрессии или появлению его определенных симптомов. Снижение уровня этой аминокислоты наблюдается и при других патологических состояниях [81].

При депрессии индукция ТДО приводит к снижению уровня триптофана в плазме и активации его катаболизма по кинурениновому пути, накоплению таких промежуточных продуктов, как кинуренин, хинолиновая, кинуреновая и ксантуреновая кислоты [90, 94].

Образующиеся продукты распада триптофана различным образом влияют на мозговую ткань. Так, кинуренин и хинолиновая кислота обладают анксиогенным и депрессогенным действием, нейротоксическим эффектом. Другие продукты метаболизма триптофана, такие как кинурениновая кислота, проявляют нейрозащитное действие [90].

Maes M. и соавторы считают, что развитие депрессивных симптомов больше связано с активацией ТДО и образованием промежуточных продуктов катаболизма триптофана, чем со снижением его уровня в плазме [94]. В экспериментальных исследованиях на животных при моделировании депрессии наблюдали экспрессию/повышение активности ТДО, концентрации кинуренина, гидроксикинуренина и хинолиновой кислоты в отдельных областях мозга (гиппокамп, гипоталамус, миндалина), с которыми связана регуляция настроения [41, 79]. Некоторые авторы отмечают связь между активацией ТДО или увеличением концентрации кинуренина, гидроксикинуренина и хинолиновой кислоты в сыворотке крови и степенью выраженности снижения настроения у депрес-

сивных больных [55, 87, 99, 106]. Следует отметить, что несмотря на то, что активация ТДО сопряжена, в основном, с проявлением антиоксидантной активности, образующиеся в дальнейшем продукты метаболизма триптофана могут обладать анти- и прооксидантными свойствами [90].

При патологических условиях, в основном, проявляется действие прооксидантов. Так, с 5-оксиантралиловой кислотой, 3-гидроксикинуренином, 3-гидроксиантралиловой и хинолиновой кислотой связывают генерацию свободнорадикальных продуктов, интенсификацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) и окислительное повреждение клеточных структур [94, 109, 134]. Некоторые продукты распада триптофана могут являться одной из причин нарушения энергетического метаболизма в митохондриях. В частности, кинуреновая кислота, 3-гидроксиантралиловая и/или 3-оксикинуренин снижают синтез АТФ и дыхательный контроль в митохондриях. А это, в свою очередь, приводит к повышению образования АФК [26, 128].

Метаболизм триптофана связан с фолиевой кислотой (витамин B_9), которая участвует в ферментативных реакциях в качестве кофермента в форме тетрагидрофолиевой кислоты (ТГФК, H_4 -ФК). При депрессивном состоянии наблюдается снижение уровня фолиевой кислоты, что отражается на активности биоптеринового монооксигеназы [13, 14, 52]. Известно, что фолиевая кислота состоит из трех структурных единиц: остатка птеридина, парааминобензойной и глутаминовой кислот. Снижение уровня фолиевой кислоты при депрессивном состоянии, возможно, связано с нарушением синтеза птеридина из гуанозинтрифосфата.

Восстановленная фолиевая кислота – тетрагидрофолат функционирует в качестве кофермента ферментов, катализирующих реакции переноса одноуглеродных фрагментов. Реакции переноса метильных групп являются необходимым элементом в образовании и метаболизме некоторых нейротрансмиттеров (адреналина, дофамина, норадреналина, серотонина) [107].

Таким образом, тетрагидрофолат выполняет роль своего рода регулятора синтеза нейротрансмиттеров. С другой стороны, снижение концентрации фолиата при депрессивных состояниях приводит к повышению уровня гомоцистеина, который в норме образуется в процессе метаболизма метионина в результате гидролиза промежуточного продукта S-аденозилгомоцистеина. Гомоцистеин оказывает токсическое действие на обмен аминокислот и, соответственно, на синтез биогенных аминов. Накопление гомоцистеина сопряжено с усугублением ОС при депрессивных состояниях. Имеется ряд исследований, указывающих на связь между увеличением содержания

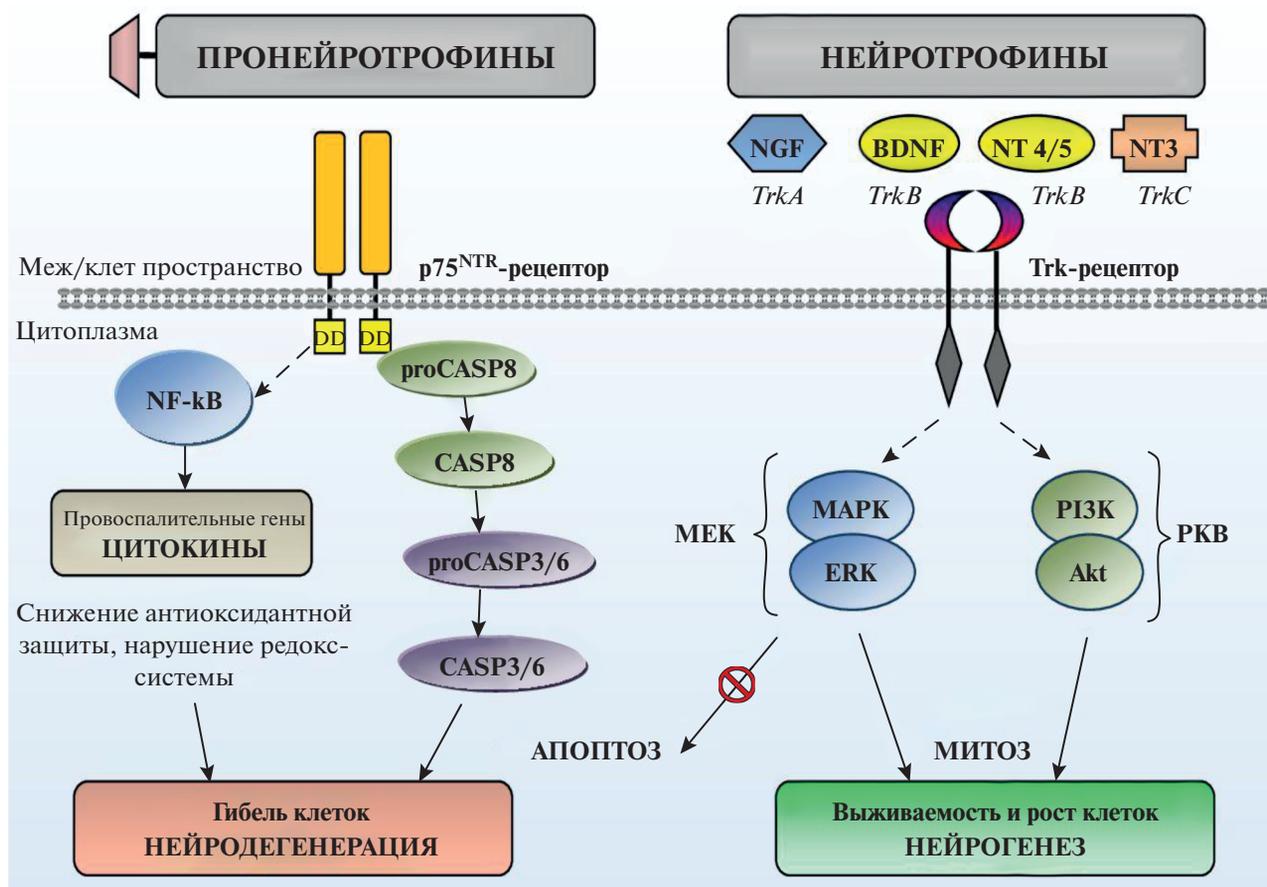


Рис. 2. Нейротрофины (пронейротрофины) в регуляции основных сигнальных путей в клетке.

гомоцистеина, нарушениями когнитивной функции и психическими расстройствами. Показано, что увеличение концентрации гомоцистеина в крови непосредственно коррелирует с когнитивными расстройствами у лиц пожилого возраста [16, 81, 108, 126].

В 2008 году Maes M. и соавторы выдвинули гипотезу о связи ОС и интенсивного провоспалительного цитокининового ответа при депрессивном состоянии. Провоспалительные цитокины вызывают индукцию ТДО/ИДО, что приводит к активации метаболизма триптофана и накоплению его метаболитов, включая кинуренин, 3-гидроксикинуренин, кинурениновую, ксантуреновую, пиколиновую, хинолиновую кислоты и др. [91, 94]. Эти продукты обладают разным биологическим действием. Так, кинурениновая кислота на физиологическом уровне проявляет антиоксидантные и нейропротекторные свойства. С другой стороны, 3-гидроксикинуренин и хинолиновая кислота оказывают нейротоксический и прооксидантный эффект [54, 59, 98]. Следует отметить, что этот путь триптофана связан с увеличением продукции АФК, оказывающих токсическое действие на ткань мозга при депрессии [97, 142].

Переход метаболизма триптофана при депрессии на кинурениновый путь вследствие активации ТДО приводит к снижению уровня серотонина [57]. У депрессивных больных, совершающих суицидные попытки, наблюдается снижение уровня продукта метаболизма 5-гидроксииндолуксусной кислоты на фоне дефицита серотонина [15]. Это послужило основанием для гипотезы, согласно которой торможение метаболического оборота серотонина в некоторых отделах мозга, в частности, в стволовых структурах и префронтальной коре, является одним из нейробиологических механизмов формирования суицидального поведения. На сегодняшний день серотониновая система наиболее изучена с этих позиций и дефицит серотонинергической медиации является важным механизмом суицидального поведения. У жертв суицида и у лиц с высоким риском суицида, вероятнее всего, имеет место локальное снижение серотониновой медиации, сопровождающееся нарушением функции соответствующих постсинаптических рецепторов.

С кинуренином и его метаболитами связывают развитие определенной симптоматики депрессивных состояний (меланхолические симптомы,

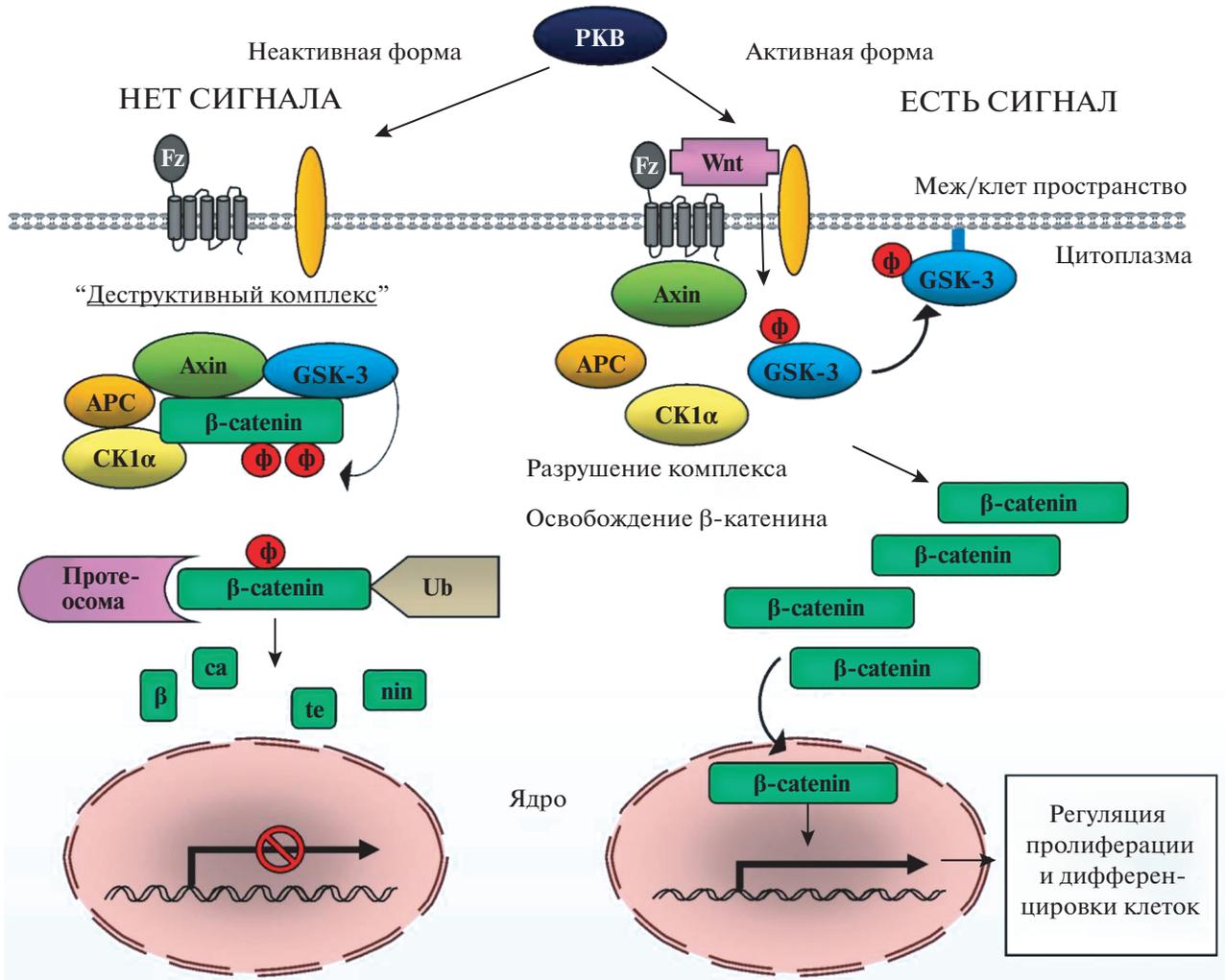


Рис. 3. Участие протеинкиназы в регуляции Wnt-сигнального канонического пути.

тревога и др.) [94, 95, 112]. Кинуреновая кислота, которую рассматривают в качестве эндогенного антагониста NMDA-рецепторов, предположительно снижает эксайтоксическое действие избытка глутамата на нейроны [125, 133]. Однако последующий распад кинуренина приводит к образованию 3-гидроксикинуренина, с которым связывают генерацию свободно-радикальных продуктов, а хинолиновую кислоту рассматривают в качестве агониста рецепторов глутамата. Имеются данные о роли повышения глутамат-рецепторной активности при депрессии. В первую очередь, с хинолиновой кислотой связано увеличение продукции АФК, нарушение функции митохондрий, агонистический эффект по отношению к NMDA-рецепторам. Это приводит к эксайтоксичности нейронов, ингибированию использования глутамата, деструкции постсинаптической системы, дегенерации и гибели нейронов, особенно в области гиппокампа, а также к снижению функ-

ционирования центральной холинергической системы [41, 136]. Все перечисленное дает основание рассматривать участие ТДО-опосредованного дисбаланса метаболизма кинуренинового пути в увеличении активности рецепторов глутамата при депрессии [110]. Подтверждением этого положения является снижение концентрации кинурениновой кислоты по сравнению с кинуренином у депрессивных больных [112].

Нарушения функционирования рецепторов серотонина вносят свой вклад в патофизиологию депрессии. Это обусловлено изменениями в 5-НТ (5-гидрокситриптофан, серотонин) опосредованной сигнальной системе на уровне вторичных мессенджеров, изменениями в транспорте серотонина (5-НТТ или SERT – serotonin transporters), 5-НТ2 или 5-НТ1A рецепторах [95, 120, 121]. Именно нарушение работы этих рецепторов наиболее часто ассоциировано с депрессивным состоянием. Повреждения 5-НТ рецепторов при

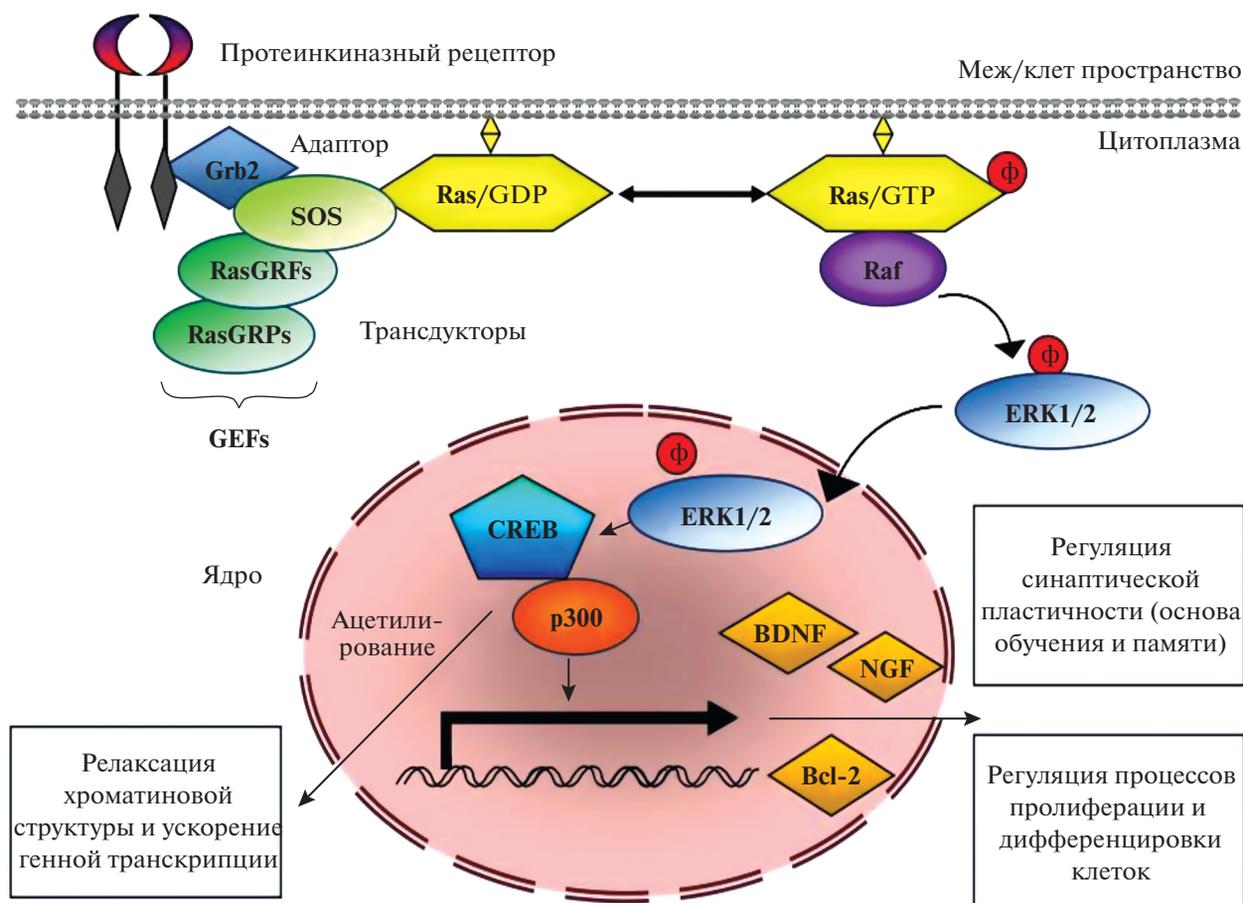


Рис. 4. Активация и участие системы ERK $\frac{1}{2}$ в регуляции функциональной активности клеток.

депрессии, возможно, связаны с окислительной деструкцией липидов и белков клеточных мембран.

Известно, что синтезированный серотонин накапливается в везикулах и выбрасывается в синаптическую щель при деполяризации 5-НТ-нейронов. Удаление медиаторов осуществляется за счет включения механизма обратного захвата с участием трансмембранного белка-транспортера SERT, который рассматривают как ключевой модулятор серотонинергической сигнализации в ЦНС [27, 62, 77]. SERT регулирует синаптическую активность 5-НТ в ЦНС, действие антидепрессантов в основном направлено на SERT [81]. Показано, что фактор некроза опухоли ($\text{ФНО-}\alpha$) и интерлейкин- β ($\text{IL-}\beta$) вызывают быструю каталитическую активацию SERT, зависящую от p38 MAPK активации. Провоспалительные цитокины повышают уровень SERT-мРНК и, соответственно, содержание белка [83, 144]. Цитокин-модулированный путь активации SERT является своего рода сигналом к снижению синаптического 5-НТ уровня. При процессах воспаления выявлен дисбаланс в экспрессии рецепторов: увеличение экспрессии

5-НТ 2A рецептора в среднем мозге и снижение 5-НТ 1A в коре мозга взрослых мышей [77]. Изменение SERT уровня и его активности может быть ассоциировано с областью поведенческих и психологических расстройств [111, 138]. Полиморфизм гена, кодирующего транспортер в условиях стресса может являться фактором риска в развитии депрессии [71]. Ингибирование SERT селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (SSRIs) приводит к повышению экстрацеллюлярного 5-НТ и увеличению сигнала через постсинаптические 5-НТ рецепторы, также как и через пресинаптические рецепторы [24, 62]. Обнаружено, что стимуляция SERT активности *in vitro* и *in vivo* и регуляция генной экспрессии в астроцитах зависит от p38 MAPK активации. Это свидетельствует о роли p38 MAPK пути в цитокин-опосредованной регуляции SERT [103, 144, 145].

Большой вклад в развитие депрессии вносят изменения со стороны катехоламинергической системы. Эти изменения могут быть обусловлены нарушением метаболизма катехоламинов, состоянием функциональной активности их белков-

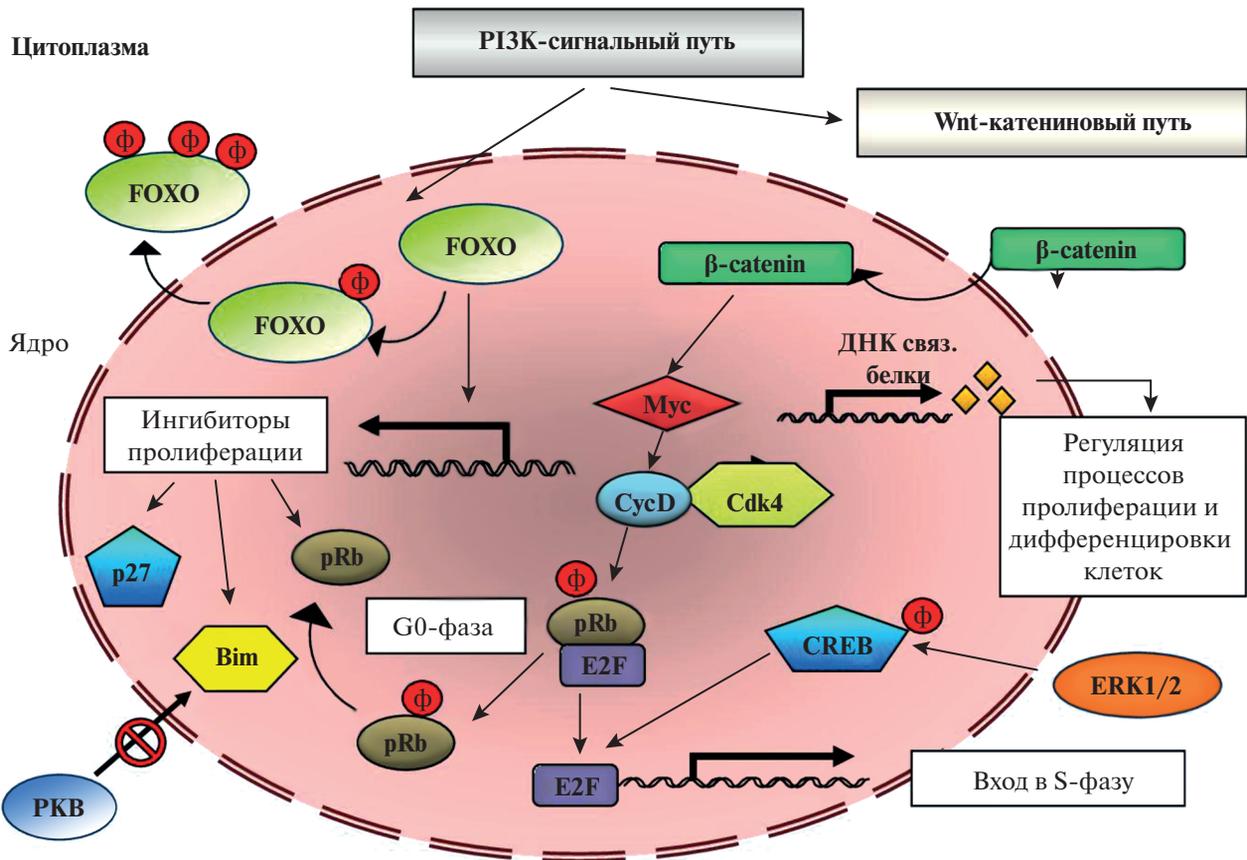


Рис. 5. Участие нейротрофинов в регуляции клеточного цикла.

переносчиков, а также состоянием рецепторной системы.

Так же, как и триптофан, фенилаланин и тирозин — предшественники норадреналина, относятся к ароматическим аминокислотам с развитой системой двойных связей и поэтому обладают высокой чувствительностью к окислению. Окисление тирозина приводит к генерации высокореактивного тирозильного радикала — перокси-тирозина, тирозин-нитросоединений. В условиях ОС наблюдается интенсивное образование 3,4-диоксифенилаланина (ДОФА), при котором молекула кислорода является главной детерминантой, участвующей в гидроксировании тирозиновых остатков. Известно, что ДОФА подвергается дальнейшему окислению с образованием хинона и других циклических соединений [12].

При депрессии наблюдается снижение интенсивности норадренергической передачи. Возможно, это обусловлено нарушением АТФ-зависимого депонирования норадреналина и других катехоламинов, вследствие чего они спонтанно выбрасываются в синаптическую щель. Разрушение биогенных аминов осуществляется за счет реакции окислительного дезаминирования с уча-

стием моноаминоксидаз, что приводит к их быстрой инактивации в синаптической щели, не давая возможности связаться со своим рецептором.

Существует моноаминоксидазная теория депрессии, согласно которой длительное снижение уровня серотонина и катехоламина связывают с повышением активности неспецифической моноаминоксидазы (МАО-А) в различных отделах мозга и МАО-Б в тромбоцитах [2, 20].

Известно, что МАО-А регулирует уровень 3-х главных моноаминов: серотонина, норадреналина и дофамина. Процесс окислительного дезаминирования аминов, катализируемого МАО, связан с образованием перекиси водорода. У больных большой формой депрессии, которые никогда не получали антидепрессанты или не принимали их в течение 5 мес., с помощью позитронной эмиссионной томографии было выявлено значительное повышение плотности МАО-А, что является показателем повышения активности фермента в различных отделах мозговой ткани и сопряжено со снижением концентрации моноаминов [106].

Таким образом, состояние хронического ОС уже на начальных стадиях заболевания может являться причиной окислительной деструкции как

самих нейротрансмиттеров, так и их метаболитов, и дополнительной генерации АФК, вследствие нарушения катаболизма триптофановых рецепторов.

В литературе также прослеживается связь между дисфункцией серотонинергической, норадренергической и дофаминоэргической нейротрансмиссии и иммунологическим статусом организма при депрессивном состоянии. Считают, что ТДО-опосредованный дисбаланс метаболизма кинуренина вносит свой вклад в цитокин-опосредованную депрессию, так как ТДО является высоко индуцибельным по отношению к провоспалительным цитокинам [19, 73, 81, 83, 92].

Провоспалительные цитокины, такие как интерферон- γ , влияют не только на активность триптофан-5-монооксигеназы, но и на уровень тетрагидробиоптерина (ТГБП), который вовлекается в биосинтез нейротрансмиттера серотонина и катехоламинов. В условиях ОС интерферон- γ в макрофагах вызывает генерацию АФК, которые, вследствие реакции окисления, могут снижать уровень ТГБП. При хроническом воспалении, сопровождающемся интенсивной генерацией АФК, также наблюдается окисление ТГБП, приводя к снижению биосинтеза серотонина и катехоламинов. Эти факторы могут иметь непосредственное отношение к изменению нейротрансмиссии у больных депрессией [44, 83, 100].

Некоторые исследователи считают, что развитие депрессии в большей степени связано не с нарушением метаболизма серотонина и катехоламинов, а с ОС и эксайтоксичностью – процессом, ведущим к повреждению и гибели нервных клеток [91].

Исходя из парадигмы истощения серотонина и норадреналина, изучение роли моноаминов у здоровых людей и больных, при отсутствии антидепрессантов, позволило ряду исследователей прийти к заключению, что с позиции одних только биогенных аминов нельзя объяснить ни механизма действия антиоксидантов, ни патофизиологии самой депрессии. Ключевое место в патогенезе заболевания занимает ОС и связанная с ним активация клеточно-опосредованной иммунной системы и развитие процесса воспаления, которые приводят к нарушению других метаболических звеньев, в частности, нарушению метаболизма триптофана и синтеза биогенных аминов, что сопровождается дальнейшим усугублением симптомов депрессии [73, 81, 92].

ПРОЦЕССЫ НЕЙРОГЕНЕЗА И НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ДЕПРЕССИВНОМ СОСТОЯНИИ

В настоящее время большое внимание уделяется роли нейротрофинов, с которыми связаны процессы

нейрогенеза [50, 53, 65]. Нейротрофины – это семейство низкомолекулярных, положительно заряженных белков, которые оказывают выраженное трофическое действие на основные процессы жизнедеятельности клеток нервной системы, начиная с дифференцировки и роста нейронов до синаптогенеза и синаптической пластичности [49]. Из головного мозга выделены и изучены следующие, близкие по своей химической структуре нейротрофины: фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), нейротрофины 3, 4/5 и 6 (NTs 3, 4/5, 6), глиальный нейротрофический фактор (GDNF). Действие последнего связано в основном с дофаминовыми нейронами. Однако GDNF является потенциальным промотором выживаемости нейронов ЦНС и периферической нервной системы. Он активно влияет на численность клеточной популяции чувствительных и вегетативных ганглиев, клеток Пуркинью, мозжечка, нейронов гиппокампа, в том числе норадренергических, серотонинергических и холинергических нейронов [22].

В многочисленных обзорных отечественных и зарубежных статьях детально освещены моменты, касающиеся структуры нейротрофинов, механизма их функционирования в нейронах [9, 48, 68, 86, 146].

Нейротрофины участвуют в регуляции функциональной активности клеток, выступая в качестве первичных мессенджеров. Сигнальные пути, активированные нейротрофинами, координируют различные клеточные процессы, включающие клеточную выживаемость, рост аксонов и дендритов, синаптогенез и апоптоз [86, 146]. В зрелом мозге основная функциональная роль в контроле нейрогенеза принадлежит BDNF. Нормальное нейрон-глиальное взаимодействие обеспечивается за счет интегральной роли BDNF, участвующего в процессе нейрогенеза. BDNF структурно связан с фактором роста нервов и, соответственно, вовлечен в поддержание жизнедеятельности, пластичности нейронов, их рост и гибель [49, 135]. Каждый из нейротрофинов связывается со своим высокоэффективным Trk рецептором, относящимся к семейству протеинтирозинкиназных рецепторов (Trk A, B, C): NGF – с TrkA, BDNF и NT4/5 – с TrkB, NT3 – с TrkC. NT3 также может взаимодействовать с TrkA и TrkB.

Рецептор p75^{NTR}, с которым могут взаимодействовать нейротрофины и пронеуротрофины, не обладает такой избирательной способностью [68, 131]. Он является членом суперсемейства ФНО- α (фактор некроза опухолей), которые работают как рецепторы гибели клеток, запуская процесс апоптоза в различных популяциях нервных клеток [28, 80, 101, 115]. Рецептор p75^{NTR} не обладает ферментативной активностью и состоит из 2-х

доменов: экстрацеллюлярного, с которым связываются пронеуротрофины (нейротрофины), и цитоплазматического домена, который рассматривают как домен смерти (death down – DD). DD, также как Ras-рецептор и ФНО- α , стимулирует апоптоз через активацию каспаз и участвует в активации фактора транскрипции NF- κ B (nuclear factor- κ B) [30, 64].

Протеинтирозинкиназные рецепторы являются классическими мембран-связанными рецепторами с ферментативной активностью. Они представлены целым семейством (около 20 субъединиц), обладающих общей базисной структурой и состоящих из 2х доменов [30]. Один домен располагается экстрацеллюлярно и участвует во взаимодействии с первичными мессенджерами. Второй домен располагается интрацеллюлярно и представляет протеинкиназу, которая непосредственно участвует в трансдукции сигнала. Передача сигнала от рецептора на сигнальную систему обычно сопровождается включением разнообразных трансдукторов и усилителей с последующей мобилизацией различных вторичных мессенджеров. Лигандсвязывание первичных мессенджеров индуцирует димеризацию и фосфорилирование тирозиновых остатков цитоплазматического домена Trk с участием АТФ, что приводит к активации тирозинкиназы. Активированная тирозинкиназа обеспечивает передачу сигнала за счет фосфорилирования ряда белков.

Сигнал от первичных мессенджеров передается на систему вторичных мессенджеров, к которым относятся, в частности, АФК. Вторичные мессенджеры через различные эффекторы (факторы транскрипции, ионные каналы, метаболические пути и др.) осуществляют контроль над функциональной активностью клеток. Именно с нейротрофинами связана активация многочисленных сигнальных трансдукционных каскадов, определяющих рост и выживаемость клеток, апоптоз [30, 64]. Показано, что одной из функций нейротрофинов является контроль синаптической пластичности гиппокампа [74, 85, 86].

Лиганд-рецепторное взаимодействие нейтрофинов с Trk-рецепторами приводит к включению двух основных сигнальных путей, которые идентифицированы как наиболее значимые в процессе выживаемости клеток и являются фактически общими для большинства факторов роста. К ним, в частности, относятся семейства эпидермальных и тромбоцитарных факторов роста, семейство фактора роста фибробластов и др.

Первый путь связан с сигнальным каскадом фосфатидилинозитол 3-киназы PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) – Akt (*v-akt murine thymoma viral oncogene homologue*), известный как протеинкиназа В (PKB). Другой путь предусматривает участие митогенактивированной протеинкиназы MAPK – MEK

(MAPK/ERK (extracellular signal-regulated kinase) kinase) сигнальный каскад [78, 141].

Действие PI3K сигнального каскада сопряжено с генерацией и метаболизмом фосфатидилинозитолов, регуляцией их активности. Вторичный липидный мессенджер PtdIns 3,4,5P₃ (phosphatidylinositol 3,4,5 trisphosphate) активирует фосфоинозитид-зависимую киназу (PDK1) с последующим фосфорилированием и активацией PKB [31, 43, 47, 63].

Активированная PKB участвует во многих сигнальных системах, включая гликогенсинтазу киназу-3 β (GSK-3 β) и проапоптотический фактор Bad. Механизм действия GSK-3 β связан с каноническим Wnt катениновым сигнальным путем. GSK-3 β является частью мульти-белкового “деструктивного комплекса” (неактивного), фосфорилируя β -катенин. В результате действия активированной PKB происходит фосфорилирование сериновых остатков GSK-3 β в области N-конца, что является причиной ингибирования GSK-3 β , разрушения комплекса и, как следствие, освобождение β -катенина, который начинает накапливаться в цитоплазме [40, 82, 114, 122]. Затем β -катенин перемещается в ядро, участвуя в качестве фактора транскрипции или активируя ряд других факторов транскрипции, контролируя, в частности, транскрипцию генов Wnt [34, 82, 118].

PI3K сигнальная система осуществляет регуляцию клеточного цикла за счет ингибирования транскрипционной активности семейства Fox head box O (FOXO1, FOXO3a, FOXO4). Кроме того, влияние PI3K на FOXO семейство приводит к модулированию апоптоза за счет изменения экспрессии проапоптотического фактора Bim. Удаление FOXO под действием PI3K из ядра приводит к снижению экспрессии Bim. Параллельно PKB инактивирует проапоптотический фактор Bad за счет фосфорилирования в области Ser-136 [36, 45, 46]. Таким образом, PI3K сигнальный каскад непосредственно влияет на выживаемость клеток, стимулируя клеточную пролиферацию и вызывая торможение процессов апоптоза.

Второй сигнальный путь связан с экстрацеллюлярной сигнал-регулирующей киназой ERK1/2 (extracellular-signal-regulated kinases). ERK путь является одним из главных в сигнал-регулируемом MAPK каскаде, выполняя множество важных сигнальных функций, в частности, контроль за клеточной пролиферацией и синаптической пластичностью, участие в процессах обучения и памяти.

Классическая рецепторно-опосредованная активация ERK1/2 сигнального пути происходит через цитоплазматические белки-адапторы (adaptor protein – Shc) и низкомолекулярные G-белки (Ras) мембран, которые активируют MAPK ки-

назу киназ – Raf-1. Активность ERK1/2 связана с функционированием Ras (ГТФазы) – трансдуктора тирозинкиназных рецепторов. Активированная форма Ras затем взаимодействует с протеинкиназой Raf, которая инициирует фосфорилирование каскада ERK пути и его активацию [30, 31, 39]. Активированная фосфо-ERK1/2 покидает плазматическую мембрану и диффундирует из цитоплазмы в ядро, где она фосфорилирует и активирует ряд факторов транскрипции [31, 81].

ERK1/2 стимулирует активность или экспрессию антиапоптотических белков, включая BCL2 и фактор транскрипции CREB (cyclic AMP responsive element binding protein). ERK1/2 фосфорилирует CREB в области Ser-133. Фосфорилированный CREB связывается с транскрипционным ко-фактором p300, который является гистон-ацетилазой, ацетилирующей гистоны. Вследствие ацетилирования гистонов наблюдается релаксация хроматина в области промоторов, доступность ключевых элементов транскрипционного комплекса промотору, обеспечение стабилизации взаимодействий других факторов транскрипции с транскрипционным комплексом [33, 56, 69, 132].

Таким образом, в результате фосфорилирования CREB выступает в роли одного из ключевых регуляторов стимул-зависимой экспрессии генов. CREB фактически участвует в активации нейрональной геновой транскрипции, в частности, в экспрессии BDNF. С CREB связывают процессы обучения и памяти [1, 11, 66, 123].

Таким образом, действие нейротрофинов, как регуляторов нейрогенеза, можно рассматривать как с позиций их влияния на процессы пролиферации и, соответственно, на систему контроля регуляции клеточного цикла, так и с позиции поддержания соответствующего соотношения проапоптотических и антиапоптотических факторов. Для процесса нейрогенеза значимым является не только процесс пролиферации, но и степень отбора образующихся пронеуронов, за счет апоптоза. Сигнальные пути нейротрофинов, сигнальная система клеточного цикла и апоптоз связаны между собой, участвуя в регуляции пролиферации клеток и их дальнейшем созревании [3, 4].

PI3K сигнальная система осуществляет регуляцию клеточной пролиферации разными путями, способствуя стабильности цикла D и экспрессии циклин D мРНК. Действие PI3K сигнальной системы может осуществляться через канонический Wnt-катениновый путь. Освобожденный β -катенин перемещается из цитоплазмы в ядро, где активирует фактор транскрипции Muc, увеличивает транскрипцию циклина D, с которым связан запуск всего клеточного цикла. Кроме того, Muc увеличивает экспрессию инги-

битор-ДНК-связывающих белков, которые играют ключевую роль в активации пролиферации клеток [33].

Известно, что прохождение клеток через G1 фазу контролируется функциональным состоянием ретинобластомного белка (retinoblastoma protein – pRb), зависящим от степени его фосфорилирования. В фазе G0 pRb белок находится в связанном состоянии с членами семейства фактора транскрипции E2F и тем самым предотвращает E2F-зависимую транскрипцию [10, 42, 116, 140]. PI3K сигнальная система ответственна за ингибирование транскрипционной активности семейства FOXO, которое играет важную роль в регуляции клеточного цикла, участвуя в экспрессии ряда ингибиторов пролиферации, таких как ретинобластомный белок (Rb) и белок p27 – ингибитор циклин-зависимых киназ [32, 116]. Фактически действие PI3K обусловлено снятием состояния супрессии клеточного цикла G0, которая поддерживается за счет различных механизмов, в том числе, FOXO.

MAPкиназная сигнальная система также играет одну из ключевых ролей в клеточной пролиферации. Одной из главных мишеней перемещенной в ядро MAPK1/2 является транскрипционный фактор CREB. В частности, CREB участвует в регуляции активности E2F, влияя, тем самым, на переход клеток из фазы G1 в фазу S [56].

Описанные нами сигнальные каскады, участвующие в поддержании динамического равновесия между процессами пролиферации клеток и апоптозом, носят общий характер для всех ростовых факторов. Специфика их действия определяется функциональными особенностями тканей, зависящих от характера метаболических процессов, скоординированного и взаимосвязанного действия окислительно-восстановительной, иммунновоспалительной и эндокринной систем, осуществляющих регуляцию сигнальных каскадов клетки.

При депрессивном состоянии мы сталкиваемся с нейродегенеративными процессами, обусловленными преобладанием апоптоза и снижением пролиферации. Это может быть связано с состоянием самих рецепторов: их структурной дезорганизацией, вызванной ОС; нарушением лиганд-рецепторного взаимодействия в связи с изменениями синтеза и созревания нейротрофинов, что приводит к нарушению передачи сигналов на ключевые звенья третичного звена и на сами сигнальные системы клеток.

В физиологических условиях процесс регуляции амплитуды и кинетики сигнальной трансдукции, в частности, тирозинкиназных рецепторов связан со своевременным устранением активного лиганд-рецепторного комплекса с клеточной поверхности с последующей его деградацией. Это

обеспечивается за счет включения рецепторной “down-regulation”. Это медленный процесс, направленный на устранение рецептора с поверхности клеток за счет эндоцитоза. В дальнейшем эндоцитозная везикула может подвергаться либо лизосомальной деградации, что приводит к протеолизу рецептора, либо за счет процесса деубиквитинизации, когда рецептор возвращается к плазматической мембране и снова участвует в клеточной сигнализации. В регуляции “down-regulation” тирозинкиназных рецепторов участвует адапторный белок Cdl, который связывается с активным рецептором и инициирует его деградацию через убиквитинизацию [30].

В условиях ОС АФК могут в качестве сигнальной молекулы действовать непосредственно через рецепторы, обладающие тирозинкиназной активностью. Показано, что инкубация клеток с H_2O_2 приводит к быстрому фосфорилированию рецептора за счет активации тирозинкиназы без взаимодействия с факторами роста, что сопровождается включением сигнальных каскадов с участием, в частности, PKB и MAPкиназной системы. Это может приводить к нарушению передачи сигнала, развитию нейродегенерации и снижению нейрогенеза [51, 61].

При депрессии нарушается метаболизм самих лигандов-нейротрофинов, а именно их синтез, а также экспрессия самих рецепторов. В настоящее время снижение нейрогенеза при депрессии объясняют снижением уровня нейтрофинов и, в первую очередь, BDNF, что приводит к нарушению функции нейронов, уменьшению объема определенных клеточных структур, в частности, нарушению структуры дендритного дерева, уменьшению его длины и ветвления [2, 23, 96].

При депрессивных состояниях было зарегистрировано снижение уровня не только BDNF, но и рецептора TrkB в крови больных и в гиппокампе умерших больных [25, 70, 129]. Показано, что выраженная экспрессия BDNF в симпатических нейронах увеличивает плотность преганглионарных синапсов, а истощение BDNF сопряжено со снижением синаптической плотности и количества преганглиозных синаптических аксонов [37].

В ряде клинических исследований прослеживается ассоциативная связь между депрессивными нарушениями и снижением BDNF в сыворотке крови депрессивных больных. Проведение антидепрессантной терапии приводит к повышению BDNF. Анализ постсмертных тканей гиппокампа человека показал, что экспрессия BDNF была снижена у депрессивных суицидных пациентов и повышена у получавших антидепрессантную терапию. Наблюдается снижение сывороточного BDNF у больных не только при остром депрес-

сивном состоянии, но и при предрасположенной чувствительности к депрессии [53, 129, 137].

У больных с резистентной формой депрессии отмечается снижение объема серого вещества, особенно гиппокампа, которое коррелирует со снижением экспрессии BDNF. При эффективном антидепрессантном лечении изменение объема нервной ткани было менее выражено и параллельно отмечалось повышение BDNF [119, 130, 143].

Диагностическую значимость имеют не только абсолютные величины BDNF, но и соотношение между нейротрофинами и пронеуротрофинами, зависящее от интенсивности их созревания при участии экстрацеллюлярной плазминпротеазной системы [38, 86]. Поддержание жизнеспособности нейронов зависит от сохранения оптимальной концентрации нейротрофинов и их соотношения с пронеуротрофинами. Повышение уровня пронеуротрофинов и образование лигандных комплексов пронеуротрофин-p75^{NTR} сопровождаются гибелью нейронов. Следует отметить, что интенсивность гибели нейронов зависит не только от активности экстрацеллюлярной плазминпротеазной системы, но и от степени ингибирования или экспрессии сортина, который является частью рецептора p75^{NTR} и специфически связывает продомон NGF [86, 115].

Таким образом, протеолитический процесс расщепления пронеуротрофинов при образовании нативных нейротрофинов играет важную регулируемую роль в проявлении их биологической активности.

В последнее время появились исследования, в которых обращается внимание на полиморфизм BDNF при психических расстройствах. Полиморфизм гена BDNF и гена его высоко-аффинного рецептора TrkB2 обусловлен генетическими факторами в патофизиологии депрессивных расстройств. С полиморфизмом генов BDNF и TrkB2 рецептора связан риск развития устойчивости к антидепрессивной терапии. Однако вопросы полиморфизма и мутации гена при депрессии и связанные с ними селективная потеря определенных популяций нейронов и развитие устойчивости к антидепрессивной терапии у ряда больных, по мнению авторов, требуют дальнейшего изучения [49].

Прослеживается связь между депрессией, экспрессией BDNF и серотонинэргической системой мозга [18, 49]. Экстрацеллюлярный серотонин может влиять на экспрессию BDNF, который, в свою очередь, регулирует уровень серотонина, влияя на активность транспортера [124]. Наличие обратной связи между серотонином и BDNF обеспечивает поддержание между ними определенного баланса, необходимого для сохранения нейрональной активности гиппокампа и других отделов мозга [62].

BDNF и серотонин способны регулировать синаптическую пластичность, нейрогенез и жизнеспособность нейронов головного мозга у взрослых [18]. Связь между BDNF и серотониновой системой мозга показана как в опытах *in vivo*, так и *in vitro*. На культурах клеток крысиных эмбрионов при введении BDNF было выявлено увеличение количества 5HT нейронов и рост аксонов. Параллельно отмечалось увеличение мРНК генов, которые кодируют рецепторы 5HT_{1A} и 5HT_{1B} и SERT [124]. Показано, что снижение уровня серотонина за счет торможения его синтеза и разрушения серотонергических рецепторов сопряжено со снижением процессов нейрогенеза [35]. У определенной линии мышей, предрасположенных к депрессивноподобному поведению, наблюдаются изменения со стороны серотонинергической системы мозга. Однократное введение BDNF приводило к повышению экспрессии гена триптофангидроксилазы – ключевого фермента синтеза серотонина и генов рецепторов 5HT_{1A} и 5HT_{1B} [18, 35, 113]. Более того, у линии мышей, обладающих агрессивностью, выявлены нарушения в серотонинергической системе, проявляющиеся в снижении метаболизма серотонина и нарушении плотности рецепторов. Параллельно у этих животных повышался уровень BDNF в гиппокампе, стриатуме и коре головного мозга [127, 139].

В опытах на взрослых животных показано, что разные нейротрофины оказывают различное влияние на рост и жизнедеятельность серотониновых нейронов. Наиболее выраженное влияние наблюдается со стороны BDNF, в меньшей степени – нейротрофина-3 и отсутствует у фактора роста нервов [104]. Таким образом, между нейротрофическими факторами и серотонинергической системой существует тесная связь, которая носит сложный функциональный характер в разных структурах мозга, зависит от влияния внешней и внутренней среды организма, генетической предрасположенности отдельных их компонентов [105].

В формировании нейробиологических механизмов при депрессивном состоянии вовлечена иммунная система и, в первую очередь, врожденный иммунитет, который не только влияет на метаболизм серотонина, мелатонина и норадреналина, но и на уровень нейротрофинов мозга. А это приводит к уменьшению объема гиппокампа, снижению его регуляторной роли в гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системе и развитию депрессии [19, 29].

Maes M. в 2009 г. была сформулирована гипотеза патогенеза депрессии, основанная на связи процессов воспаления и нейродегенерации при депрессии. Авторы считают, что нейродегенерация и снижение нейрогенеза, наблюдаемого при

депрессии, вызываются воспалением, их клеточно-опосредованной активацией [100]. Стресс-индуцированное депрессивно-подобное поведение сопровождалось повышением уровня интерлейкин-1 β (IL-1 β), ФНО- α , интерлейкин-6 (IL-6), NF- κ B, активацией циклооксигеназы-2 (COX), перекисным окислением липидов (ПОЛ), снижением уровня BDNF и антиапоптотических факторов – Bcl-2 и BAG1, что приводит к нейродегенерации и снижению нейрогенеза, стимуляции апоптоза. Имеются доказательства, что IL-1 β тормозит экспрессию BDNF в гиппокампе [6, 29, 88]. Введение антидепрессантов приводит к снижению индукторов воспалительной реакции, стимуляции нейрональной дифференцировки, синаптической пластичности, аксональному росту и регенерации через экспрессию нейротрофинов, ослаблению апоптоза через активацию антиапоптотических факторов [49, 76, 100].

Ряд исследователей связывают уменьшение количества BDNF и нарушение функции нейронов с ингибирующим действием глюкокортикоидов [2, 6, 17]. Существует мнение, что клеточно-опосредованная иммунная активация и воспаление, и связанная с ними нейродегенерация при депрессии, опосредована увеличением глюкокортикоидов, способствующих продукции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и IL-6 [89].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При депрессивном состоянии нарушение функционирования рецепторного аппарата нейрона и деятельности нейротрансмитеров влияют на сигнальные системы, с которыми связано состояние отдельных компонентов клеточного цикла, регуляция активности ключевых ферментов синтеза соответствующих нейромедиаторов (биогенных аминов), экспрессия нейротрофинов. Все эти процессы развиваются на фоне окислительного стресса, нарушения в иммунновоспалительной и гормональной системах, приводящих к срыву адаптационной системы на уровне первичных и вторичных мессенджеров и третичного звена передачи сигнала в клетке.

Именно эти системы являются теми пусковыми факторами, которые на уровне основных сигнальных систем провоцируют перестройку метаболических процессов в сторону нейродегенерации. Все это свидетельствует о том, что депрессивное состояние следует рассматривать как полипатогенетическое, поскольку причиной развития депрессии может быть и нарушение метаболизма биогенных аминов, отдельных аминокислот, нейротрофинов, вызванного либо провоспалительными цитокинами, либо активными формами кислорода, либо гормонами. А это, в свою очередь, отражается на жизнедеятельности клеток,

связанной с нарушением функционирования нейронов, апоптозом и развитием нейропластичной ригидности: атрофии и потери нейронов, нарушение синаптогенеза [5].

Возможно, развитие депрессии, ее латентное проявление на ранних стадиях опосредовано особенностями внутриутробного созревания плода, генетической предрасположенностью к возникновению болезни. Этому также способствуют стрессорные воздействия, неблагоприятные внешние и внутренние условия существования организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бородинова А.А., Зюзина А.Б., Балабан П.М.* Роль атипичных протеинкиназ в поддержании долговременной памяти и синаптической пластичности // *Биохимия*. 2017. № 2. С. 372.
2. *Брусов О.С., Фактор М.И., Катасонов Ф.Б.* Структурные и функциональные изменения в головном мозге при эмоциональных расстройствах: основы нейроциркуляторной и нейротрофической гипотезы депрессии // *Журн. неврологии и психиатрии*. 2012. Т. 7. С. 83.
3. *Гомазков О.А.* Нейрогенез как адаптивная функция мозга. Москва: Икар, 2013.
4. *Гомазков О.А.* Нейрогенез как организующая функция взрослого мозга. Достаточно ли доказательств? // *Успехи совр. биол.* 2016. Т. 136. № 3. С. 227.
5. *Гомазков О.А.* Сигнальные молекулы как регуляторы нейрогенеза взрослого мозга // *Нейрохимия*. 2013. Т. 30. С. 1.
6. *Григорьян Г.А., Дыгало Н.Н., Гехт А.Б. и др.* Молекулярно-клеточные механизмы депрессии. Роль глюкокортикоидов, цитокинов, нейротрансмиттеров и трофических факторов в генезе депрессивных расстройств // *Успехи физиологических наук*. 2014. Т. 45. № 2. С. 3.
7. *Дубинина Е.Е.* Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Санкт-Петербург: Медицинская пресса, 2006.
8. *Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э.* Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть I // *Успехи физиологических наук*. 2018. № 1. С. 28.
9. *Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э. и др.* Процессы нейрогенеза и нейродегенерации при депрессивных расстройствах // *Психическое здоровье*. 2016. Т. 122. № 7. С. 29.
10. *Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Незнанов Н.Г. и др.* Окислительный стресс и его влияние на функциональную активность клеток при болезни Альцгеймера // *Биомедицинская химия*. 2015. № 1. С. 57.
11. *Дубынина Е.В., Долотов О.В.* Транскрипционный фактор CREB и процессы формирования памяти // *Нейрохимия*. 2009. Т. 26. № 3. С. 181.
12. *Ещенко Н.Д.* Биохимия психических и нервных болезней. Санкт-Петербург: СПб ГУ, 2004.
13. *Жильева Т.В., Касимова Л.Н.* Нарушения одноуглеродного метаболизма. В кн. *Депрессия и риск развития соматических заболеваний* / Под ред. Н.Г. Незнанова, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитова. Москва: Спец. изд. мед. кн., 2018.
14. *Жильева Т.В., Ларионова В.И., Мазо Г.Э.* Птерины как потенциальные средства преодоления терапевтической резистентности при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств*. 2018. №1. С. 2.
15. *Каплан Г., Сэдок Б.* Клиническая психиатрия. Москва: Гэотар медицина, 1998.
16. *Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э.* Клинический случай гипергомостеинемии и рекуррентного депрессивного расстройства // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2018. № 2. С. 53.
17. *Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э.* Функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при депрессии: актуальное состояние проблемы // *Психическое здоровье*. 2017. № 8. С. 27.
18. *Попова Н.К., Ильчибаева Т.В., Науменко В.С.* Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга // *Биохимия*. 2017. Т. 82. № 3. С. 449.
19. *Тиганов А.С., Копейко Г.И., Брусов О.С., Клюшник Т.П.* Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии // *Журн. неврологии и психиатрии*. 2012. Т. 11. С. 65.
20. *Узбеков М.Г., Мисионжник Э.Ю.* Неспецифический синдром эндогенной интоксикации как интегральный компонент патогенеза психических расстройств. *Российский психиатрический журнал* // 2000. Т. 4. С. 56.
21. *Albani J.R.* Motions of tryptophan residues in asialylated human alpha 1-acid glycoprotein // *Biochim. Biophys. Acta*. 1996. V. 1291. № 3. P. 215.
22. *Allen S.J., Watson J.J., Shoemark D.K. et al.* GDNF, NGF and BDNF as therapeutic options for neurodegeneration // *Pharmacol. Ther.* 2013. V. 138. № 2. P. 155.
23. *Angelucci F., Brene S., Mathe A.A.* BDNF in schizophrenia depression and corresponding animal models // *Mol. Psychiatry*. 2005. V. 10. № 4. P. 345.
24. *Artigas F.* Serotonin receptors involved in antidepressant effects // *Pharmacol. Ther.* 2013. V. 137. P. 119.
25. *Autry A.E., Monteggia L.M.* Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders // *Pharmacol. Res.* 2012. V. 64. P. 238.
26. *Baran H., Staniek K., Kepplinger B. et al.* Kynurenines and the respiratory parameters on rat heart mitochondria // *Life Sci*. 2003. V. 72. № 10. P. 1103
27. *Barnes N.M., Sharp T.A.* A review of central 5-HT receptors and their junction // *Neuropsychopharmacology*. 1999. V. 38. P. 1083.
28. *Barrett G.L.* The p75 neurotrophin receptor and neuronal apoptosis // *Prog. Neurobiol.* 2000. V. 61. P. 205.
29. *Barrientos R., Sprunger D.V., Campeau S. et al.* Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation induced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist // *Neuroscience*. 2003. V. 121. P. 847.

30. *Berridge M.J.* Cell Signaling Biology // 2012. Introduction. Modul 1. <https://doi.org/10.1042/csb0001001>
31. *Berridge M.J.* Cell Signaling Biology // 2012. Cell signalling pathway. Modul 2. <https://doi.org/10.1042/csb0001002>
32. *Berridge M.J.* Cell Signaling Biology // 2012. Modul 4. Sensors and Effectors.; <https://doi.org/10.1042/csb0001001>
33. *Berridge M.J.* Cell Signaling Biology // 2012. Modul 9. Cell Cycle and Proliferation. <https://doi.org/10.1042/csb0001009>
34. *Beurel E., Grieco S.F., Jope R.S.* Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): regulation, actions, and diseases // *Pharmacol. Ther.* 2015. V. 148. P. 114.
35. *Brezun J.M., Daszuta A.* Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats // *Neuroscience.* 1999. V. 89. P. 999.
36. *Brunet A., Bonni A., Zigmond M.J. et al.* Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor // *Cell.* 1999. V. 96. № 6. P. 857.
37. *Causing C.G., Gloster A., Aloyz R. et al.* Synaptic innervation density is regulated by neuron-derived BDNF // *Neuron.* 1997. V. 18. № 2. P. 257.
38. *Chao M.V., Botwell M.* Neurotrophins: to cleave or not to cleave // *Neuron.* 2002. V. 33. P. 9.
39. *Chu C.T., Levinthal D.J., Kulich S.M. et al.* Oxidative neuronal injury. The dark side of ERK1/2 // *Eur. J. Biochem.* 2004. V. 271. № 11. P. 2060.
40. *Cole A., Frame S., Cohen P.* Further evidence that the tyrosine phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 (GSK3) in mammalian cells is an autophosphorylation event // *Biochem J.* 2004. V. 377. № 1. P. 249.
41. *Connor T.G., Star N.O., Sullivan J.B., Harkin A.* Introduction of indolamin 2,3-dioxygenase and kynurenine 3-monooxygenase in rat brain following a systemic inflammatory challenge: a role for IFN-gamma? // *Neurosci. Lett.* 2008. 441. V. 1. P. 29.
42. *Currais A., Hortobagyi T., Soriano S.* The neuronal cell cycle as a mechanism of pathogenesis in Alzheimer's disease // *Aging.* 2009. V. 1. № 4. 363.
43. *Czech M.P.* PIP2 and PIP3 Complex Roles at the Cell Surface // *Cell.* 2000. V. 100. P. 603.
44. *Dantzer R., o'Connor J.C., Lawson M.A., Kelley K.W.* Inflammation-associated depression: From serotonin to kynurenine // *Psychoneuroendocrinology.* 2011. V. 36. P. 426.
45. *Datta S.R.* Akt phosphorylation of BAD couples survival to cell-machinery // *Cell.* 1997. V. 91. P. 231.
46. *Del Peso L., Gonzalez-Garcia M., Page C. et al.* Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase // *Science.* 1997. V. 278. P. 687.
47. *Di Paolo G., De Camilli P.* Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. Review Article // *Nature.* 2006. V. 443. P. 651.
48. *Duman R.S.* Role of neurotrophic factors in the etiology and treatment of mood disorders // *Neuromolecular Medicine.* 2004. V. 5 P. 11.
49. *Duman R.S., Monteggia L.M.* A neurotrophic model for stress related mood disorders // *Biol. Psychiatry.* 2006. V. 59. P. 1116.
50. *Dunham S., Deakin J.F., Miyajima F. et al.* Expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor and its receptors in Stanley consortium brains // *J. Psychiatric Research.* 2009. V. 43. P. 1175.
51. *Esposito F., Chirico G., Montesano Gesualdi N. et al.* Protein kinase B activation by reactive oxygen species is independent of tyrosine kinase receptor phosphorylation and requires Src activity // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. № 23. P. 20828.
52. *Fava M., Mischoulon D.* Folate in depression: efficacy, safety, differences in formulations, and clinical issues // *J. Clin. Psychiatry.* 2009. V. 70. № 5. P. 12.
53. *Fernandes B.S., Gama C.S., Cereser K.M. et al.* Brain-derived neurotrophic factor as a state-marker of mood episodes in bipolar disorders: a systematic review and meta-regression analysis // *J. Psychiatric Research.* 2011. V. 45. P. 995.
54. *Filho A.J.M., Lima C.N.C., Vasconcelos S.N.N. et al.* IDO chronic immune activation and tryptophan metabolic pathway: A potential pathophysiological link between depression and obesity // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2018. V. 80. P. 234.
55. *Gabbay V., Klein R.G., Katz Y. et al.* The possible role of the kynurenine pathway in adolescent depression with melancholic features // *J. Child. Psychol. Psychiatry.* 2010. V. 51. № 8. P. 935.
56. *Goodman R.H., Smolik S.* CBP/p300 in cell growth, transformation, and development // *Genes Dev.* 2000. V. 14. № 13. P. 1553.
57. *Graeff R.G., Guimaraes P.S., De Andrade T.G., Deakin J.F.* Role of SHT in stress, anxiety and depression // *Pharm. Biochem. Behav.* 1998. V. 54. P. 129.
58. *Grant R.S., Naif Y., Espinola M. et al.* IDO after INF-gamma activated astroglia: a role in improvin cell viability during oxidative stress // *Redox Rep.* 2000. V. 5. P. 101.
59. *Guillemin G.J., Kerr S.J., Smythe G.A. et al.* Kynurenine pathway metabolism in human astrocytes: a paradox for neuronal protection // *Neurochem.* 2001. V. 78. № 4. P. 842.
60. *Guillemin G.J., Smythe G., Tokikawa O. et al.* Expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase and production of quinolinic acid by human microglia, astrocytes, and neurons // *Glia.* 2005. V. 49. P. 15.
61. *Guyton K.Z., Liu Y., Gorospe M. et al.* Activation of mitogen-activated protein kinase by H₂O₂. Role in cell survival following oxidant injury // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. № 8. P. 4138.
62. *Haase J., Brown E.* Integrating the monoamine, neurotrophin and cytokine hypothesis of depression – A central role for the serotonin transporter? // *Pharmacology and Therapeutics.* 2015. V. 147. P. 1.

63. *Hawkins P.T., Anderson K.E., Davidson K., Stephens L.R.* Signalling through Class I PI3Ks in mammalian cells // *Biochem. Soc. Trans.* 2006. V. 34. P. 647.
64. *Heldin C.H.* Protein tyrosine kinase receptor signaling overview / Ed. Bradshaw R.A., Dennis E.A. San Diego: Academic Press, 2003. P. 391.
65. *Henn F., Vollmayer B., Sartorius A.* Mechanism of depression: the role of neurogenesis // *Drug Discov. Today Dis. Mech.* 2004. V. 1. P. 407.
66. *Herold S., Jagasia R., Merz K. et al.* CREB signalling regulates early survival, neuronal gene expression and morphological development in adult subventricular zone neurogenesis // *Mol. Cell Neurosci.* 2011. V. 46. № 1. P. 79.
67. *Hindmarch I.* Beyond the monoamine hypothesis: mechanisms, molecules and methods // *Eur. Psychiatry.* 2002. V. 17. № 3. P. 294.
68. *Huang E.J., Peichardt L.F.* Neurotrophins: roles in neuronal development and function // *Ann. Rev. Neurosci.* 2001. V. 24. P. 677.
69. *Ianari A., Gallo R., Palma M. et al.* Specific role for p300/CREB-binding protein-associated factor activity in E2F1 stabilization in response to DNA damage // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 29. P. 30830.
70. *Karege F., Vaudan G., Schwald M. et al.* Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2005. V. 136. P. 29.
71. *Karg K., Burmeister M., Shedden K. et al.* The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress and depression meta-analysis revisited: Evidence of genetic moderation // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2011. V. 68. P. 444.
72. *Kobayashi K., Hayashi K., Sono M.* Effects of tryptophan and pH on the kinetics of superoxide radical binding to indoleamine 2,3-dioxygenase studied by pulse radiolysis // *J. Biol. Chem.* 1989. V. 264. № 26. P. 15280.
73. *Kobrosly R., van Wijngaarden E.* Associations between immunologic, inflammatory, and oxidative stress markers with severity of depressive symptoms: An analysis of the 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey // *NeuroToxicology.* 2010. V. 31. P. 126.
74. *Korte M., Carroll P., Wolf E. et al.* Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor // *Proc. Natl Acad. Sci.* 1995. V. 92. P. 8856.
75. *Krishnan V., Nestler E.J.* The molecular neurobiology of depression // *Nature.* 2008. V. 455. P. 894.
76. *Kubera M., Obuchowicz E., Goehler L. et al.* In animal models, psychosocial stress-induced (neuro)inflammation, apoptosis and reduced neurogenesis are associated to the onset of depression. *Prog. Neuropsychopharmacol // Biol. Psychiatry.* 2011. V. 35. P. 744.
77. *Kulikov A.V., Naumenko V.S., Tsybko A.S. et al.* The role of glycoprotein gp 130 in serotonin mediator system in mouse brain // *Mol. Biol.* 2010. V. 44. № 4. P. 801.
78. *Kuruville R., Ye H., Ginty D.D.* Spatially and functionally distinct roles of the PI3-K effector pathway during NGF signaling in sympathetic neurons // *Neuron.* 2000. V. 27. P. 499.
79. *Laugeray A., Launay J.M., Callebert J. et al.* Peripheral and cerebral metabolic abnormalities of the tryptophan-kynurenine pathway in a murine model of major depression // *Behav Brain Res.* 2010. V. 210. № 1. P. 84.
80. *Lee F.S., Kim A.N., Khursigara G. et al.* The uniqueness of being a neurotrophin receptor // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2001. V. 11. P. 281.
81. *Leonard B., Maes M.* Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012. V. 36. P. 764.
82. *Lie D.C., Colamarino S.A., Song H.J. et al.* Wnt signaling regulates adult hippocampal neurogenesis // *Nature.* 2005. V. 437. № 7063. P. 1370.
83. *Lofth J.M., Huckans M., Morasco B.J.* Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies // *Neurobiology of Disease.* 2010. V. 37. P. 519.
84. *Logan C.Y., Nusse R.* The Wnt signaling pathway in development and disease // *An. Review of Cell and Developmental Biology.* 2004. V. 20. P. 781
85. *Lu B.* BDNF and activity-dependent synaptic modulation // *Learn Mem.* 2003. V. 10. № 2. P. 86.
86. *Lu B., Pang P.T., Woo N.H.* The yin and yang of neurotrophin action // *Neurosci.* 2005. V. 6. P. 603.
87. *Mackay G.M., Forrest C.M., Christofides J. et al.* Kynurenine metabolites and inflammation markers in depressed patients treated with fluoxetine or counseling // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2009. V. 36. № 4. P. 425.
88. *Maes M.* Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011. V. 35. № 3. P. 664.
89. *Maes M.* Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 1995. V. 19. P. 11.
90. *Maes M.* Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2012. V. 36. P. 764.
91. *Maes M.* The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression // *Neuroendocrinol. Lett.* 2008. V. 29. № 3. P. 287.
92. *Maes M., Galecki P., Chang Y.S., Berk M.* A review on the oxidative and nitrosative stress [O&NS] pathways in major depression and their possible contribution to the neurodegenerative processes in that illness // *Prog.*

- Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2011. V. 35. № 3. P. 676.
93. *Maes M., Galecki P., Verkerk R., Rief W.* Somatization, but not depression, is characterized by disorders in the tryptophan catabolite (TRYCAT) pathway, indicating increased indoleamine 2,3-dioxygenase and lowered kynurenine aminotransferase activity // *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2011. V. 32. № 3. P. 264.
 94. *Maes M., Leonard B. E., Myint A. M., Kubera M., Verkerk R.* The new 5-HT hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression // *Prog. Neuro. Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011. V. 35. № 3. P. 702.
 95. *Maes M., Meltzer H.V.* The serotonin hypothesis of major depression. Selected chapters on mood disorders / Eds. Bloom F., Kupfer D. *Psychopharmacology. The fourth generation of progress.* USA: Raven. Press, 1995.
 96. *Maes M., Michaylova L., Kubera M. et al.* Coenzyme Q10 deficiency in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) is related to fatigue, autonomic and neurocognitive symptoms and is another risk factor explaining the early mortality in (ME/CFS) due to cardiovascular disorder // *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2009. V. 30. № 4. P. 470.
 97. *Maes M., Michaylova L., Leunis J.C.* Increased serum IgM antibodies directed against phosphatidyl inositol in chronic fatigue syndrome (CFS) and major depression: evidence that an IgM-mediated immune response against Pi is one factor underpinning the comorbidity between both CFS and depression // *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2007. V. 28. № 6. P. 861.
 98. *Maes M., Mihaylova I., Ruyter M.D. et al.* The immune effects of TRYCATs (tryptophan catabolites along the IDO pathway): relevance for depression – and other conditions characterized by tryptophan depletion induced by inflammation // *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2007. V. 28. № 6. P. 826.
 99. *Maes M., Verkerk R., Bonaccorso S. et al.* Depressive and anxiety symptoms in the early puerperium are related to increased degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation // *Life Sciences.* 2002. V. 71. № 16. P. 1837.
 100. *Maes M., Yirmiya R., Norberg J. et al.* The inflammatory and neurodegenerative [I&ND] hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression // *Metab. Brain. Dis.* 2009. V. 24. P. 27.
 101. *Majdan M., Miller F.* Neuronal life and death decisions: functional antagonism between the Trk and p75 neurotrophin receptors // *Int. J. Dev. Neurosci.* 1999. V. 17. P. 153.
 102. *Malhi G.S., Parker G.B., Greenwood J.* Structural and functional models of depression: from sub-types to substrates // *Acta Psychiatr. Scan.* 2005. V. 111. P. 94.
 103. *Malynn S., Campos-Torres A., Moynagh P., Haase J.* The pro-inflammatory cytokine TNF- α regulates the activity and expression of the serotonin transporter (SERT) in astrocytes // *Neurochem. Res.* 2013. V. 38. P. 694.
 104. *Matounas L.A., Blue M.E., Siuciak J.A., Altar C.A.* Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain // *J. Neurosci.* 1995. V. 15. P. 7929.
 105. *Mattson M.P., Maudsley S., Martin B.* BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders // *Trends Neurosci.* 2004. V. 10. P. 589.
 106. *Meier T.B., Drevets W.C., Wurfel B.E. et al.* Relationship between neurotoxic kynurenine metabolites and reductions in right medial prefrontal cortical thickness in major depressive disorder // *Brain Behav. Immun.* 2016. V. 53. P. 39.
 107. *Miller A.L.* The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression // *Altern. Med. Rev.* 2008. V. 13. № 3. P. 216.
 108. *Moustafa A.A., Doaa H.H., Abeer M.E. et al.* Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders-focus on cognition // *Front. Behav. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 343.
 109. *Muller N., Schwarz M. J.* COX-2 inhibition in schizophrenia and major depression // *Curr. Pharm. Des.* 2008. Vol. 14. P. 1452.
 110. *Muller N., Schwarz M.J.* The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression // *Mol. Psychiatry.* 2007. V. 12. P. 988.
 111. *Murphy D.L., Fox M.A., Timpano K.R. et al.* How the serotonin story is being rewritten by new gene-based discoveries principally related to SLC6A4, the serotonin transporter gene. Which functions to influence all cellular serotonin systems // *Neuropharmacology.* 2008. V. 55. P. 932.
 112. *Myint A.M., Kim Y.K., Verkerk R. et al.* Kynurenine pathway in major depression: evidence of impaired neuroprotection // *J. Affect. Disord.* 2007. V. 98. № 1–2. P. 143.
 113. *Naumenko V.S., Kondaurova E.M., Popova N.K.* Effect of brain-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in genetically predisposed to behavioral disorders mouse strains // *Neuroscience.* 2012. V. 214. P. 59.
 114. *Nelson W.J., Nusse R.* Convergence of Wnt, beta-catenin, and cadherin pathways // *Science.* 2004. V. 303. № 5663. P. 1483.
 115. *Nykjser A., Lee R., Teng K. et al.* Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal cell death // *Nature.* 2004. V. 427. P. 843.
 116. *Ogawa O., Lee H.G., Zhu X. et al.* Increased p27, an essential component of cell cycle control, in Alzheimer's disease // *Aging Cell.* 2003. V. 2. № 2. P. 105.
 117. *Okajima T., Kawata Y., Hamaguchi K.* Chemical modification of tryptophan residues and stability changes in proteins // *Biochemistry.* 1990. V. 29. № 39. P. 9168.

118. *Ozlem K.O., Doberauer K.C., Vadodaria K.C. et al.* Prospero-related homeobox 1 gene (Prox1) is regulated by canonical Wnt signaling and has stage-specific role in adult hippocampal neurogenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2011. V. 108. № 14. P. 5807.
119. *Piccinni A., Del Debbio A., Medda P. et al.* Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2009. V. 19. P. 349.
120. *Plein H., Berk M.* Changes in the platelet intracellular calcium response to serotonin in patients with major depression treated with electroconvulsive therapy: state or trait marker status // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2000. V. 15 № 2. P. 93.
121. *Plein H., Berk M., Eppel S., Butkow N.* Augmented platelet calcium uptake in response to serotonin stimulation in patients with major depression measured using Mn²⁺ influx and 45Ca²⁺ uptake // *Life Sci.* 2000. V. 66. № 5. P. 423.
122. *Polter A.M., Yang S., Jope R.S.* Functional significance of glycogen synthase kinase-3 regulation by serotonin // *Cellular Signalling.* 2012. V. 24. P. 265.
123. *Ruan L., Wui-Man Lau B., Wang J. et al.* Neurogenesis in neurological and psychiatric diseases and brain injury: From bench to bedside // *Progress in Neurobiology.* 2014. V. 115. P. 116.
124. *Rumajogee P., Madeira A., Verge D. et al.* Up-regulation of the neuronal serotonergic phenotype in vitro: BDNF and cAMP share Trk B-dependent mechanisms // *J. Neurochem.* V. 83. P. 1525.
125. *Sapko M.T., Guidetti P., Yu P. et al.* Endogenous kynurenate controls the vulnerability of striatal neurons to quinolinate: implications for Huntington's disease // *Exp. Neurol.* 2006. V. 197. № 1. P. 31.
126. *Schafer J.H., Glass T.A., Bolla K.I. et al.* Homocysteine and cognitive function in a population-based study of older adults // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005. V. 53. P. 381
127. *Schiller L., Donix M., Jähkel M., Oehler J.* Serotonin 1A and 2A receptor densities, neurochemical and behavioural characteristics in two closely related mice strains after long-term isolation // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2006. V. 30. P. 492.
128. *Schuck P.F., Tonin A., da Costa Ferreira G. et al.* Kynurenines impair energy metabolism in rat
129. *Sen S., Duman R., Sanacora G.* Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: Meta-analyses and implications // *Biol. Psychiatry.* 2008. V. 64. P. 527.
130. *Shah P.J., Glabus M.F., Goodwin G.M., Ebmeier K.P.* Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy // *Br. J. Psychiatry.* 2002. V. 180. P. 434.
131. *Sofroniew M.V., Howe C.L., Mobley W.C.* Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair // *Ann. Rev. Neurosci.* 2001. V. 24. P. 1217.
132. *Stauffer D., Chang B., Huang J. et al.* p300/CREB-binding protein interacts with ATR and is required for the DNA replication checkpoint // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. № 13. P. 9678.
133. *Swartz K.J., During M.J., Freese A., Beal M.F.* Cerebral synthesis and release of kynurenic acid: an endogenous antagonist of excitatory amino acid receptors // *J. Neurosci.* 1990. V. 10. № 9. P. 2965.
134. *Talowska M., Orzechowska A., Szymraj J., Kuan-Pin S., Maes M., Galecki P.* Manganese superoxide dismutase gene expression and cognitive functions in recurrent depressive disorder // *Neuropsychology.* 2014. V. 70. № 1. P. 23.
135. *Tapia-Aruncibia L., Rage F., Givalous L., Aruncibia S.* Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function // *Front. Neuroendocrinol.* 2004. V. 25. P. 77.
136. *Tavares R.G., Tasca C.I., Santos C.E. et al.* Quilolinic acid stimulates synaptosomal glutamate release and inhibits glutamate uptake into astrocytes // *Neurochem. Int.* 2002. V. 40. P. 621.
137. *Terracciano A., Lobina M., Piras M.G., Mulas A., Cannas A. et al.* Neuroticism, depressive symptoms, and serum BDNF // *Psychosom. Med.* 2011. V. 73. № 8. P. 638.
138. *Torres G.E., Gainetdinov R.R., Caron M.G.* Plasma membrane monoamine transporters: Structure, regulation and function // *Nat. Rev. Neurosci.* 2003. V. 4. P. 13.
139. *Undine E., Lang L., Günther K. et al.* Higher BDNF concentrations in the hippocampus and cortex of an aggressive mouse strain // *Behav. Brain Res.* 2009. V. 197. P. 246.
140. *Vincent I., Pae C.I., Hallows J.L.* The cell cycle and human neurodegenerative disease // *Prog. Cell Cycle.* 2003. V. 5. P. 31.
141. *Watson F.L.* Neurotrophins use the Erk5 pathway to mediate a retrograde survival response // *Nature Neurosci.* 2001. V. 4. P. 981.
142. *Wichers M.C., Maes M.* The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression // *Psychiatry Neurosci.* 2004. V. 29. № 1. P. 11.
143. *Xingbing Huang, Xiong Huang et al.* Association of serum BDNF levels with psychotic symptom in chronic patients with treatment-resistant depression in a Chinese Han population // *Psychiatry Res.* 2017. V. 257. P. 279.
144. *Zhu C.B., Blakely R.D., Hewlett W.A.* The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters // *Neuropsychopharmacology.* 2006. V. 31. № 10. P. 2121.
145. *Zhu C.B., Lindler K.M., Owens A.W. et al.* Interleukin-1 receptor activation by systemic lipopolysaccharide induces behavioral despair linked to MAPK regulation of CNS serotonin transporters // *Neuropsychopharmacology.* 2010. V. 35. P. 2510.
146. *Zweifel L.S., Kuruvilla R., Ginty D.D.* Functions and mechanisms of retrograde neurotrophin signaling // *Neurosci.* 2005. V. 6. P. 615.

The Main Biochemical Aspects of The Pathogenesis of Depression. Part II

E. E. Dubinina^{1, *}, L. V. Schedrina^{1, **}, and G. E. Mazo^{1, ***}

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

**e-mail: eedubinina@rambler.ru*

***e-mail: petrored@bekhterev.ru*

****e-mail: galina-mazo@yandex.ru*

Abstract—The presented article is the second part devoted to the study of the pathophysiological basis of the depressive state. The second part is devoted to the significance of the tertiary link in the pathogenesis of depressive states. The generalized literature data reflecting the features of tryptophan metabolism and metabolic disorders of serotonin and norepinephrine, dysfunction of serotonergic, noradrenergic and dopaminergic neurotransmission in depression are presented. The role of neurotrophins in the regulation of the functional activity of cells as primary messengers is analyzed. Dysfunction of neurotrophins in a depressed state is one of the causes of impaired neurogenesis and the development of neurodegeneration, accompanied by a decrease in proliferation and the predominance of apoptosis in pathological conditions, in particular, depressive disorder.

Keywords: oxidative stress, depressive states, serotonin, neurotrophins, apoptosis

УДК 612.822.3

ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНА НА ВЗАИМОЗАВИСИМОЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ МОЗЖЕЧКА, БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ И НОВОЙ КОРЫ (ГИПОТЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ)

© 2021 г. И. Г. Силькис*

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

**e-mail: isa-silkis@mail.ru*

Поступила в редакцию 05.10.2020 г.

После доработки 20.10.2020 г.

Принята к публикации 29.10.2020 г.

Предлагаемый механизм участия дофамина во взаимозависимом функционировании мозжечка, базальных ганглиев, новой коры и таламуса базируется на его модулирующем влиянии на эффективность синаптической передачи. Сформулированы правила модификации, из которых следует, что активация D1 рецепторов способствует индукции длительной потенциации в синапсах, образованных мшистыми волокнами на клетках-зернах коры мозжечка, а также нейронах глубоких ядер мозжечка (при условии тормозного влияния на них со стороны клеток Пуркинье). В результате усиливается дисинаптическое возбуждение (через таламические ядра) клеток-мишеней мозжечка в новой коре, стриатуме и дофаминергических структурах. Усиление таламо-стриатного возбуждения, а также активация D1 рецепторов на стрионигральных клетках, способствующая индукции на них длительной потенциации, а также активация D2 рецепторов на стриопаллидарных клетках, способствующая индукции на них длительной депрессии, облегчают синергичное растормаживание по прямому и не прямому пути через базальные ганглии тех же таламических клеток и связанных с ними нейронов новой коры. При увеличении концентрации дофамина могут активироваться D3 рецепторы на клетках Пуркинье и нейронах глубоких ядер мозжечка. Последующая индукция длительной депрессии на возбудительных входах к этим нейронам приведет к ослаблению возбуждения таламических и дофаминергических клеток. Предлагаемый механизм может лежать в основе участия мозжечка в выполнении задач, ранее ассоциировавшихся с участием только базальных ганглиев и новой коры.

Ключевые слова: синаптическая пластичность, дофамин, мозжечок, базальные ганглии, межнейронные связи

DOI: 10.31857/S0301179821010094

Ранее полагали, что такие подкорковые структуры, как базальные ганглии (БГ) и мозжечок, выполняют разные функции. Однако получены экспериментальные свидетельства того, что мозжечок активен и при выполнении задач, которые ассоциировали с участием БГ, и наоборот [18]. Полагают, что в основе этих эффектов лежат связи между нейронами БГ и мозжечка. Эти две филогенетически древние структуры расширялись по мере эволюции. Возможно, связи между ними предшествовали образованию связей между корой и БГ, а также новой корой и мозжечком. Мозжечок и БГ оказывают на новую кору взаимозависимое и дополняющее влияние [18, 42]. Хотя нейроны выходных ядер БГ и глубоких ядер мозжечка (ГЯМ) проецируются в разные ядра таламуса, но последние могут оказывать влияние на одни и те же области коры [42]. Показано на людях и на нечеловекообразных приматах, что зуб-

чатое ядро мозжечка (ЗЯМ), а у грызунов латеральное ядро мозжечка (ЛЯМ) активируются при выполнении когнитивных задач [79]. Мозжечок может быть вовлечен в не моторные функции, поскольку реципрокно связан с префронтальной корой (ПФК) и задне-теменной областью коры [17, 58].

Дофамин, выделяющийся в разных участках вышеуказанных нейронных цепей в ответ на условный сигнал и на подкрепление, оказывает существенное влияние на функционирование этих цепей при обучении, благодаря модулирующему действию на эффективность синаптической передачи. Поскольку активность передней части коры мозжечка коррелирует с подкреплением [97], можно полагать, что дофамин влияет на функционирование нейронов мозжечка. Нами был предложен гипотетический механизм влияния дофамина на выбор двигательной активно-

сти, а также на обработку сенсорной информации [116, 117]. Этот механизм базируется на модуляции эффективности кортико-стриатных входов и последующей реорганизации активности нейронов в параллельных цепях кора—БГ—таламус—кора (К—БГ—Т—К) [116]. Выдвинуто предположение, что поскольку мозжечок дисинаптически модулирует активность нейронов входного ядра БГ—стриатума, этот коротколатентный путь может облегчить оптимальный моторный контроль, влияя на знак длительной модификации кортико-стриатных входов и облегчая участие БГ в этом процессе [29].

В течение длительного времени полагали, что основную роль в функционировании мозжечка играет модификация эффективности синаптической передачи (длительная потенция (ДП) и длительная депрессия (ДД)) между клетками зернами (КЗ) и клетками Пуркинье (КП), на которые влияет сигнал из нижней оливы (НО), поступающий по лианным волокнам (ЛВ), а также торможение со стороны интернейронов коры мозжечка [65]. Однако в настоящее время показано, что модифицируются также синапсы, образованные мшистыми волокнами (МВ) на КЗ, входы к интернейронам коры мозжечка, а также входы от КП и от МВ к нейронам ГЯМ. Полагают, что комплексный характер участия мозжечка в обучении зависит от модификации всех указанных синапсов [37]. В частности, для моторного обучения критичной является пластичность на возбuditельном входе к нейронам ГЯМ [8], а при зрительно-вестибулярном обучении доминирующими являются ДП на возбuditельных входах к КЗ и КП [49].

Правила модификации эффективности синаптических входов к КЗ, КП и нейронам ГЯМ были сформулированы нами ранее [3, 114]. В задачу настоящей работы входило обоснование правил модулирующего влияния дофамина на эффективность входов к нейронам мозжечка, анализ возможных механизмов влияния мозжечка на выделение дофамина, определение роли дофамин-зависимой модуляции синаптической передачи в функционировании нейронной сети, включающей мозжечок, БГ, новую кору и таламус. Упрощенная схема этой сети представлена на рис. 1.

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕЖНЕЙРОННЫХ СВЯЗЕЙ В СЕТИ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ МОЗЖЕЧОК, БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ, НОВУЮ КОРУ, ТАЛАМУС И ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ

Организация нейронной сети мозжечка

Некоторые особенности функциональной организации нейронной сети мозжечка подробно

анализировались нами ранее [5, 115]. Внешнее возбуждение поступает по МВ в гранулярный слой коры мозжечка на КЗ, клетки Гольджи (КГ) и интернейроны в виде униполярной кисточки (УКК), которые участвуют в усилении активности КЗ [1]. Аксоны КЗ — параллельные волокна (ПВ) моносинаптически возбуждают и дисинаптически тормозят КП, активируя звездчатые и корзинчатые клетки (ЗК и КК), а также возбуждают клетки Лугаро (КЛ). Клетки Лугаро ингибируют другие ГАМКергические клетки, т.е. КГ, ЗК и КК. Таким образом, в мозжечке имеются условия не только для торможения, но и растормаживания КП, проецирующихся на нейроны ГЯМ. Возбуждение к КП, КГ и нейронам ГЯМ поступает из НО по ЛВ (НО и интернейроны мозжечка не представлены на рисунке с целью его упрощения).

Мозжечок связан с новой корой и БГ через таламус (рис. 1). Возбуждение поступает в мозжечок из новой коры через нейроны ядер моста (ЯМ). В частности, через ЯМ в мозжечок поступают сигналы, вызванные зрительными и звуковыми стимулами [53, 54]. Аксонные коллатерали нейронов ЯМ—МВ оканчиваются на КЗ и интернейронах коры мозжечка, а также на нейронах ГЯМ [113]. Синаптические контакты МВ с нейронами ГЯМ отличаются от контактов, образованных МВ в коре мозжечка [89]. Активность КЗ контролируется КГ, которые вовлечены в цепи афферентного и возвратного торможения КЗ [39]. Аксон одной КГ иннервирует сотни КЗ и десятки УКК [43]. В коре мозжечка имеются также клетки Лугаро (КЛ) [2], которые являются тормозными интернейронами. Они получают возбуждение от МВ и ПВ и образуют множественные аксо-соматические и аксо-дендритные контакты с КП, КГ, КЗ, КК и УКК [2].

Синхронное срабатывание КП в широкой области частот может привести к разрядам глутаматергических, но не ГАМКергических клеток ГЯМ [95]. При этом частота срабатывания глутаматергических клеток не меняется, если нет входа из НО [95]. В свою очередь, в НО проецируются мелкие ГАМКергические клетки ГЯМ [46]. Этот вход подавляет фоновую и вызванную активность нейронов НО [16], благодаря чему формируется цепь отрицательной обратной связи. В отсутствие входа из ГЯМ в НО, в КП появляются комплексные спайки и сильно подавляются простые спайки, что указывает на сильное возбуждение КП [16]. Проекции их ГЯМ в НО организованы таким образом, что цепи НО—кора мозжечка—ГЯМ являются замкнутыми. Существует обратное влияние ГЯМ на кору мозжечка через МВ [48]. Этот вход вызывает моносинаптическое возбуждение КЗ, КГ и дисинаптическое торможение КП. Оптогенетическая активация или ингибирование волокон из ГЯМ в кору мозжечка у обученных

стриатума, что и нейроны ПФК, на которые проецируются эти таламические клетки [133]. Топографически организованные связи между соответствующими компартментами коры мозжечка, ГЯМ и НО образуют параллельные модули, которые играют существенную роль в функционировании мозжечка. Эти модули вовлечены в различные не соматосенсорные двигательные задачи [109].

Мозжечок и новая кора являются частями цепи: новая кора—ЯМ—КЗ—ГЯМ—таламус—кора. В ЯМ поступают сигналы от моторной, первичной соматосенсорной, зрительной и слуховой областей коры, причем кортико-понтийные и кортико-стриатные клетки располагаются в разных подслоях слоя V [53]. Повреждение входа в ЯМ из экстрастриарных зрительных областей приводит к зрительно-моторным нарушениям [53]. На нейронах ЯМ входы из новой коры конвергируют с входами из ГЯМ. Кроме того, аксонные коллатерали нейронов ГЯМ иннервируют НО [78]. Терминали из разных областей новой коры в ЯМ четко разделены и практически не перекрываются, тогда как терминали из ЯМ в кору мозжечка распределены диффузно [20]. Поэтому на нейронах мозжечка может конвергировать разномодальная информация. Поскольку цепи, связывающие мозжечок, БГ и новую кору, топографически организованы, моторные, когнитивные и эмоциональные области, расположенные в каждой из структур цепи, взаимосвязаны [18]. Данные визуализации на человеке также поддерживают точку зрения, что имеются функциональные взаимодействия между лимбическими частями БГ, мозжечка и новой коры [25].

Связи мозжечка с дофаминергическими структурами

Поскольку имеются прямые возбуждающие проекции из ГЯМ в вентральное поле покрышки (ВПП) и компактную часть черного вещества (ЧВк) [24, 130] (рис. 1), мозжечок влияет на выделение дофамина. Электрическая стимуляция мозжечка приводила к выделению дофамина в хвостатом ядре стриатума (ХЯ), являющемся частью моторной цепи, в прилежащем ядре (ПЯ), являющемся частью лимбической цепи [59], и в ПФК [90]. Показано, что оптогенетическая стимуляция входа из ГЯМ в ВПП, приводящая к увеличению активности нейронов ВПП, облегчает выполнение задачи [24]. Кроме того, нейроны ГЯМ могут влиять на выделение дофамина опосредованно за счет передачи возбуждения по цепи ГЯМ—таламус—новая кора—СТЯ—дофаминергические клетки (рис. 1). На это указывают результаты работы [104], в которой показано, что стимуляция ЗЯМ с частотой 50 Гц приводит к увеличению выделения дофамина в мПФК, но

после введения антагониста глутаматных рецепторов в медиодорзальное или вентролатеральное таламические ядра количество выделившегося дофамина снижалось соответственно на 35 и 15%. Благодаря влиянию на выделение дофамина, нейроны ГЯМ являются частью цепи подкрепления.

Поскольку активность нейронов ГЯМ зависит от входов в ГЯМ от КП (рис. 1), они также влияют на выделение дофамина. Так, показано, что хотя электрическая стимуляция ЗЯМ приводит к увеличению выделения дофамина в ПФК как у нормальных мышей, так и генно-модифицированных мышей с отсутствием КП, но у последних выделение дофамина в ПФК было на 60% меньше [90]. Показано, что уменьшение выделения дофамина в мПФК у мутантных мышей с отсутствием КП связано с реорганизацией активности в цепях, включающих, кроме ВПП, таламические ядра — вентролатеральное и медиодорзальное, которые получают возбуждение от нейронов ГЯМ [105]. Подавление активности нейронов ростральных интраламинарных ядер таламуса снижало выделение дофамина из нигростриатных терминалей [34].

ОСОБЕННОСТИ МОДИФИКАЦИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИНАПТИЧЕСКИХ ВХОДОВ К НЕЙРОНАМ МОЗЖЕЧКА

Клетки Пуркинье

К настоящему времени наибольшее внимание уделяется изучению особенностей и механизмов изменений эффективности синаптических входов к КП. Полагают, что в изменении эффективности входов к КП могут участвовать все нейроны коры мозжечка кроме КГ, поскольку КЗ, ЗК, КК и УКК разряжаются в фазе с комплексным спайком КП, тогда как КГ разряжаются не в фазе [11]. Характер модификации входов к КП зависит от внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , который поступает через потенциал-зависимые каналы и выделяется из внутриклеточных депо [77]. При низких концентрациях Ca^{2+} в КП на синаптических входах ПВ—КП индуцируется ДПв, а при высоких — ДДв. [32, 56]. Изолированная низкочастотная стимуляция ПВ приводила к ДПв, а высокочастотная — к ДДв. Сочетанная стимуляция ПВ и ЛВ также приводила к ДДв [56]. При значительном повышении концентрации Ca^{2+} в КП генерируются сложные спайки. Показано, что активация примерно 85% синаптических входов ПВ—КП не приводит к заметному электрическому ответу КП [63]. Поскольку входы ПВ—КП слабые, поступающие от КЗ сигналы могут вызывать небольшое увеличение концентрации Ca^{2+} , так что чаще всего на КП создаются условия для индукции ДПв.

Модифицируются и тормозные входы к КП от ЗК и КК. Характер модификации также зависит от концентрации Ca^{2+} . При высокой концентрации Ca^{2+} в КП индуцируется ДПт (названная потенциацией отдачи), а при низкой – ДДт [56, 124]. Влияние тормозного действия на КП может быть снижено при поступлении возбуждения из НО по ЛВ. Активация ЛВ могла приводить к индукции ДПт при наличии как спонтанных ТПСТ, так и ТПСТ, вызванных стимуляцией тормозных интернейронов [69]. Поскольку возбуждение и торможение поступают на КП практически одновременно, при высокой внутриклеточной концентрации Ca^{2+} индуцируются ДДв и ДПт, а при низкой – ДПв и ДДт.

Большинство авторов связывают ДДв в синапсах ПВ-КП и ЛВ-КП с фосфорилированием АМПА рецепторов, а ДПт – с фосфорилированием ГАМКа рецепторов кальций-кальмодулин-зависимой протеинкиназой II (СаМКII) и протеинкиназой А (ПКА), а также с ингибированием протеинфосфатазы 1 (ПФ1) [56, 69, 124], а ДПв в синапсах ПВ-КП связывают с активацией протеинфосфатаз [14], т.е. с дефосфорилированием АМПА рецепторов. Полагают также, что в индукции ДДв на КП при совместной стимуляции ПВ и ЛВ участвуют протеинкиназы С и G (ПКС и ПКГ) [55] и активация пути NO – cГМФ –ПКГ [70]. Однако, при обсуждении механизмов синаптической пластичности в КП авторы вышеуказанных исследований игнорировали то обстоятельство, что в новой коре и гиппокампе увеличение концентрации Ca^{2+} и фосфорилирование АМПА рецепторов на постсинаптическом нейроне приводит к ДПв [101, 120]. За счет фосфорилирования ГАМКа рецепторов протеинкиназами ПКС, СаМКII и ПКА депрессируется ток через ГАМКа рецепторы (т.е. индуцируется ДДт) [76, 93, 107]. На ГАМКа рецепторах есть также сайт для их фосфорилирования ПКГ [83].

В новой коре и гиппокампе преобладают АМПА рецепторы, содержащие субъединицы GluR1, GluR2 и GluR3, тогда как в мозжечке, таламусе и сетчатке велика концентрация АМПА рецепторов с субъединицей GluR4 с наибольшей проницаемостью для Ca^{2+} [33]. Однако фосфорилирование АМПА рецепторов и этого типа ПКС приводит к усилению возбуждательной передачи [33], что указывает на ДПв. В ганглиозных клетках сетчатки активация ПКГ (что должно увеличить фосфорилирование рецепторов) также приводила к существенному увеличению ВПСР [12]. При увеличении активности ПКГ наблюдалось и подавление тока через ГАМКа рецепторы на нейронах сетчатки [131], т.е. имела место депрессия торможения. Приведенные данные позволяют полагать, что ДДв и ДПт, наблюдавшиеся на синаптических входах к КП при увеличении кон-

центрации Ca^{2+} , должны являться следствием дефосфорилирования АМПА и ГАМКа рецепторов, а не их фосфорилирования, как принято считать. На это указано в наших предшествующих работах [4, 114]. С нашей точки зрения, при увеличении концентрации Ca^{2+} в КП возрастает активность cАМФ -зависимой фосфодиэстеразы, разлагающей cГМФ . То, что cАМФ негативно влияет на cГМФ , показано в работе [91]. В результате снижается активность cГМФ -зависимой ПКГ и хотя активность СаМКII, ПКС и ПКА не убывает, снижена суммарная активность протеинкиназ, так что индукция ДДв является следствием дефосфорилирования АМПА рецепторов.

Согласно правилам модификации для нейронов новой коры и гиппокампа [6], ослабление ГАМК торможения постсинаптического нейрона должно способствовать индукции ДПв, а усиление торможения – индукции ДДв. Это условие должно выполняться и для КП при относительно низких концентрациях Ca^{2+} . При низкочастотной стимуляции ПВ, при которой концентрация Ca^{2+} в КП обычно невелика, для индукции ДДв на синаптическом входе ПВ-КП, было необходимо активировать НМДА рецепторы на интернейронах молекулярного слоя (т.е. на КК и ЗК) [74]. Судя по результатам этой работы, можно полагать, что активация НМДА рецепторов на ЗК и КК способствует индукции ДПв на входах ПВ-ЗК и ПВ-КК и последующему усилению ингибирования КП. Тогда правила модификации для ЗК и КК сходны с правилами для нейронов новой коры и гиппокампа [6].

Нейроны глубоких ядер мозжечка

Возбуждение поступает к нейронам ГЯМ по МВ и ЛВ. Знак модификации синаптического входа МВ-ГЯМ, как и входа ПВ-КП, зависит от концентрации Ca^{2+} [98]. Для индукции ДПв, концентрация Ca^{2+} не должна превышать определенного порогового значения [98]. В частности, можно индуцировать ДПв, подавляя ток через кальциевые каналы L-типа [96]. Эта ДПв является входе-специфичной, и ее индукции препятствует ингибирование СаМКII [98]. Эти данные указывают на то, что в основе ДПв на входе МВ-ГЯМ лежит фосфорилирование ионотропных глутаматных рецепторов. Поскольку в нейронах ГЯМ имеется cГМФ [28], на пластичность их входов может влиять ПКГ. Высококачественная стимуляция только МВ или сочетание стимуляции МВ с деполяризацией нейронов ГЯМ (при этом должна существенно увеличиться концентрация Ca^{2+}) приводили к индукции ДДв в синапсах МВ-ГЯМ [137]. Эта ДДв блокировалась при введении в постсинаптическую клетку хелатора Ca^{2+} , а для ее индукции требовалась активация мГлу1 рецепто-

ров [135], которые связаны с Gq/11 белками, поэтому воздействие на них должно привести к выходу Ca^{2+} из внутриклеточных депо.

Низкочастотная (10 Гц) стимуляция тормозного входа к нейронам ГЯМ приводила к индукции ДДт, для которой требовалось увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} [92]. Судя по тому, что этот эффект наблюдался при блокировании НМДА-каналов, но требовал активации кальциевых каналов L-типа, для появления эффекта было достаточно небольшого увеличения концентрации Ca^{2+} . При поступлении высокочастотного пачечного разряда от КП в синапсах КП-ГЯМ индуцируется ДПт, но если при этом уменьшали возбуждение постсинаптической клетки (т.е. снижали концентрацию Ca^{2+}), индуцировалась ДДт [7]. В работе [94] также показано, что индукция ДПт на нейроне ГЯМ зависит от увеличения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Из приведенных данных следует, что при относительно низкой внутриклеточной концентрации Ca^{2+} правила модификации эффективности синаптических входов к нейронам ГЯМ, как и входов к КП, такие же, как у нейронов новой коры и гиппокампа.

По-видимому, если тормозное действие на нейроны ГЯМ со стороны КП слабое, концентрация Ca^{2+} в них высока. Если в результате индукции ДПв на входе ПВ-КП тормозное действие КП на нейроны ГЯМ возрастает, внутриклеточная концентрация Ca^{2+} в нейронах ГЯМ будет сравнительно небольшой. Тогда на входах МВ-ГЯМ будет индуцироваться ДПв, а на входах КП-ГЯМ – ДДт. То, что в индукции ДПв на нейронах ГЯМ участвует не только возбуждение, но и торможение, показано в работе [139]. Нейроны ГЯМ спонтанно активны даже без дополнительного возбуждения [139], причем увеличение спонтанной частоты срабатывания КП не уменьшает тоническую частоту разрядов нейронов ГЯМ [15], т.е. не приводит к ослаблению их возбуждения. Более того, если обычная тетанизация МВ не приводила к индукции ДПв на входе МВ-ГЯМ, то эффективность возбуждения увеличивалась при совпадении сигналов от МВ с тормозным входом от КП [99] и усилении торможения со стороны КП [134], причем ДПв в пути МВ-ГЯМ поддерживается столько времени, сколько длится торможение

Клетки-зерна

При высокочастотной стимуляции МВ на синаптическом входе МВ-КЗ наблюдалась индукция НМДА-зависимой ДПв [38, 80] и увеличение тока через АМПА и НМДА каналы [118]. Эти данные указывают на необходимость значительного увеличения концентрации Ca^{2+} для индукции

ДПв. Эта ДПв зависела также от активации ПКС и от NO, действующей ретроградно и способствующей выделению глутамата из МВ [38, 80]. Поскольку в КЗ имеется каскад NO–цГМФ–ПКГ [68], в фосфорилировании рецепторов может участвовать ПКГ

Торможение к КЗ поступает от КГ. На соме и дендритах КЗ имеются ГАМКа рецепторы, ток через которые зависит от входа Ca^{2+} через НМДА-каналы [35]. При активации ПКА или ПКГ ток через ГАМКа рецепторы депрессировался [35]. Активация ПКГ уменьшала вероятность и время открывания ГАМКа каналов на КЗ, так что ток через них уменьшался [103]. Эти данные указывают на то, что фосфорилирование ГАМКа рецепторов приводит к депрессии торможения. Таким образом, правила модификации эффективности входов к КЗ аналогичны тем, которые характерны для нейронов новой коры и гиппокампа. Большое увеличение концентрации Ca^{2+} в КЗ, вызванное открыванием НМДА-каналов, способствует индукции ДПв на входе МВ-КЗ и ДДт на входе КГ-КЗ. Показано, что пластичность в синапсах МВ-КЗ зависит от пластичности в синапсах КГ-КЗ [49]. Обычно на входах МВ-КЗ регистрировали ДДв, но в присутствии антагониста ГАМКа рецепторов преобладала ДПв [106]. Поскольку действие ГАМК может уменьшить величину ДПв в синапсах МВ-КЗ [41, 106], можно полагать, что пластичность входа находится под тормозным контролем со стороны КГ. Это торможение критически влияет на число разряжающихся КЗ. В стандартных условиях это число составляет 11%, но оно снижается до 3% при ДДв и увеличивается до 21% при ДПв в синапсах МВ-КЗ. При ослаблении торможения число разряжающихся КЗ может увеличиться до 50% [41]. Хотя число КЗ очень велико, в состоянии покоя большинство из них не разряжается. Поэтому было предположено, что индуцировать ДПв более вероятно, чем ДДв [111].

Интернейроны коры мозжечка

Обзор данных о пластичности синаптических входов к интернейронам коры мозжечка в гранулярном слое (КГ и УКК) и молекулярном слое (ЗК и КК) приведен в работе [49]. Показано, что в синапсах ПВ-ЗК/КК могут индуцироваться как постсинаптическая ДПв, так ДДв [100]. Входо-специфичная ДДв на входе ПВ-ЗК индуцировалась при низкочастотной стимуляции ПВ (2 Гц 60 с), а при сочетании с деполяризацией ЗК индуцировалась ДПв. При высокочастотной стимуляции (8 Гц 15 с) также могла индуцироваться ДПв, которая зависела от увеличения входа Ca^{2+} через проникаемые для него АМПА рецепторы, а также от активности ПКА [100, 119]. Таким образом, правила модификации для ЗК и КК такие же, как

для нейронов новой коры и гиппокампа. Полагают, что изменения эффективности синаптических входов ПВ-КК, ПВ-ЗК, как и входов ПВ-КП, тесно связаны с функциями, в контроле которых участвует мозжечок [65].

Клетки Гольджи являются пейсмекерами и преимущественно срабатывают в тета-ритме. Они влияют на пластичность в синапсах МВ-КЗ, поскольку контролируют деполяризацию КЗ и открывание НМДА каналов [36]. Возбуждение к КГ поступает от КЗ и из НО, а торможение – от КЛ, которых активируют ГАМКа рецепторы [44]. Высокочастотная стимуляция ПВ (т.е. большое увеличение концентрации Ca^{2+}) приводила к индукции гомосинаптической ДДв, причем показано, что эффект постсинаптический [102]. Ответ КГ на периферическую стимуляцию сильно уменьшался при одновременной активации ПВ и ЛВ [66]. Поскольку в фоне вход ПВ-КГ слабый, полагают, что периферическая активация НО и вход НО-КГ депрессирующе влияет на спайковую активность КГ [135]. Поскольку эффективность возбуждательного входа ПВ-КГ уменьшается при сильном возбуждении, не исключено, что правила модификации этого входа аналогичны тем, которые характерны для КП и нейронов ГЯМ при большой концентрации Ca^{2+} , но противоположны тем, которые свойственны нейронам новой коры/гиппокампа.

Клетки Гольджи регулируют численность активных КЗ, время их срабатывания, когерентность разрядов, а также влияют на возможность индукцию ДПв в синапсах МВ-КЗ [47]. Имеются косвенные доказательства того, что пластичность на входе ПВ-КГ важна для моторного обучения [135]. Известно, что в состоянии покоя интернейроны более активны, чем КЗ [11], поэтому первоначально они более предрасположены к индукции ДДв. Депрессия возбуждения КГ должна приводить к ослаблению торможения КЗ и способствовать индукции на них ДПв. Если индукция ДПв на входе МВ-КЗ и на входе ПВ-КП развивается одновременно с индукцией ДДв на входах к интернейронам, можно ожидать, что при обучении активность КЗ возрастет.

ОСОБЕННОСТИ МОДУЛИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ДОФАМИНА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИНАПТИЧЕСКИХ ВХОДОВ К НЕЙРОНАМ МОЗЖЕЧКА

Дофаминергические волокна иннервируют и гранулярный слой коры мозжечка, где располагаются КЗ и КГ [51], и молекулярный слой, в котором располагаются КП, ЗК и КК, причем плотность окончаний вблизи КП наибольшая [85]. Дофамин выделяется и в ГЯМ [79]. На нейронах мозжечка имеется несколько типов рецепторов,

чувствительных к дофамину [67]. В частности, на КЗ имеются Д1 рецепторы [136], которые связаны с Gs белками. Воздействие на рецепторы такого типа должно приводить к повышению уровня цАМФ и активности ПКА. С учетом указанных выше особенностей постсинаптических процессов можно ожидать, что активация Д1 рецепторов на КЗ будет способствовать увеличению выраженности ДПв в синапсах МВ-КЗ, если концентрация Ca^{2+} в них меньше определенного значения. На КЗ имеются также Д4 рецепторы, активация которых приводила к уменьшению входа Ca^{2+} через потенциал-зависимые каналы [88]. Воздействие на связанные с Gi/0 белками Д4 рецепторы должно снижать концентрацию цАМФ в нейроне и уменьшать активность цАМФ-зависимой ПКА. Поэтому, если концентрация Ca^{2+} в КЗ меньше определенного значения, при воздействии на Д4 рецепторы выраженность ДПв в синапсах МВ-КЗ может уменьшиться или будет индуцироваться ДДв. В ГЯМ Д1 рецепторы располагаются в основном на ГАМКергических клетках, которые как указано выше, проецируются в НО, и в меньшем количестве Д1 рецепторы присутствуют на глутаматергических клетках [79]. Если правила модуляции для этих ГАМКергических клеток такие же, как для нейронов новой коры и гиппокампа, активация Д1 рецепторов должна способствовать индукции ДПв на синаптических входах МВ-ГЯМ, а также на входах от МВ к тормозным нейронам ГЯМ. В результате в ГЯМ увеличится активность как тормозных нейронов, так и возбуждательных.

На КП и нейронах ГЯМ, а также в слое, где располагаются КГ, обнаружены связанные с Gi/0 белками Д3 рецепторы [10, 84], причем на КП Д3 рецепторы располагаются только в дольках 9 и 10 [40]. Из правил модуляции следует, что при малых концентрациях Ca^{2+} активация Д3 рецепторов должна уменьшать выраженность ДПв в синапсах ПВ-КП и МВ-ГЯМ. В результате активность КП и нейронов ГЯМ уменьшится. При больших концентрациях Ca^{2+} активация Д3 рецепторов может уменьшить выраженность ДДв в указанных синапсах. Это приведет к увеличению активности КП и нейронов ГЯМ по сравнению с их активностью в отсутствие дофамина. Увеличение экспрессии мРНК c-fos в мозжечке крыс при использовании агониста Д3 рецепторов, наблюдавшееся в работе [62], что указывает на повышение активности нейронов мозжечка. Количество Д2 рецепторов в мозжечке мало и составляет примерно 4% от их плотности в стриатуме [82]. Если Д2 рецепторы располагаются на КП, их активация может препятствовать индукции ДПв или уменьшать ее выраженность. В этом случае активность КП снизится, а выделение ими ГАМК уменьшится. То, что активация Д2 рецепторов

уменьшает синтез ГАМК в мозжечке, показано в работе [122], что указывает на снижение активности ГАМКергических клеток.

Из-за разного сродства рецепторов с дофамином, его действие на эффективность синаптических входов к нейронам мозжечка должно зависеть от концентрации. Известно, что рецепторы групп D1 и D2 могут находиться в состояниях высокой и низкой связываемости [127]. Показано, что D1 рецепторы активировались дофамином, когда его концентрация была мала, тогда как D2 рецепторы активировались только при увеличении концентрации дофамина [75]. Для активации D3 рецепторов требовалась еще большая концентрация дофамина, так как эффективность активации D3 рецепторов дофамином в 2–5 раз меньше, чем D2 рецепторов [30]. Оба типа рецепторов D2 и D3 могут экспрессироваться в одной клетке, так что воздействие на них усиливает эффект снижения активности цАМФ [30].

Показано, что по мере обучения с подкреплением меняется активность КЗ, которые составляют половину от всех клеток мозга и реагируют как на условный сенсорный стимул, так и безусловный подкрепляющий стимул [19, 128]. По мере прогресса обучения у двух третей зарегистрированных КЗ наблюдался ответ, обусловленный подкреплением [52]. Поскольку подкрепление обычно приводит к выделению дофамина и поскольку у D1 рецепторов высокое сродство с дофамином, то даже при низкой концентрации они могут активироваться и способствовать увеличению активности КЗ. При этом изменится функционирование всей нейронной сети мозжечка. То, что выходной сигнал из мозжечка ассоциируется с сигналом подкрепления из ВПП, показано в работе [57].

ПРАВИЛА МОДИФИКАЦИИ И ДОФАМИН-ЗАВИСИМОЙ МОДУЛЯЦИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИНАПТИЧЕСКИХ ВХОДОВ К НЕЙРОНАМ ТАЛАМУСА И СУБТАЛАМИЧЕСКОГО ЯДРА

Эффективность возбуждающих синаптических входов к нейронам таламуса может потенцироваться. Так, показано, что высокочастотная стимуляция вызывает ДПв в нейронах вентропостеролатерального ядра таламуса [108]. Стимуляция прямого синаптического входа из гиппокампа в передние ядра таламуса также может вызывать ДПв [125]. Поскольку показано, что ДПв на синаптических входах в таламус связана с фосфорилированием ионотропных глутаматных рецепторов протеинкиназами: PKA, PKC и CaMKII [132], можно полагать, что правила модификации возбуждающей синаптической передачи в таламусе такие же, как в новой коре и гиппокампе.

В таламус также поступает дофаминергическая иннервация. В частности, дофаминергические волокна обнаружены в медиодорзальном ядре таламуса, которое связано с ПФК [86]. На нейронах латеральных ядер таламуса имеются D1 и D2 рецепторы, причем в согласии с правилами модуляции показано, что воздействие на них оказывает разнонаправленные эффекты [129]. Согласно правилам модуляции, активация D2 рецепторов должна способствовать индукции ДДв и приводить к снижению количества разрядов таламических клеток. Действительно, активация D2 рецепторов на нейронах паравентрикулярного ядра и вентральных срединных ядер таламуса уменьшала спайковую активность этих нейронов [31].

Синаптические входы к нейронам СТЯ также модифицируются. Высокочастотная стимуляция входов в СТЯ приводит к индукции ДПв, причем этот эффект зависел от активации НМДА рецепторов и являлся постсинаптическим [112]. Таким образом, правила модификации возбуждающей синаптической передачи для СТЯ такие же, как для новой коры и гиппокампа. В модуляции синаптического входа к нейронам СТЯ участвует дофамин. В согласии с правилами модуляции показано, что активация связанных с Gs белками D5 рецепторов усиливала активность подгруппы нейронов СТЯ, которые генерируют пачечные разряды, и что этот эффект связан с активацией PKA [13]. Поскольку возбуждение из СТЯ, поступающее к КЗ, увеличивает их активность (см. выше), выделение дофамина в СТЯ должно способствовать этому эффекту.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МОЗЖЕЧКА, БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ И НОВОЙ КОРЫ ПРИ ВЫДЕЛЕНИИ ДОФАМИНА

Взаимодействия между пластическими процессами в мозжечке, новой коре и БГ, которые формируют интегрированную систему, лежащую в основе ряда моторных и когнитивных функций, обсуждаются в работе [22]. Предлагаемый в настоящей работе механизм базируется на других принципах. Из этого механизма следует, что активность нейронов ГЯМ больше и, следовательно, больше их возбуждающее влияние на нейроны таламуса в отсутствие сигнала из НО. Этот вывод противоречит широко распространенной точке зрения, что сигнал из НО необходим для обучения и выполнения движения, поскольку облегчает индукцию ДДв в синапсах ПВ-КП, последующему ослаблению тормозного действия на нейроны ГЯМ и увеличению их активности. В пользу предложенного нами механизма свидетельствуют данные о том, что для моторного обучения не требуется индукция ДДв на КП и что двигательное обучение нарушается после блокады ДПв на КП [110], а не

ДДв, как следует из лющепринятого механизма. Для вестибуло-окулярного рефлекса индукция ДДв в синапсах ПВ-КП также не требовалась [61]. Более того, ДДв в синапсах ПВ-КП подавляла сигналы, управляющие движением глаз, тогда как ДПв их усиливала [61, 62]. Отмечено, что нет прямых доказательств участия входа из НО в выполнении движения, которое подкрепляется [87]. Двигательное обучение у обезьян наблюдалось и без инструктирующего сигнала из НО [71].

Как указано выше, у генно-модифицированных мышей с отсутствием КП выделение дофамина в ПФК, вызванное электрической стимуляцией ЗЯМ, было на 60% меньше, чем у нормальных мышей [90]. Этот эффект свидетельствует в пользу предлагаемого механизма, согласно которому наличие тормозного входа от КП способствует индукции ДПв в синапсах МВ-ГЯМ, увеличению активности нейронов ГЯМ и последующему возбуждению дофаминергических клеток. В отсутствие входа от КП будет меньше и активность нейронов ГЯМ. Следовательно, снизится их возбуждающее действие на дофаминергические клетки.

Ранее нами было указано на то, что и в отсутствие дофамина модификация возбуждательных и тормозных синаптических входов к нейронам мозжечка может происходить одновременно и взаимозависимо [5, 115]. Аналогичное предположение было сделано позднее в работах [49, 81]. Как указывалось выше, при небольших концентрациях дофамина активируются Д1 рецепторы. Если вход МВ-КЗ первоначально не был сильным, активация Д1 рецепторов на КЗ, а также на возбуждательных и тормозных нейронах ГЯМ может способствовать увеличению их активности. Поскольку тормозные нейроны ГЯМ проецируются в НО, увеличится торможение клеток НО и уменьшится их возбуждающее действие на нейроны ГЯМ. При этом уровень Ca^{2+} в нейронах ГЯМ будет относительно низким, на входе МВ-ГЯМ сможет индуцироваться ДПв и активность нейронов ГЯМ возрастет. В результате увеличится их возбуждающее влияние на таламус, а через него на новую кору и стриатум. Блокада Д1 рецепторов должна приводить к противоположному эффекту. Действительно показано, что блокада Д1 рецепторов приводит к снижению активности нейронов в медиальной фронтальной коре и ухудшению выполнения поведенческой задачи [58]. О важной роли тормозных нейронов ГЯМ свидетельствует тот факт, что их избирательное ингибирование приводит к нарушению пространственной навигации [79].

Поскольку при высоких концентрациях дофамина смогут активироваться Д3 рецепторы, выраженность ДПв в синапсах МВ-ГЯМ должна снизиться. В результате уменьшится возбужде-

ние нейронов таламуса, а также их клеток-мишеней в новой коре и стриатуме. По-видимому, такой механизм может лежать в основе данных о том, что введение агониста Д2/Д3 рецепторов в долики 9 и 10 мозжечка снижает локомоторную активность [9].

Нейроны ГЯМ могут влиять на активность нейронных цепей К–БГ–Т–К, включающих моторные, зрительные и слуховые области новой коры, поскольку через ядра таламуса возбуждают клетки новой коры, шипиковые клетки стриатума и дофаминергические нейроны. Показано, что таламо-стриатный вход оказывает существенное влияние на активность шипиковых клеток [64]. Стимуляция дисинаптического пути из мозжечка в стриатум через вентролатеральное ядро таламуса меняла коротколатентные (около 10 мс) ответы примерно у половины нейронов стриатума [29]. Если изолированная высокочастотная стимуляция коры приводила к ДДв на кортико-стриатном входе, то одновременная стимуляция коры и мозжечка меняла знак модификации на ДПв [29]. Как следует из предложенного нами механизма функционирования БГ [116], улучшение условий модификации кортико-стриатных входов способствует синергичному растормаживанию по прямому и непрямоу пути через БГ нейронов таламуса, СТЯ и ППЯ. Поскольку нейроны СТЯ и ППЯ возбуждают дофаминергические клетки, активность последних должна возрасти.

Методом визуализации показано, что при различных стратегиях улучшения выполнения задачи в активность вовлекаются разные участки цепей БГ–мозжечок–новая кора [45], причем активность топографически связанных БГ, мозжечка и новой коры меняется во время обучения. Вначале активируется цепь, включающая вентромедиальную ПФК, вентральный стриатум, заднюю часть мозжечка. По мере прогресса обучения активируется ассоциативная когнитивная цепь, включающая дорзолатеральную ПФК, дорзомедиальный стриатум и латеральную заднюю часть мозжечка. Затем активность смещается в моторную часть цепи, которая включает дополнительную моторную область коры, скорлупу стриатума и переднюю часть мозжечка [18]. Известно, что выбор и параметры движения регулируются мотивацией. С помощью метода визуализации показано, что активация мозжечка коррелирует с параметрами движения, которые модулируются мотивацией [126].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ особенностей взаимодействий в нейронных сетях, включающих мозжечок, БГ и новую кору, представляет интерес в связи с тем, что нарушения функционирования этих цепей связаны с различными заболеваниями. Так, перенос

аномальной активности мозжечка в БГ может привести к дистонии [29]. Анормальное функционирование цепи, которая включает хвостатое ядро стриатума, латеральную часть мозжечка и дорзолатеральную ПФК, ассоциируют с когнитивной дисфункцией при болезни Альцгеймера [138] и состоянии тревожности [26]. Червь мозжечка участвует в процессах, связанных с эмоциональной памятью и с двигательными ответами на эмоционально значимые стимулы. Нарушения функционирования этой структуры ассоциируют с аутизмом и шизофренией [123]. Проведенный в настоящей работе анализ возможных механизмов взаимосвязанного функционирования указанных структур может быть полезен для поиска подходов к лечению некоторых неврологических заболеваний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Калиниченко С.Г., Охотин В.Е.* Униполярные кисточковые клетки — новый тип возбудительных интернейронов коры мозжечка и улитковых ядер мозгового ствола // *Морфология*. 2003. Т. 124. № 6. С. 7–21.
2. *Мелик-Мусян А.Б., Фанарджян В.В.* Морфологические особенности клеток Лугаро коры мозжечка // *Морфология*. 2003. Т. 123. № 2. С. 42–47.
3. *Силькис И.Г.* Унифицированный постсинаптический механизм пластичности в стриатуме, новой коре, гиппокампе и мозжечке // *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2000. Т. 86. № 5. С. 519–531.
4. *Силькис И.Г.* Механизм модификации возбудительных и тормозных входов к различным нейронам оливо-мозжечковой сети // *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова*. 2000. Т. 50. № 3. С. 372–387.
5. *Силькис И.Г.* Взаимозависимая модификация возбудительных и тормозных связей в оливо-мозжечковой нейронной сети // *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова*. 2000. Т. 50. № 6. С. 899–912.
6. *Силькис И.Г.* Унифицированный постсинаптический механизм влияния различных нейромодуляторов на модификацию возбудительных и тормозных входов к нейронам гиппокампа (Гипотеза) // *Успехи физиол. наук*. 2002. Т. 33. № 1. С. 40–56.
7. *Aizenman C.D., Manis P.B., Linden D.J.* Polarity of long-term synaptic gain change is related to postsynaptic spike firing at a cerebellar inhibitory synapse // *Neuron*. 1998. V. 21. № 4. P. 827–835.
8. *Bagnall M.W., du Lac S.* A new locus for synaptic plasticity in cerebellar circuits // *Neuron*. 2006. V. 51. № 1. P. 5–7.
9. *Barik S., de Beaufort R.* Dopamine D3 modulation of locomotor activity and sleep in the nucleus accumbens and in lobules 9 and 10 of the cerebellum in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol // Biol. Psychiatry*. 2005. V. 29. № 5. P. 718–726.
10. *Barili P., Bronzetti E., Ricci A. et al.* Microanatomical localization of dopamine receptor protein immunoreactivity in the rat cerebellar cortex // *Brain Res*. 2000. V. 854. № 1–2. P. 130–138.
11. *Barmack N.H., Yakhnitsa V.* Functions of interneurons in mouse cerebellum // *J. Neurosci*. 2008. V. 28. № 5. P. 1140–1152.
12. *Barnstable C.J., Wei J.Y., Han M.H.* Modulation of synaptic function by cGMP and cGMP-gated cation channels // *Neurochem. Int*. 2004. 45. № 6. P. 875–884.
13. *Baufreton J., Garret M., Rivera A. et al.* D5 (not D1) dopamine receptors potentiate burst-firing in neurons of the subthalamic nucleus by modulating an L-type calcium conductance // *J. Neurosci*. 2003. V. 23. № 3. P. 816–825.
14. *Belmeguenai A., Hansel C.* A role for protein phosphatases 1, 2A, and 2B in cerebellar long-term potentiation // *J. Neurosci*. 2005. V. 25. № 46. P. 10768–10772.
15. *Belmeguenai A., Hosy E., Bengtsson F. et al.* Intrinsic plasticity complements long-term potentiation in parallel fiber input gain control in cerebellar Purkinje cells // *J. Neurosci*. 2010. V. 30. № 41. P. 13630–13643.
16. *Bengtsson F., Hesslow G.* Cerebellar control of the inferior olive // *Cerebellum (Norway)*. 2006. V. 5. № 1. P. 7–14.
17. *Bostan A.C., Dum R.P., Strick P.L.* Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia // *Trends Cogn. Sci*. 2013. V. 17. P. 241–254.
18. *Bostan A.C., Strick P.L.* The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network // *Nat. Rev. Neurosci*. 2018. V. 19. № 6. P. 338–350.
19. *Bray N.* Cerebellum: The little learning brain // *Nat. Rev. Neurosci*. 2017. V. 18. № 5. P. 263.
20. *Brodal P., Bjaalie J.G.* Salient anatomic features of the cortico-ponto-cerebellar pathway // *Prog. Brain Res*. 1997. V. 114. P. 227–249.
21. *Caligiore D., Arbib M.A., Miall R.C., Baldassarre G.* The super-learning hypothesis: Integrating learning processes across cortex, cerebellum and basal ganglia // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2019. V. 100. P. 19–34.
22. *Caligiore D., Pezzulo G., Baldassarre G. et al.* Consensus paper: towards a systems-level view of cerebellar function: the interplay between cerebellum, basal ganglia, and cortex // *Cerebellum* 2017. V. 16. № 1. P. 203–229.
23. *Carpenter M.B., Carleton S.C., Keller J.T., Conte P.* Connections of the subthalamic nucleus in the monkey // *Brain Res*. 1981. V. 224. № 1. P. 1–29.
24. *Carta I., Chen C.H., Schott A.L. et al.* Cerebellar modulation of the reward circuitry and social behavior // *Science*. 2019. V. 363. № 6424. eaav0581.
25. *Cauda F., Geminiani G., D'Agata F. et al.* Functional connectivity and coactivation of the nucleus accumbens: a combined functional connectivity and

- structure-based meta-analysis // *J. Cogn. Neurosci.* 2011. V. 23. P. 2864–2877.
26. *Caulfield M.D., Zhu D.C., McAuley J.D., Servatius R.J.* Individual differences in resting-state functional connectivity with the executive network: support for a cerebellar role in anxiety vulnerability // *Brain Struct. Funct.* 2016. V. 221. № 6. P. 3081–3093.
 27. *Cavdar S., Özgür M., Çakmak Y.Ö. et al.* Afferent projections of the subthalamic nucleus in the rat: emphasis on bilateral and interhemispheric connections // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* 2018. V. 78. № 3. P. 251–263.
 28. *Chan-Palay V., Palay S.L.* Immunocytochemical localization of cyclic GMP: light and electron microscope evidence for involvement of neuroglia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1979. V. 76. № 3. P. 1485–1488.
 29. *Chen C.H., Fremont R., Arteaga-Bracho E.E., Khodakhah K.* Short latency cerebellar modulation of the basal ganglia // *Nat. Neurosci.* 2014. V. 17. № 12. P. 1767–1775.
 30. *Chio C.L., Lajiness M.E., Huff R.M.* Activation of heterologously expressed D3 dopamine receptors: comparison with D2 dopamine receptors // *Mol. Pharmacol.* 1994. V. 45. № 1. P. 51–60.
 31. *Clark A.M., Leroy F., Martyniuk K.M. et al.* Dopamine D2 receptors in the paraventricular thalamus attenuate cocaine locomotor sensitization // *eNeuro.* 2017. V. 4. № 5. ENEURO.0227-17. 2017.
 32. *Coesmans M., Weber J.T., De Zeeuw C.I., Hansel C.* Bidirectional parallel fiber plasticity in the cerebellum under climbing fiber control // *Neuron.* 2004. V. 44. № 4. P. 691–700.
 33. *Correia S.S., Duarte C.B., Faro C.J. et al.* Protein kinase C gamma associates directly with the GluR4 alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor subunit. Effect on receptor phosphorylation // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. № 8. P. 6307–6313.
 34. *Cover K.K., Gyawali U., Kerkhoff W.G. et al.* Activation of the rostral intralaminar thalamus drives reinforcement through striatal dopamine release // *Cell Rep.* 2019. V. 26. № 6. P. 1389–1398.
 35. *Cupello A., Robello M.* GABA(A) receptor modulation in rat cerebellum granule cells // *Recept. Channels.* 2000. V. 7. № 2. P. 151–171.
 36. *D'Angelo E.* The critical role of Golgi cells in regulating spatio-temporal integration and plasticity at the cerebellum input stage // *Front. Neurosci.* 2008. V. 2. № 1. P. 35–46.
 37. *D'Angelo E., Mapelli L., Casellato C. et al.* Distributed circuit plasticity: new clues for the cerebellar mechanisms of learning // *Cerebellum.* 2016. V. 15. № 2. P. 139–151.
 38. *D'Angelo E., Rossi P., Gall D. et al.* Long-term potentiation of synaptic transmission at the mossy fiber-granule cell relay of cerebellum // *Prog. Brain Res.* 2005. V. 148. P. 69–80.
 39. *D'Angelo E., Solinas S., Mapelli J. et al.* The cerebellar Golgi cell and spatiotemporal organization of granular layer activity // *Front. Neural Circuits.* 2013. V. 7. Article 93.
 40. *Diaz J., Lévesque D., Lammers C.H. et al.* Phenotypical characterization of neurons expressing the dopamine D3 receptor in the rat brain // *Neuroscience.* 1995. V. 65. № 3. P. 731–745.
 41. *Diwakar S., Lombardo P., Solinas S. et al.* Local field potential modeling predicts dense activation in cerebellar granule cells clusters under LTP and LTD control // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 7. P. e21928.
 42. *Doya K.* Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. This opinion paper provides a perspective on the learning-oriented specializations of the basal ganglia and the cerebellum // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2000. V. 10. № 6. P. 732–739.
 43. *Dugué G.P., Dumoulin A., Triller A., Dieudonné S.* Target-dependent use of co-released inhibitory transmitters at central synapses // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 28. P. 6490–6498.
 44. *Eyre M.D., Nusser Z.* Only a Minority of the inhibitory inputs to cerebellar golgi cells originates from local GABAergic cells // *eNeuro.* 2016. V. 3. № 2. ENEURO.0055-16.2016.
 45. *Fermin A.S., Yoshida T., Yoshimoto J. et al.* Model-based action planning involves cortico-cerebellar and basal ganglia networks // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 31378.
 46. *Fredette B.J., Mugnaini E.* The GABAergic cerebello-olivary projection in the rat // *Anat. Embryol. (Berl).* 1991. V. 184. № 3. P. 225–243.
 47. *Galliano E., Mazarrello P., D'Angelo E.* Discovery and rediscoveries of Golgi cells // *J. Physiol.* 2010. V. 588. Pt 19. P. 3639–3655.
 48. *Gao Z., Proietti-Onori M., Lin Z. et al.* Excitatory cerebellar nucleocortical circuit provides internal amplification during associative conditioning // *Neuron.* 2016. V. 89. № 3. P. 645–657.
 49. *Gao Z., van Beugen B.J., De Zeeuw C.I.* Distributed synergistic plasticity and cerebellar learning // *Nat. Rev. Neurosci.* 2012. V. 13. № 9. P. 619–635.
 50. *Giolli R.A., Gregory K.M., Suzuki D.A. et al.* Cortical and subcortical afferents to the nucleus reticularis tegmenti pontis and basal pontine nuclei in the macaque monkey // *Vis. Neurosci.* 2001. V. 18. № 5. P. 725–740.
 51. *Giompres P., Delis F.* Dopamine transporters in the cerebellum of mutant mice // *Cerebellum.* 2005. V. 4. № 2. P. 105–111.
 52. *Giovannucci A., Badura A., Deverett B. et al.* Cerebellar granule cells acquire a widespread predictive feedback signal during motor learning // *Nat. Neurosci.* 2017. V. 20. № 5. P. 727–734.
 53. *Glickstein M.* Mossy-fibre sensory input to the cerebellum // *Prog. Brain Res.* 1997. V. 114. P. 251–259.

54. *Guell X., D'Mello A.M., Hubbard N.A. et al.* Functional territories of human dentate nucleus // *Cereb Cortex*. 2020. V. 30. № 4. P. 2401–2417.
55. *Hartell N.A.* Inhibition of cGMP breakdown promotes the induction of cerebellar long-term depression // *J. Neurosci*. 1996. V. 16. № 9. P. 2881–2890.
56. *Hashimoto K., Kano M.* Calcium dependent forms of synaptic plasticity in cerebellar Purkinje cells // *Clin. Calcium*. 2001. V. 11. № 11. P. 1432–1439.
57. *Heffley W., Hull C.* Classical conditioning drives learned reward prediction signals in climbing fibers across the lateral cerebellum // *Elife*. 2019. V. 8. e46764.
58. *Heskje J., Heslin K., De Corte B.J. et al.* Cerebellar D1DR-expressing neurons modulate the frontal cortex during timing tasks // *Neurobiol. Learn. Mem*. 2020. V. 170. P. 107067.
59. *Holloway Z.R., Paige N.B., Comstock J.F. et al.* Cerebellar modulation of mesolimbic dopamine transmission is functionally asymmetrical // *Cerebellum*. 2019. V. 18. № 5. P. 922–931.
60. *Hoshi E., Tremblay L., Feger J. et al.* The cerebellum communicates with the basal ganglia // *Nat. Neurosci*. 2005. V. 8. P. 1491–1493.
61. *Inagaki K., Hirata Y.* Computational theory underlying acute vestibulo-ocular reflex motor learning with cerebellar long-term depression and long-term potentiation // *Cerebellum*. 2017. V. 16. № 4. P. 827–839.
62. *Ishibashi T., Wakabayashi J., Ohno Y.* 7-Hydroxy-N,N'-di-n-propyl-2-aminotetraline, a preferential dopamine D3 agonist, induces c-fos mRNA expression in the rat cerebellum // *Jpn. J. Pharmacol*. 2002. V. 89. № 3. P. 309–315.
63. *Isope P., Barbour B.* Properties of unitary granule cell–Purkinje cell synapses in adult rat cerebellar slices // *J. Neurosci*. 2002. V. 22. № 22. P. 9668–9678.
64. *Johnson K.A., Mateo Y., Lovinger D.M.* Metabotropic glutamate receptor 2 inhibits thalamically-driven glutamate and dopamine release in the dorsal striatum // *Neuropharmacology*. 2017. V. 117. P. 114–123.
65. *Jörntell H.* Cerebellar synaptic plasticity and the credit assignment problem // *Cerebellum*. 2016. V. 15. № 2. P. 104–111.
66. *Jörntell H., Ekerot C.F.* Receptive field plasticity profoundly alters the cutaneous parallel fiber synaptic input to cerebellar interneurons *in vivo* // *J. Neurosci*. 2003. V. 23. № 29. P. 9620–9631.
67. *Joseph B., Nandhu M.S., Paulose C.S.* Dopamine D1 and D2 receptor functional down regulation in the cerebellum of hypoxic neonatal rats: neuroprotective role of glucose and oxygen, epinephrine resuscitation // *Pharmacol. Res*. 2010. V. 61. № 2. P. 136–141.
68. *Jurado S., Sánchez-Prieto J., Torres M.* Elements of the nitric oxide/cGMP pathway expressed in cerebellar granule cells: biochemical and functional characterisation // *Neurochem. Int*. 2004. V. 45. № 6. P. 833–843.
69. *Kawaguchi S.Y., Hirano T.* Signaling cascade regulating long-term potentiation of GABA(A) receptor responsiveness in cerebellar Purkinje neurons // *J. Neurosci*. 2002. V. 22. № 10. P. 3969–3976.
70. *Kawaguchi S.Y., Hirano T.* Gating of long-term depression by Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II through enhanced cGMP signalling in cerebellar Purkinje cells // *J. Physiol*. 2013. V. 591. № 7. P. 1707–1730.
71. *Ke M.C., Guo C.C., Raymond J.L.* Elimination of climbing fiber instructive signals during motor learning // *Nature Neurosci*. 2009. V. 12. № 9. P. 1171–1179.
72. *Kelly R.M., Strick P.L.* Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate // *J. Neurosci*. 2003. V. 23. № 23. P. 8432–8444.
73. *Kitai S.T., Kita H.* in: *The Basal Ganglia II.* // *Advances in Behavioral Biology* V. 32 (eds. *Carpenter M.B. & Jayaraman A.*) Springer. Boston, 1987. P. 357–373.
74. *Kono M., Kakegawa W., Yoshida K., Yuzaki M.* Interneuronal NMDA receptors regulate long-term depression and motor learning in the cerebellum // *J. Physiol*. 2019. V. 597. № 3. P. 903–920.
75. *Korchounov A., Meyer M.F., Krasnianski M.* Postsynaptic nigrostriatal dopamine receptors and their role in movement regulation // *J. Neural Transm. (Vienna)*. 2010. V. 117. № 12. P. 1359–1369.
76. *Krishek B.J., Xie X., Blackstone C., Haganir R.L. et al.* Regulation of GABAA receptor function by protein kinase C phosphorylation // *Neuron*. 1994. V. 12. № 5. P. 1081–1095.
77. *Lamont M.G., Weber J.T.* The role of calcium in synaptic plasticity and motor learning in the cerebellar cortex // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2012. V. 36. № 4. P. 1153–1162.
78. *Lee H.S., Kosinski R.J., Mihailoff G.A.* Collateral branches of cerebellopontine axons reach the thalamus, superior colliculus, or inferior olive: a double-fluorescence and combined fluorescence-horseradish peroxidase study in the rat // *Neuroscience*. 1989. V. 28. № 3. P. 725–734.
79. *Locke T.M., Soden M.E., Miller S.M. et al.* Dopamine D(1) receptor-positive neurons in the lateral nucleus of the cerebellum contribute to cognitive behavior // *Biol. Psychiatry*. 2018. V. 84. № 6. P. 401–412.
80. *Maffei A., Prestori F., Shibuki K. et al.* NO enhances presynaptic currents during cerebellar mossy fiber-granule cell LTP // *J. Neurophysiol*. 2003. V. 90. № 4. P. 2478–2483.
81. *Mapelli L., Pagani M., Garrido J.A., D'Angelo E.* Integrated plasticity at inhibitory and excitatory synapses in the cerebellar circuit // *Front. Cell. Neurosci*. 2015. V. 9. Article 169.
82. *Martres M.P., Sales N., Bouthenet M.L., Schwartz J.C.* Localisation and pharmacological characterisation of D-2 dopamine receptors in rat cerebral neocortex and cerebellum using [125I]iodosulpride // *Eur. J. Pharmacol*. 1985. V. 118. № 3. P. 211–219.

83. *McDonald B.J., Moss S.J.* Differential phosphorylation of intracellular domains of gamma-aminobutyric acid type A receptor subunits by calcium/calmodulin type 2-dependent protein kinase and cGMP-dependent protein kinase // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. № 27. P. 18111–18117.
84. *Mehdizadeh M., Ashtari N., Jiao X. et al.* Alteration of the dopamine receptors' expression in the cerebellum of the lysosomal acid phosphatase 2 mutant (Naked-Ataxia (NAX)) mouse // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 8. P. 2914.
85. *Melchitzky D.S., Lewis D.A.* Tyrosine hydroxylase- and dopamine transporter-immunoreactive axons in the primate cerebellum. Evidence for a lobular- and laminar-specific dopamine innervation // *Neuropsychopharmacology.* 2000. V. 22. № 5. P. 466–472.
86. *Melchitzky D.S., Lewis D.A.* Dopamine transporter-immunoreactive axons in the mediodorsal thalamic nucleus of the macaque monkey // *Neuroscience.* 2001. V. 103. № 4. P. 1033–1042.
87. *Medina J.F.* Teaching the cerebellum about reward // *Nat. Neurosci.* 2019. V. 22. № 6. P. 846–848.
88. *Mei Y.A., Griffon N., Buquet C. et al.* Activation of dopamine D4 receptor inhibits an L-type calcium current in cerebellar granule cells // *Neuroscience.* 1995. V. 68. № 1. P. 107–116.
89. *Mihailoff G.A.* Identification of pontocerebellar axon collateral synaptic boutons in the rat cerebellar nuclei // *Brain Res.* 1994. V. 648. № 2. P. 313–318.
90. *Mittleman G., Goldowitz D., Heck D.H., Blaha C.D.* Cerebellar modulation of frontal cortex dopamine efflux in mice: relevance to autism and schizophrenia // *Synapse.* 2008. V. 62. № 7. P. 544–550.
91. *Moon C., Jaber P., Otto-Bruc A. et al.* Calcium-sensitive particulate guanylyl cyclase as a modulator of cAMP in olfactory receptor neurons // *J. Neurosci.* 1998. V. 18. № 9. P. 3195–3205.
92. *Morishita W., Sastry B.* Postsynaptic mechanisms underlying long term depression of gabaergic transmission in neurons of the deep cerebellar nuclei // *J. Neurophysiol.* 1996. V. 76. № 1. P. 59–68.
93. *Moss, S.J., Smart, T.G., Blackstone C.D., Haganir R.L.* Functional modulation of GABAA receptors by cAMP-dependent protein phosphorylation // *Science.* 1992. V. 257. № 5070. P. 661–665.
94. *Ouardouz M., Sastry B.R.* Mechanisms underlying LTP of inhibitory synaptic transmission in the deep cerebellar nuclei // *J. Neurophysiol.* 2000. V. 84. № 3. P. 1414–1421.
95. *Özcan O.O., Wang X., Binda F. et al.* Differential coding strategies in glutamatergic and gabaergic neurons in the medial cerebellar nucleus // *J. Neurosci.* 2020. V. 40. № 1. P. 159–170.
96. *Person A.L., Raman I.M.* Deactivation of L-type Ca current by inhibition controls LTP at excitatory synapses in the cerebellar nuclei // *Neuron.* 2010. V. 66. № 4. P. 550–569.
97. *Ploghaus A., Tracey I., Clare S. et al.* Learning about pain: the neural substrate of the prediction error for aversive events // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. V. 97. № 16. P. 9281–9286.
98. *Pugh J.R., Raman I.M.* Mechanisms of potentiation of mossy fiber EPSCs in the cerebellar nuclei by coincident synaptic excitation and inhibition. Version 2 // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. № 42. P. 10549–10560.
99. *Pugh J.R., Raman I.M.* Nothing can be coincidence: synaptic inhibition and plasticity in the cerebellar nuclei // *Trends Neurosci.* 2009. V. 32. № 3. P. 170–177.
100. *Rancillac A., Crépel F.* Synapses between parallel fibres and stellate cells express long-term changes in synaptic efficacy in rat cerebellum // *J. Physiol.* 2004. V. 554. Pt. 3. P. 707–720.
101. *Ren S.Q., Yan J.Z., Zhang X.Y. et al.* PKC λ is critical in AMPA receptor phosphorylation and synaptic incorporation during LTP // *EMBO J.* 2013. V. 32. № 10. P. 1365–1380.
102. *Robberechts Q., Wijnants M., De Schutter E.* Long-term depression at parallel fiber to Golgi cell synapses // *J. Neurophysiol.* 2010. V. 104. № 6. P. 3413–3423.
103. *Robello M., Amico C., Cupello A.* Cerebellar granule cell GABA(A) receptors studied at the single-channel level: modulation by protein kinase G // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998. V. 253. № 3. P. 768–773.
104. *Rogers T.D., Dickson P.E., Heck D.H. et al.* Connecting the dots of the cerebro-cerebellar role in cognitive function: neuronal pathways for cerebellar modulation of dopamine release in the prefrontal cortex // *Synapse.* 2011. V. 65. № 11. P. 1204–12.
105. *Rogers T.D., Dickson P.E., McKimm E. et al.* Reorganization of circuits underlying cerebellar modulation of prefrontal cortical dopamine in mouse models of autism spectrum disorder // *Cerebellum.* 2013. V. 12. № 4. P. 547–556.
106. *Roggeri L., Riviaccio B., Rossi P., D'Angelo E.* Tactile stimulation evokes long-term synaptic plasticity in the granular layer of cerebellum // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. № 25. P. 6354–6359.
107. *Sachidanandan D., Reddy H.P., Mani A. et al.* The neuropeptide orexin-a inhibits the GABAA receptor by pkc and Ca²⁺/CaMKII-dependent phosphorylation of its β 1 subunit // *J. Mol. Neurosci.* 2017. V. 61. № 4. P. 459–467.
108. *Sanoja R., Taepavaraprak N., Benda E. et al.* Enhanced excitability of thalamic sensory neurons and slow-wave EEG pattern after stimuli that induce spinal long-term potentiation // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 38. P. 15109–15119.
109. *Sarpong G.A., Vibulyaseck S., Luo Y. et al.* Cerebellar modules in the olivo-cortico-nuclear loop demarcated by *pcdh10* expression in the adult mouse // *J. Comp. Neurol.* 2018. V. 526. № 15. P. 2406–2427.
110. *Schonewille M., Gao Z., Boele H.J. et al.* Reevaluating the role of LTD in cerebellar motor learning // *Neuron.* 2011. V. 70. № 1. P. 43–50.

111. *Seja P., Schonewille M., Spitzmaul G. et al.* Raising cytosolic Cl⁻ in cerebellar granule cells affects their excitability and vestibulo-ocular learning // *EMBO J.* 2012. V. 31. № 5. P. 1217–1230.
112. *Shen K.Z., Zhu Z.T., Munhall A., Johnson S.W.* Synaptic plasticity in rat subthalamic nucleus induced by high-frequency stimulation // *Synapse.* 2003. V. 50. № 4. P. 314–319.
113. *Shinoda Y., Sugihara I., Wu H.S., Sugiuchi Y.* The entire trajectory of single climbing and mossy fibers in the cerebellar nuclei and cortex // *Prog. Brain Res.* 2000. V. 124. P. 173–186.
114. *Silkis I.G.* The unitary modification rules for neural networks with excitatory and inhibitory synaptic plasticity // *Biosystems.* 1998. V. 48. № 1–3. P. 205–213.
115. *Silkis I.* Interrelated modification of excitatory and inhibitory synapses in three-layer olivary-cerebellar neural network // *Biosystems.* 2000. V. 54. № 3. P. 141–149.
116. *Silkis I.* The cortico-basal ganglia-thalamocortical circuit with synaptic plasticity. II. Mechanism of synergistic modulation of thalamic activity via the direct and indirect pathways through the basal ganglia // *Biosystems.* 2001. V. 59. № 1. P. 7–14.
117. *Silkis I.* A hypothetical role of cortico-basal ganglia-thalamocortical loops in visual processing // *Biosystems.* 2007. V. 89. № 1–3. P. 227–235.
118. *Sola E., Prestori F., Rossi P. et al.* Increased neurotransmitter release during long-term potentiation at mossy fibre-granule cell synapses in rat cerebellum // *J. Physiol.* 2004. V. 557. Pt. 3. P. 843–861.
119. *Soler-Llavina G.J., Sabatini B.L.* Synapse-specific plasticity and compartmentalized signaling in cerebellar stellate cells // *Nature Neurosci.* 2006. V. 9. № 6. P. 798–806.
120. *Song Q., Zheng H.W., Li X.H. et al.* Selective Phosphorylation of AMPA receptor contributes to the network of long-term potentiation in the anterior cingulate cortex // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. № 35. P. 8534–8548.
121. *Stern E.A., Kincaid A.E., Wilson C.J.* Spontaneous subthreshold membrane potential fluctuations and action potential variability of rat corticostriatal and striatal neurons in vivo // *J. Neurophysiol.* 1997. V. 77. P. 1697–1715.
122. *Steulet A.F., Bernasconi R., Leonhardt T. et al.* Effects of selective dopamine D1 and D2 receptor agonists on the rate of GABA synthesis in mouse brain // *Eur. J. Pharmacol.* 1990. V. 191. № 1. P. 19–27.
123. *Strata P.* The emotional cerebellum // *Cerebellum.* 2015. V. 14. № 5. P. 570–577.
124. *Sugiyama Y., Kawaguchi S.Y., Hirano T.* mGluR1-mediated facilitation of long-term potentiation at inhibitory synapses on a cerebellar Purkinje neuron // *Eur. J. Neurosci.* 2008. V. 27. № 4. P. 884–896.
125. *Tsanov M., Vann S.D., Erichsen J.T. et al.* Differential regulation of synaptic plasticity of the hippocampal and the hypothalamic inputs to the anterior thalamus // *Hippocampus.* 2011. V. 21. № 1. P. 1–8.
126. *Turner R.S., Desmurget M., Grethe J. et al.* Motor subcircuits mediating the control of movement extent and speed // *J. Neurophysiol.* 2003. V. 90. № 6. P. 3958–3566.
127. *Vessotskie J.M., Kung M.P., Chumpradit S., Kung H.F.* Quantitative autoradiographic studies of dopamine D3 receptors in rat cerebellum using [¹²⁵I]S(-)-5-OH-PIPAT // *Brain Res.* 1997. V. 778. № 1. P. 89–98.
128. *Wagner M.J., Kim T.H., Savall J. et al.* Cerebellar granule cells encode the expectation of reward // *Nature.* 2017. V. 544. № 7648. P. 96–100.
129. *Wang Z., Liang S., Yu S. et al.* Distinct Roles of Dopamine Receptors in the Lateral Thalamus in a Rat Model of Decisional Impulsivity // *Neurosci. Bull.* 2017. V. 33. № 4. P. 413–422.
130. *Watabe-Uchida M., Zhu L., Ogawa S.K.* Whole-brain mapping of direct inputs to midbrain dopamine neurons // *Neuron.* 2012. V. 74. № 5. P. 858–873.
131. *Wexler E.M., Stanton P.K., Nawy S.* Nitric oxide depresses GABAA receptor function via coactivation of cGMP-dependent kinase and phosphodiesterase // *J. Neurosci.* 1998. V. 18. № 7. P. 2342–2349.
132. *Willis W.D.* Long-term potentiation in spinothalamic neurons // *Brain Res. Rev.* 2002. V. 40. № 1–3. P. 202–214.
133. *Wright C.I., Groenewegen H.J.* Patterns of overlap and segregation between insular cortical, intermediodorsal thalamic and basal amygdaloid afferents in the nucleus accumbens of the rat // *Neuroscience.* 1996. V. 73. № 2. P. 359–373.
134. *Wu Y., Raman I.M.* Facilitation of mossy fibre-driven spiking in the cerebellar nuclei by the synchrony of inhibition // *J. Physiol.* 2017. V. 595. № 15. P. 5245–5264.
135. *Xu W., Edgley S.A.* Climbing fibre-dependent changes in Golgi cell responses to peripheral stimulation // *J. Physiol.* 2008. V. 586. № 20. P. 4951–4959.
136. *Yang G., Zhou M.H., Ren Z. et al.* Amoxapine inhibits delayed outward rectifier K(+) currents in cerebellar granule cells via dopamine receptor and protein kinase A activation // *Cell Physiol. Biochem.* 2011. V. 28. № 1. P. 163–174.
137. *Zhang W., Linden D.J.* Long-term depression at the mossy fiber deep cerebellar nucleus synapse // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. № 26. P. 6935–6944.
138. *Zheng W., Liu X., Song H. et al.* Altered functional connectivity of cognitive-related cerebellar subregions in Alzheimer's disease // *Front. Aging Neurosci.* 2017. V. 9. Article 143.
139. *Zheng N., Raman I.M.* Synaptic inhibition, excitation, and plasticity in neurons of the cerebellar nuclei // *Cerebellum.* 2010. V. 9. № 1. P. 56–66.

Effect of Dopamine on The Interdependent Functioning of The Cerebellum, Basal Ganglia and Neocortex (A Hypothetical Mechanism)

I. G. Silkis*

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 117485 Russia
**e-mail: isa-silkis@mail.ru*

Abstract—The proposed mechanism for the effect of dopamine on the interdependent functioning of the cerebellum, basal ganglia, neocortex and thalamus is based on its modulatory action in the efficacy of synaptic transmission. It follows from the modification rules which have been formulated that activation of D1 receptors promotes induction of LTP of the efficacy of synapses formed by mossy fibers on granule cells, and neurons of the deep cerebellar nuclei (given that these neurons are inhibited by Purkinje cells). As a result, disynaptic excitation (through the thalamic nuclei) of cerebellar target cells in the neocortex, striatum and dopaminergic structures is enhanced. An increase in thalamo-striatal excitation facilitates dopamine-dependent modification of the efficacy of cortico-striatal inputs and subsequent disinhibition through the basal ganglia of the same thalamic cells and connected with them neocortical neurons. With a significant increase in the concentration of dopamine, D3 receptors can be activated on the Purkinje cells and neurons of the deep cerebellar nuclei. Subsequent induction of LTD at their excitatory inputs must lead to weakening in the excitation of thalamic and dopaminergic neurons. The proposed mechanism may underlie the participation of the cerebellum in the performance of tasks previously associated with the involvement of only the basal ganglia and neocortex.

Keywords: synaptic plasticity, dopamine, cerebellum, basal ganglia, interneuronal connections

УДК 612

МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА КАК ОБЪЕКТ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ

© 2021 г. Н. Г. Незнанов^{a, b}, Л. В. Леонова^a, Г. В. Рукавишников^a,
Е. Д. Касьянов^a, Г. Э. Мазо^{a, *}

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

^bФедеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова” Минздрава России, Санкт-Петербург, 197022 Россия

*e-mail: galina-mazo@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.03.2020 г.

После доработки 20.06.2020 г.

Принята к публикации 03.10.2020 г.

В обзоре представлены данные, демонстрирующие возможное влияние микробиоты кишечника на развитие психических расстройств. Рассмотрены механизмы двусторонней связи кишечной микробиоты и центральной нервной системы через эндокринную, иммунную и энтеральную нервную системы. Приведены данные об изменениях состава микробиоты при депрессии, биполярном аффективном расстройстве и шизофрении. Обосновывается актуальность более детального изучения роли микробиома человека в развитии психических расстройств и поиска новых подходов к их лечению.

Ключевые слова: микробиом, микробиота кишечника, психические расстройства, этиопатогенез

DOI: 10.31857/S0301179821010069

ВВЕДЕНИЕ

Психические расстройства являются гетерогенными, мультифакториальными заболеваниями, в развитии которых участвуют как генетические, так и внешнесредовые факторы [89]. Такая разнородность определяет трудность в обнаружении патофизиологического субстрата психопатологии и отрицательно влияет на поиск специфичных и чувствительных биомаркеров и эффективного таргетного лечения психических расстройств [51]. В свою очередь, это приводит к высокой распространенности терапевтической резистентности в реальной клинической практике и доминированию клинического подхода в диагностике психических расстройств [65].

Ранее основной фокус в изучении патофизиологии психических расстройств делался на нервную систему, вокруг которой и сформировались самые распространенные гипотезы развития психической патологии (нейромедиаторные, нейроэндокринные, нейродегенеративные и др.) [38]. Вместе с тем, психические расстройства демонстрируют высокий уровень перекрытия как на генетическом, так и на фенотипическом (нейробиологическом и клиническом) уровнях, что

опять же отрицательно сказывается на специфичности биомаркеров и поиске новых целей для терапии [58]. За последнее время на фармацевтическом рынке не появилось ни одного нового психотропного препарата, эффективность которого значительно превышала бы традиционные. Основные направления современных исследований в терапии психических расстройств и преодоления терапевтической резистентности – тестирование монотерапии или аугментация лекарственными препаратами, используемыми в соматической медицине (гормоны, противовоспалительные препараты, антиоксиданты, витамины) [69, 3, 101]. Поиск новых путей развития психических расстройств – приоритетная задача современной психиатрии.

В последнее десятилетие наблюдается растущее понимание фундаментальной роли, которую играет раннее формирование разнообразной и сбалансированной кишечной микробиоты и ее последующее поддержание для будущего здоровья хозяина. Кишечная микробиота в настоящее время рассматривается как ключевой регулятор свободной двунаправленной связи между кишечником и головным мозгом (ось кишечник–мозг).

Результаты крупных исследований продемонстрировали, что двунаправленное взаимодействие микроорганизмов кишечника и головного мозга влияет на различные виды деятельности нервной системы (такие как реакция на стресс, поведение и настроение) через общие иммунные и нейроэндокринные системные пути [51].

Ряд доклинических исследований продемонстрировал, что микробиота, и в целом весь микробиом, могут играть ключевую роль в развитии нейродегенеративных и нервно-психических расстройств, включая депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство, шизофрению, аутизм, болезнь Паркинсона и др.. Однако, до сих пор не ясно, связаны ли эти изменения в микробиоме причинно с данными заболеваниями или являются их следствием [18]. Новые данные о взаимодействии между мозгом, кишечником и микробиомом могут помочь объяснить механизмы, лежащие в основе этих сложных взаимодействий.

Целью настоящего обзора является анализ роли микробиоты кишечника в развитии распространенных психических расстройств и возможностей его коррекции.

1. МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И ЕЕ ФУНКЦИИ

1.1. Понятие микробиота

Микробиота человека — это совокупность микробных биоценозов, занимающих различные биотопы (кожа, желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути, гениталии и т.д.) организма. В состав микробиоты входят бактерии, грибы, археи, вирусы и бактериофаги.

Отмечено большое разнообразие состава микробиоты между людьми, на уровне от типа до вида и штамма, даже для близнецов, и для разных биотопов одного человека. Таксономическое разнообразие микробиоты изменяется в течении жизни, оно невелико у детей, достигает максимума у взрослых и снижается у пожилых людей, а также при многих заболеваниях и лечении антибактериальными препаратами.

Совокупность всех генов микроорганизмов в организме человека называется микробиомом [92]. Микробиом — динамическая система, в которой одни виды/штаммы появляются и исчезают, а другие могут сохраняться длительное время. Однако, имеется набор генов, свойственный всем индивидуумам. Эти гены соответствуют коровому микробиому, определяемому не на таксономическом, а на функциональном уровне. Коровый микробиом включает совокупность метаболических модулей и регуляторных путей, способных поддерживать функциональное постоянство мик-

робиома даже при изменении его таксономического состава [62].

В настоящий момент большое внимание уделяется изучению кишечной микробиоты, она является более значимой по количеству микроорганизмов, их разнообразию и влиянию таксономического состава на гомеостаз организма хозяина. Микробиота кишечника представляет собой популяцию микроорганизмов в толстом кишечнике, которые образуют симбиотический суперорганизм, который развивается совместно с организмом хозяина [27]. В последнее десятилетие изучение микробиома — быстро развивающаяся область знаний, что связано с изменением методов и подходов к его изучению, применению геномных методов, которые позволили более точно идентифицировать большое количество видов микроорганизмов [52].

Микробиом содержит 1013 микроорганизмов с более чем 1000 уникальными бактериальными видами, содержащими от 2 до 20 миллионов уникальных генов, кишечный микробиом представляет собой сложную геномную структуру, в которой в 100 раз больше генов, чем в геноме человека [41, 46].

В 2011 году на основании метагеномных исследований было показано существование трех типов микробиоты кишечника, называемые энтеротипом, различающихся по видовому и функциональному составу [5]. В первом энтеротипе преобладают бактерии родов *Bacteroides* и *Parabacteroides*. Во втором *Prevotella* и *Desulfovibrio*. А третий энтеротип отличается преобладанием *Ruminococcus* и *Blautia*. Наиболее достоверная корреляция энтеротипа и типа питания. *Bacteroides* в толстой кишке была проассоциирована с рационом, богатым белками и животными жирами, а бактерий рода *Prevotella* — преимущественно с преобладанием углеводов. Принадлежность к энтеротипу может определяться сложным сочетанием функциональных параметров организма-хозяина, реактивностью иммунной системы и физиологическими особенностями желудочно-кишечного тракта.

1.2. Функции микробиоты кишечника

В организме хозяина микробиота кишечника выполняет множество функций, обеспечивающих жизнедеятельность макроорганизма. Нормальная микробиота участвует в защите хозяина от патогенных микроорганизмов за счет колонизационной резистентности и синтеза антимикробных белков, играет важную роль в формировании врожденного и приобретенного иммунитета [39, 55]. Разными представителями микробиоты синтезируется ряд важных веществ: эссенциальные нутриенты — витамины группы В, витамин К, био-

тин; аминокислоты – аргинин, глутамин и триптофан; короткоцепочечные жирные кислоты, линолевая кислота и нейротрансмиттеры [20].

В последние годы интенсивно изучается влияние микробиоты кишечника на формирование и функционирование нервной системы, что приводит к повышению значения микробиоты для жизнедеятельности макроорганизма. На данный момент основными объектами исследования являются GF (стерильные, гнотобионты) и SPF (беспатогенные) мыши, в сравнении с обычными здоровыми мышами [77]. Опыты, основанные на сравнении поведенческих, биохимических, морфологических и других различий показали, что стадия колонизации кишечника микробиотой необходима для развития и созревания энтеральной и центральной нервных систем мышей [63]. По результатам исследований, выявлен ряд биохимических, морфологических и поведенческих изменений у GF мышей по сравнению с контрольными, а именно:

1. Изменение уровня метаболизма нейромедиаторов в энтеральной и центральной нервной системе [29];

2. Сенсомоторные изменения в работе кишечника, в виде замедленной выработки желудочного сока и перистальтики кишечника [48];

3. Нейромышечные нарушения приводили к снижению уровня экспрессии генов, кодирующих ключевые ферменты синтеза и транспорта нейротрансмиттеров, а также мышечных сократительных белков [44];

4. Симптомы тревожности в поведенческих тестах [81];

5. Нарушение памяти предположительно в связи с изменением уровня экспрессии нейротрофического фактора головного мозга [40].

Тем не менее, все выявленные нарушения восстанавливались при пересадке мышам кишечной микробиоты обычных здоровых мышей.

2. ОСЬ “КИШЕЧНИК–МОЗГ”

В основе связи микробиоты кишечника и центральной нервной системы лежит система, известная под названием ось “кишечник–мозг”. Данная система является двунаправленной. С одной стороны, мозг посылает сигналы в кишечник, регулирующие состав и функции микробиоты. С другой стороны, микробиота взаимодействует с периферической нервной системой, посылая сигналы через блуждающий нерв в головной мозг, также через афферентные волокна, проходящие в пучках симпатических нервов и иннервируемые спинной мозг. Афферентные волокна вагуса, распределенные по всей толще кишечной стенки, при этом отсутствуют в эпителии и не находятся в прямом контакте с кишечной микробиотой. Вза-

имодействие между микроорганизмами и вагусом осуществляется посредством диффузии бактериальных метаболитов и косвенно через энтеральную нервную систему посредством энтерохромаффинных клеток (ЕЕСs) [37]. ЕЕСs взаимодействуют с блуждающим нервом непосредственно через высвобождение серотонина (5-гидрокситриптамин, 5-НТ), активирующего 5-НТ3 рецепторы, расположенные на вагусных афферентных волокнах и с помощью таких гормонов кишечника, как холецистокинин (ССК), глюкагон-подобный пептид-1, пептид YY [98]. Кроме того, ЕЕСs воспринимают сигналы от микробиоты через toll-подобные рецепторы (TLR), которые распознают бактериальные липополисахариды, продукты жизнедеятельности микроорганизмов. Однако, это не единственные пути взаимодействия кишечной микробиоты и центральной нервной системы. Выделяют и другие пути взаимодействия, которые осуществляются через эндокринную и иммунную системы.

Через эндокринную систему связь микробиоты и центральной нервной системы реализуется в двух направлениях, через гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось, половые гормоны [94] и другие гормональные системы [25].

Влияние на гипоталамо-гипофизарную систему оценивалась в исследовании путем сравнения групп крыс F344 (чувствительные к стрессу) гнотобионтов и крыс, свободных от патогенов после стрессовых воздействий. Результаты показали, что у крыс гнотобионтов уровень сывороточного кортикостерона был в 2.8 раз больше по сравнению с крысами, свободными от патогенов. Также у гнотобионтов отмечено повышение экспрессии мРНК рецептора кортикостерон-релизинг гормона и снижение экспрессии мРНК рецепторов к кортикостерону [22]. Эти исследования показали, что присутствие нормальной микробиоты кишечника можно рассматривать как протективный фактор в отношении устойчивости к стрессовым воздействиям.

В других исследованиях, использование пробиотиков *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium longum* и пребиотиков (фруктоза и галактоза) у мышей с депрессивоподобным поведением приводило к снижению уровня циркулирующего кортикостерона [43, 14].

Исследование, проведенное на мышах гнотобионтов с депрессивоподобным поведением, показало увеличение уровня кортизола в моче и адренорекортикотропного гормона в крови, при этом ежедневное введение пробиотиков *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium longum* в течение 30 дней способствовало снижению тревожного поведения по сравнению с контрольной группой. В другой части исследования, проведенном на людях добровольцах, принимавших пробиотики перо-

рально в течении 30 дней, было показано снижение уровня тревоги по шкале HADS [71].

Результаты исследования гипоталамических изменений показали увеличение уровня кортиколиберина и адренокортикотропного гормона у гнотобионтов и безпатогенных мышей. При этом безпатогенные мыши демонстрировали более тревожное поведение, по сравнению с гнотобионтами, что противоречит ранее проведенным исследованиям [23, 103].

В исследовании, проведенном австралийскими учеными на людях, была выявлена положительная корреляция между фекальным уровнем изовалентной кислоты, как одного из метаболитов кишечной микробиоты, депрессией и средним значением утреннего и полуденного кортизола слюны. Показано, что изовалентная кислота может проникать через гематоэнцефалический барьер и препятствовать высвобождению нейромедиаторов. Данные корреляционные паттерны, в дополнение к потенциальной механистической модели, указывают на потенциальную причинно-следственную связь между депрессией и изовалериановой кислотой [90].

Связь центральной нервной системы и кишечной микробиоты также реализуется через иммунную систему и является двунаправленной. Микробиота кишечника находится в тесной связи с лимфатической системой. Данное взаимодействие включает сложные механизмы и мало изучено на данный момент. Тем не менее, имеется немногочисленные литературные данные, исследующие эти механизмы. Влияние иммунной системы на микробиоту отражены в исследованиях, показывающих роль провоспалительного цитокина IL-6 в развитии депрессии [64, 100, 102]. Последние исследования, подтверждающие эти данные, были проведены на мышах с депрессивоподобными симптомами. Развитие симптомов сопровождалось изменениями микробиоты кишечника в виде преобладания в ее составе бактерий рода *Oscillospira* и снижением бактериального соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*. Введение мышам антител к IL-6 приводило к нормализации поведения, снижению количества бактерий рода *Oscillospira* и восстановлению соотношения бактерий типа *Firmicutes/Bacteroidetes* [8].

В другом исследовании формирование депрессивоподобного поведения сопровождалось формированием “стресс-дисбиоза” в виде снижения количества бактерий семейства *Porphyromonadaceae* и повышения колонизации слепой кишки бактериями *Citrobacter rodentium*, вызывающем колит у мышей. Дополнительно у опытной группы было выявлено увеличение экспрессии TNF mRNA в толстом кишечнике, увеличение проницаемости кишечной стенки и, как следствие, транслокация бактерий из кишечника в кровь,

также были обнаружены маркеры нейровоспаления в префронтальной коре (увеличение экспрессии p38MAPK, снижение экспрессии PI3K, протеин киназы B (Akt) и активатора ядерного фактора). Части мышей из опытной группы вводили антибиотики в течении 21 дня, что привело к реверсированию депрессивоподобного поведения, снижению транслокации бактерий и снижению экспрессии p38MAPK [61].

Существует микробиота-инфламмосомная гипотеза, которая показывает связь микробиоты и центральной нервной системы через NLRP3. NLRP3 – рецепторы врожденного иммунитета, входящие в состав инфламмосом, способные обнаруживать сигналы опасности, такие как мочевая кислота и внеклеточная АТФ поврежденных клеток. NLRP3 продуцируется многими иммунными клетками (включая микроглиальные клетки, моноциты, гранулоциты, эпителиальные клетки и клетки Т и В) и участвует в активации каспазы-1. На данный момент накапливаются исследования, подтверждающие роль NLRP3 в стрессовых реакциях и развитии депрессивной симптоматики и системных заболеваний. [4, 34, 97]. Микробиота-инфламмосомная гипотеза формирования депрессии предполагает, что стресс способен активировать NLRP3, вызывая тревожное и депрессивное поведение, путем формирования дисбаланса микробиоты в виде увеличения в составе микроорганизмов, оказывающих провоспалительных эффект [47].

3. ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОТЫ НА ФОРМИРОВАНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

У здоровых людей нормальная микробиота относительно стабильна и образует синергическую связь с хозяином. Нарушения этой взаимосвязи могут иметь серьезные последствия и привести к развитию не только гастроинтестинальных и метаболических, но и психических нарушений [7, 24, 68, 74]. Например, двунаправленная коммуникация между микробиотой и ЦНС влияет на реактивность к стрессу, восприятие боли [36, 52].

Микробиота проходит интенсивный процесс созревания и развития на протяжении всей жизни. Формирование микробиоты происходит параллельно с развитием нервной системы, и они имеют близкие критические окна развития, чувствительные к повреждению. Ранние периоды развития, включая детство и юность, являются наиболее динамичными периодами изменений в отношении микробиоты и развития мозга. Нарушения динамического взаимодействия микробиота–хозяин во время критических периодов могут существенно изменить передачу сигналов между мозгом и кишечником, повлиять на здоро-

вье и увеличить риск формирования психических расстройств в течение жизни [12].

В последнее время ось “кишечник—мозг” рассматривается как один из ключевых игроков на этапах развития нервной системы, на что указывает и то, что события в перинатальном и постнатальном периоде во время начальной колонизации и развития микробиоты могут влиять на формирование функциональных нервных цепей и синаптической пластичности, а также определять не только общее, но и психическое здоровье в дальнейшей жизни [26, 82]. Догма о том, что внутриутробное окружение и плод стерильны до родов, подвергается сомнению. В настоящее время имеются данные, позволяющие предположить, что формирование первичной микробиоты совпадает с этапами формирования нервной системы и критическими периодами формирования мозга [30]. Присутствие у плода таких бактерий, как *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* и *Staphylococcus epidermidis* может быть результатом транслокации кишечных бактерий матери через кровоток и плаценту [50]. Кроме того, было выявлено сходство микробного профиля плаценты и полости рта матери [1].

Важно отметить, что развивающийся мозг в пренатальный период подвержен как экзогенным, так и эндогенным воздействиям. Диета матери, стресс, инфекции могут приводить к нарушениям развития нервной системы и повышают риск развития таких заболеваний, как аутизм, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и шизофрения [33, 66, 73]. Экспериментальные исследования на грызунах дополнительно подтверждают эту гипотезу, демонстрируя, что воздействие микробных патогенов в течение определенных периодов развития приводит к нарушениям поведения, включая поведение, подобное тревожному, и нарушение когнитивной функции [11, 42].

Вовремя и вскоре после рождения происходит формирование микробиоты новорожденного, источником которых является микробиота матери. Первоначальная колонизация кишечника зависит от способа родов. В то время как дети, рожденные в физиологических родах, колонизируются фекальными и вагинальными бактериями от матери, дети, рожденные в результате кесарева сечения, подвергаются воздействию микроорганизмов других биотопов, в основном кожа матери и больничная среда [30]. Формирование микробиоты на ранних этапах развития зависит от разнообразных факторов, таких как гестационный возраст [9], вид вскармливания [91]. Микробиота у детей, которых кормили молочной смесью более разнообразна, чем у детей, находящихся на грудном вскармливании, у которых микробиота имеет более устойчивый характер колонизации. Тем не

менее, дети, вскармливаемые грудью, демонстрируют лучшие результаты по развитию нервной системы и более высокие оценки в тестах интеллекта [54].

4. ВЛИЯНИЕ МИКРОБИОМА НА НЕЙРОМЕДИАТОРЫ

В научной литературе обсуждается роль микробиоты в регулировании серотонинергической системы. В исследовании на мышах показано, что у детенышей самцов гнотобионтов повышен уровень триптофана в плазме, по сравнению с контрольной группой, имеющей нормальную микробиоту кишечника. Уровень триптофана нормализовался при колонизации кишечника представителями нормальной микробиоты, после отлучения от матери [20]. Изменения ЦНС выражались у самцов гнотобионтов в виде увеличения концентрации серотонина в гиппокампе, который не снижался при нормализации уровня триптофана. Увеличение оборота (циркуляции) серотонина в стриатуме у гнотобионтов подтверждалось определением соотношения 5-гидроксииндолуксусная кислота (метаболит серотонина)/серотонин. Считается, что повышение уровня серотонина связано с энтерохроматофинными клетками [85].

Другие исследования также свидетельствуют о повышении у мышей гнотобионтов уровня триптофана и серотонина в плазме [96]. Однако повышение уровня серотонина и триптофана может быть временным, что показано в одном исследовании, где снижение уровня серотонина у мышей гнотобионтов произошло на четвертый день после колонизации кишечника [32]. Также следует отметить исследование, в котором выявлено у крыс гнотобионтов снижение концентрации серотонина в гиппокампе, однако, повышение концентрации серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты, вызванное стрессом, по сравнению с крысами, имеющими нормальную микробиоту кишечника [22]. Обосновать различия между мышами и крысами гнотобионтами не представляется возможным, так как исследования на крысах начали проводиться недавно.

Прямое воздействие микробиоты кишечника на серотонинергическую систему осуществляется посредством ограничения доступности триптофана для организма хозяина вследствие его необходимости для роста некоторых штаммов и впоследствии синтеза индола [57, 59]. Наличие фермента триптофанкиназы у некоторых микроорганизмов также позволяет синтезировать триптофан самостоятельно [80].

Снижение метаболитов дофамина — ванилиновой кислоты и дигидроксифенилуксусной кислоты у пациентов с депрессией свидетельствовало о сни-

жении интенсивности дофаминергических процессов. Такая закономерность была выявлена в ранее проведенных исследованиях [31, 72].

Способность микроорганизмов синтезировать ГАМК изучается давно, однако исследований, показывающих способность представителей нормальной микробиоты кишечника синтезировать данный нейромедиатор мало. Имеющиеся данные говорят о наличии такой способности у некоторых видов бифидо и лактобактерий [10, 53]. В работе японских авторов изучили различия в уровне ГАМК в крови, просвете кишечника и в мозге между мышами гнотобионтами и мышами, которые, будучи сначала гнотобионтами, были колонизированы микробиотой обычных мышей. Уровень ГАМК в крови и кишечнике был достоверно выше во второй группе. Однако различий в количестве ГАМК в мозге в двух группах мышей не наблюдалось. Это подтверждает тот факт, что ГАМК синтезируется кишечной микробиотой и попадает в кровь; а проникновение в мозг строго контролируется гематоэнцефалическим барьером. Вероятнее всего влияние ГАМК на организм хозяина осуществляется иначе, опосредованно, например, через блуждающий нерв или энтеральную нервную систему [67]. Роль блуждающего нерва во влиянии ГАМК-синтезирующей микробиоты показано в исследовании, где сначала введение мышам штамма *L. rhamnosus* JB-1 приводило к повышению количества ГАМК-ергических рецепторов в мозге и к снижению тревожно- и депрессивноподобного поведения по сравнению с контрольной группой. Затем, опыт был повторен с ваготомизированными мышами, т.е. с мышами с иссеченным блуждающим нервом. В результате, введение штамма *L. rhamnosus* JB-1 ваготомизированным мышам не имело никакого влияния ни на экспрессию ГАМК-рецепторов в мозге, ни на поведение [13].

5. ИЗУЧЕНИЕ МИКРОБИОТЫ ЛЮДЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ПСИХИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Клинические симптомы, определяющие связь психических нарушений с заболеваниями кишечника, хорошо известны. Желудочно-кишечные симптомы часто отмечаются при психических заболеваниях. Нарушения аппетита и изменение веса — ключевые признаками депрессивного расстройства [89]; диарея и тошнота — частые жалобы у пациентов с расстройствами тревожного спектра [75]. Желудочно-кишечные проблемы часто сосуществуют с расстройством аутистического спектра [70] и шизофренией [86].

Психические нарушения (снижение настроения, беспокойство и тревога) также сопровождают гастроэнтерологические заболевания, такие как болезнь Крона, синдром раздраженного кишеч-

ника [60]. Это определяет нарастающий интерес к изучению роли микробиоты в формировании психических заболеваний.

Исследование связи микробиоты кишечника и психических заболеваний, проводимые на людях, являются немногочисленными. Сравнение таксономического состава кишечной микробиоты людей, страдающих психическими заболеваниями, с микробиотой здоровых людей, выявляет изменения, которые выражаются в увеличении количества одних групп бактерий и снижении количества других (табл. 1).

5.1. Депрессия

Исследования микробиоты пациентов с депрессивным расстройством выявили ряд находок: показано увеличение количества бактерий порядка *Bacteroidales*, семейства *Lachnospiraceae*. На более низких таксономических уровнях бактерии рода *Oscillibacter* и *Alistipes* показали более значительную корреляцию с депрессией [76]; увеличение количества *Alistipes* spp. и *Enterobacteriaceae*, уменьшение *Faecalibacterium* spp. [49]; увеличение *Bifidobacterium* spp. и *Lactobacillus* spp. [2]; уменьшение количества бактерий родов *Coprococcus* и *Dialiste* вне зависимости от приема антидепрессантов [93]. Результаты другого исследования показывают различия в составе микробиоты кишечника мужчин и женщин, страдающих MDD. В опытных группах, по сравнению с контрольными, показано увеличение количества бактерий типа *Actinobacteria* у женщин и уменьшение бактерий типа *Bacteroidetes* у мужчин [19].

5.2. Биполярное аффективное расстройство

Исследований микробиоты при биполярном аффективном расстройстве не так много, и они прежде всего касаются изучения микробного разнообразия. Кросс-секционное исследование фекальной микробиоты выявило отрицательную корреляцию между продолжительностью биполярного аффективного расстройства и снижением таксономического разнообразия кишечной микробиоты. Прежде всего, было выявлено уменьшение количества *Faecalibacterium* spp. в группе пациентов с БАП [35, 78], а также истощение операционной таксономической единицы, принадлежащей к семейству *Christensenellaceae* [95]. Снижение таксономического разнообразия микробиоты рассматривают не только как признак воспалительного заболевания кишечника, но и как показатель, характеризующий присутствие системных, но топически не связанных с желудочно-кишечным трактом заболеваний [45, 56].

Снижение разнообразия кишечной микробиоты в исследовании, проведенном на близнецах, определен как значимый показатель риска

Таблица 1. Изменение состава кишечной микробиоты у людей с психическими заболеваниями

Психическое нарушение	Изменение в составе кишечной микробиоты	Ссылка
Стресс	↑ <i>Bacteroides</i>	Moore et al., 1978
	↓ <i>Bifidobacterium</i> и <i>Lactobacillus</i>	Smirnov and Lizko, 1987
	↓ <i>Lactobacillus</i> , <i>Shigella</i> spp. и <i>Campylobacter</i> spp.	Gareau et al., 2007
	↓ <i>Lactobacillus</i> и <i>Bifidobacterium</i>	Suzuki et al., 1983
	↓ <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Odoribacter</i> , <i>Alistipes</i> , <i>Coriobacteriaceae</i>	Bendtsen et al., 2012
Тревожность	↓ <i>Barnesiella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Alistipes</i> ↑ <i>Bacteroides</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i> , <i>Mycoplasma</i>	Zhao et al., 2013
	↑ <i>Actinobacteria</i> и <i>Lactobacillus</i> , ↓ <i>c-Proteobacteria</i> и <i>Bacteroidetes</i>	Bercik et al., 2011
	↓ <i>Lactobacillus</i>	Verdu et al., 2006
	↑ <i>Firmicutes</i> (<i>Oscillispirau</i> , <i>Ruminococcus</i>), ↓ <i>Bacteroides</i>	Jørgensen et al., 2014
Депрессия	↑ <i>Bacteroidales</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Oscillibacter</i> и <i>Alistipes</i>	Naseribafrouei et al., 2014
	↑ <i>Alistipes</i> spp, <i>Enterobacteriaceae</i> ↓ <i>Faecalibacterium</i> spp.	Jiang et al., 2015
	↓ <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp.	Aizawa et al., 2016
	↑ <i>Actinobacteria</i> ↓ <i>Bacteroidetes</i>	Chen et al., 2018
Биполярное аффективное расстройство (БАР)	↓ <i>Faecalibacterium</i> spp.	Painold et al., 2018 Flowers et al., 2019
	↓ <i>Christensenellaceae</i>	Vinberg et al., 2019
Шизофрения	↑ <i>Succinivibrio</i>	Shen Y. et al., 2019
	↑ <i>Veillonellaceae</i> , <i>Prevotellaceae</i> , <i>Bacteroidaceae</i> , <i>Coriobacteriaceae</i> ↓ <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Norank</i> и <i>Enterobacteriaceae</i> .	Shen Y. et al., 2019

развития БАР. Авторы выдвигают предположение, что изменение микробиоты кишечника является маркером уязвимости к развитию БАР. При этом, обращают внимание, что для создания валидных предиктивных моделей необходимо подтверждение полученных результатов на альтернативной выборке пациентов с БАР [94].

5.3. Шизофрения

Существует гипотеза, которая, основываясь на генетическом потенциале микробиома и его влиянии на иммунную систему, предполагает возможную этиологическую роль микробиоты в развитии шизофрении [27]. Показано снижение микробного разнообразия (Индекс Шеннона) и индекса микробного богатства (Chao) по сравнению со здоровыми людьми. Определено увеличе-

ние у пациентов с шизофренией бактерий семейств *Veillonellaceae*, *Prevotellaceae*, *Bacteroidaceae*, *Coriobacteriaceae* и снижение бактерий семейств *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Norank* и *Enterobacteriaceae* [104]. У пациентов с шизофренией в микробиоме ротоглотки обнаруживается повышенное содержание молочнокислых бактерий [16], а также повышенный уровень *Lactobacillus phage* [99].

Фекальный микробиом демонстрирует повышенную представленность типа *Proteobacteria*, обусловленную преимущественно повышением уровня рода *Succinivibrio* [87].

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерес к связи микробиоты кишечника и в целом микробиома с психическими заболеваниями-

ми определяется прежде всего результатами экспериментальных исследований, которые обосновывают предположение его связи с поведенческими нарушениями. Достаточно убедительных данных, свидетельствующих о возможных механизмах этого влияния. Это факторы воспаления, влияние на нейроэндокринную систему, ответственную за ответ на стресс, и синтез нейромедиаторов, т.е. включают основные гипотезы развития психической патологии, которые сегодня обсуждаются [2, 65]. С этих позиций микробиом представляет интерес для изучения возможной его роли в развитии и течении психических заболеваний, а также формировании коморбидности как с желудочно-кишечными расстройствами, так и с широким спектром соматической патологии.

Накопленные знания о влиянии микробиоты кишечника на формирование и функционирование нервной системы, свидетельствующие, что нарушения колонизации в раннем возрасте, могут быть связаны с дисфункцией центральной нервной системы [12]. В отличие от человеческого генома, который является фиксированным и неизменным, микробиом очень динамичен. Он может формироваться под воздействием различных факторов развития и окружающей среды, таких как возраст, география, культурные традиции и образ жизни (например, диета, совместное проживание, путешествия) и медикаменты [15]. Фактически, общая наследуемость микробиома низкая, и микробиомы генетически не связанных, сожительствующих особей более похожи, чем у тех, кто является членами одной семьи, но живут отдельно [17]. С этих позиций микробиом можно рассматривать как удобный объект для изучения влияния средовых факторов на формирование психических нарушений.

Кроме того, микробиоту кишечника рассматривают как лучший, чем геном человека предиктор многих физиологических фенотипов (например, индекс массы тела [ИМТ], окружность талии, уровни глюкозы и липопротеинов высокой плотности [ЛПВП], потребление лактозы) [83]. В статье приведены современные данные об изменении при различных психических расстройствах. С этих позиций закономерен вопрос: может ли микробиом быть предиктором формирования определенной психической патологии. Надо признать, что ответа на этот вопрос сегодня нет. Это связано как с малочисленностью исследований, так и с малыми выборками, которые представлены в имеющихся работах. Кроме того, как ограничения в оценке результатов этих работ, может быть уделено недостаточное внимание значению психотропных препаратов, часть из которых имеют специфическую противомикробную активность [6, 21].

Интерес к изучению микробиома при психических расстройствах связан с возможностью прямого манипулирования кишечной микробиотой, используя соединения, влияющие на рост и активность микроорганизмов. Заболевания нервной системы уже сегодня рассматриваются совершенно новой сферой применения пробиотиков [88]. В последние годы выделяют концепцию “психобиотиков” — пробиотиков и пребиотиков, которые влияют на психическое состояние [28, 84]. Выделение психобиотиков основано в первую очередь на проведении поведенческих экспериментов на животных, исследования по применению этих препаратов при психических расстройствах не столь многочисленны.

Таким образом, сегодня есть основания предполагать, что дальнейшее изучение микробиома может дать новые возможности для разработки микробиотомоделирующих тактик для оптимизации терапии психических расстройств, а возможно и принципиально новые подходы к выделению группы риска и профилактике психических расстройств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Aagaard K., Ma J., Antony K.M. et al.* The placenta harbors a unique microbiome // *Sci. Transl. Med.* 2014. V. 6. № 237. P. 237. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>
2. *Aizawa E., Tsuji H., Asahara T. et al.* Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder // *J. Affect Disord.* 2016. V. 202. P. 254. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.05.038>
3. *Akhondzadeh S., Jafari S., Raisi F. et al.* Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial // *Depress. Anxiety.* 2009. V. 26. № 7. P. 607. <https://doi.org/10.1002/da.20589>
4. *Alcocer-Gomez E., Ulecia-Moron C., Marin-Aguilar F. et al.* Stress-Induced Depressive Behaviors Require a Functional NLRP3 Inflammasome // *Mol. Neurobiol.* 2016. V. 53. № 7. P. 4874. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9408-7>
5. *Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al.* Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature.* 2011. V. 473. № 7346. P. 174. <https://doi.org/10.1038/nature09944>
6. *Ayaz M., Subhan F., Ahmed J. et al.* Sertraline enhances the activity of antimicrobial agents against pathogens of clinical relevance // *J. Biol. Res.* 2015. V. 22. № 1. P. 4. <https://doi.org/10.1186/s40709-015-0028-1>
7. *Aziz Q., Thompson D.G.* Brain–gut axis in health and disease // *Gastroenterology.* 1998. V. 114. № 3. P. 559. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70540-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70540-2)
8. *Bailey M.T., Dowd S.E., Parry N.M. et al.* Stressor exposure disrupts commensal microbial populations in

- the intestines and leads to increased colonization by *Citrobacter rodentium* // *Infection and Immunity*. 2010. V. 78. № 4. P. 1509.
<https://doi.org/10.1128/IAI.00862-09>
9. *Barrett E., Kerr C., Murphy K. et al.* The individual-specific and diverse nature of the preterm infant microbiota // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal*. 2013. V. 98. № 4. P. F334.
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-303035>
 10. *Barrett E., Ross R.P., O'Toole P.W. et al.* γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine // *J. Appl. Microbiol.* 2012. V. 113. № 2. P. 411.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x>
 11. *Bilbo S.D., Biedenkapp J.C., Der-Avakian A. et al.* Neonatal infection-induced memory impairment after lipopolysaccharide in adulthood is prevented via caspase-1 inhibition. // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 35. P. 8000.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1748-05.2005>
 12. *Borre Y.E., O'Keefe G.W., Clarke G. et al.* Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders // *Trends in Molecular Medicine*. 2014. V. 20. № 9. P. 509.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>
 13. *Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V. et al.* Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2011. V. 108. № 38. P. 16050.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>
 14. *Burokas A., Arboleya S., Moloney R. D. et al.* Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice // *Biological Psychiatry*. 2017. V. 82. № 7. P. 472.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.031>
 15. *Caporaso J.G., Lauber C.L., Walters W.A. et al.* Ultra-high-throughput microbial community analysis on the Illumina HiSeq and MiSeq platforms // *ISME J.* 2012. V. 6. № 8. P. 1621.
<https://doi.org/10.1038/ismej.2012.8>
 16. *Castro-Nallar E., Bendall M.L., Perez-Losada M. et al.* Composition, taxonomy and functional diversity of the oropharynx microbiome in individuals with schizophrenia and controls // *Peer J.* 2015. №. 3. P. e114.
<https://doi.org/10.7717/peerj.1140>
 17. *Caussy C., Tripathi A., Humphrey G. et al.* A gut microbiome signature for cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 1. P. 1406.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-09455-9>
 18. *Cenit M.C., Sanz Y., Codoner-Franch P.* Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders // *World J. Gastroenterol.* 2017. V. 23. № 30. P. 5486.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i30.5486>
 19. *Chen J.J., Zheng P., Liu Y.Y. et al.* Sex differences in gut microbiota in patients with major depressive disorder // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2018. № 14. P. 647.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S159322>
 20. *Clarke G., Grenham S., Scully P. et al.* The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner // *Mol. Psychiatry*. 2013. V. 18. № 6. P. 666.
<https://doi.org/10.1038/mp.2012.77>
 21. *Coban A.Y., Tanriverdi Cayci Y., Kele S. et al.* Investigation of antibacterial activity of Sertraline. // *Mikrobiol. Bul.* 2009. V. 43. № 4. P. 651.
 22. *Crumevolle-Arias M., Jaglin M., Bruneau A. et al.* Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats // *Psychoneuroendocrinology*. 2018. № 42. P. 207.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.01.014>
 23. *Cryan J.F., Dinan T.G.* Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior // *Nat. Rev. Neurosci.* 2012. V. 13. № 10. P. 701.
<https://doi.org/10.1038/nrn3346>
 24. *Cryan J.F., O'Mahony S.M.* The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior // *Neurogastroenterol. Motil.* 2011. V. 23. № 3. P. 187.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x>
 25. *Cusotto S., Sandhu K.V., Dinan T.G. et al.* The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective // *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2018. № 5. P. 80.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.04.002>
 26. *Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F. et al.* Normal gut microbiota modulates brain development and behavior // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011. V. 108. № 7. P. 3047.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108>
 27. *Dinan T.G., Borre Y.E., Cryan J.F.* Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome? // *Mol. Psychiatry*. 2014. V. 19. № 12. P. 1252.
<https://doi.org/10.1038/mp.2014.93>
 28. *Dinan T.G., Stanton C., Cryan J.F. et al.* Psychobiotics: a novel class of psychotropic // *Biol. Psychiatry*. 2013. V. 74. № 10. P. 720.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001>
 29. *Dinan T.G., Stilling R.M., Stanton C. et al.* Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior // *J. Psychiatr. Res.* 2015. V. 63. P. 1.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires>
 30. *Dominguez-Bello M.G., Costello E.K., Contreras M. et al.* Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010. V. 107. № 26. P. 11971.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>
 31. *Dunlop B.W., Nemeroff C.B.* The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression // *Archives of General Psychiatry*. 2007. V. 64. № 3. P. 327.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.3.327>
 32. *El Aidy S., Kunze W., Bienenstock J. et al.* The microbiota and the gut-brain axis: insights from the temporal

- and spatial mucosal alterations during colonisation of the germfree mouse intestine // *Beneficial Microb.* 2012. V. 3. № 4. P. 251.
<https://doi.org/10.3920/BM2012.0042>
33. *Finegold S.M.* State of the art; microbiology in health and disease, Intestinal bacterial flora in autism // *Anaerobe.* 2011. V. 17. № 6. P. 367.
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.03.007>
 34. *Fleshner M., Frank M., Maier S.F.* Danger signals and inflammasomes: stress-evoked sterile inflammation in mood disorders // *Neuropsychopharmacology.* 2017. V. 42. № 1. P. 36.
<https://doi.org/10.1038/npp.2016.125>
 35. *Flowers S.A., Baxter N.T., Ward K.M. et al.* Effects of Atypical Antipsychotic Treatment and Resistant Starch Supplementation on Gut Microbiome Composition in a Cohort of Patients with Bipolar Disorder or Schizophrenia // *Pharmacotherapy.* 2019. V. 39. № 2. P. 161.
<https://doi.org/10.1002/phar.2214>
 36. *Foster J.A.* Gut feelings: bacteria and the brain // *Cerebrum.* 2013. № 9.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3788166>
 37. *Furness J.B.* The Enteric Nervous System and neurogastroenterology // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. V. 9. № 5. P. 286.
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.32>
 38. *Fusar-Poli P., Solmi M., Brondino N. et al.* Transdiagnostic psychiatry: a systematic review // *World Psychiatry.* 2019. V. 18. № 2. P. 192.
<https://doi.org/10.1002/wps.20631>
 39. *Gaboriau-Routhiau V., Cerf-Bensussan N.* Microbiote intestinale et développement du système immunitaire. *Medecine // Science.* 2016. V. 32. № 11. P. 961.
<https://doi.org/10.1051/medsci/20163211011>
 40. *Gareau M.G., Wine E., Rodrigues D.M. et al.* Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice // *Gut.* 2011. V. 60. № 3. P. 307.
<https://doi.org/10.1136/gut.2009.202515>
 41. *Gill S.R., Pop M., Deboy R.T. et al.* Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome // *Science.* 2018. V. 312. № 5778. P. 1355.
<https://doi.org/10.1126/science.1124234>
 42. *Goehler L.E., Park S.M., Opitz N. et al.* Campylobacter jejuni infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior // *Brain Behav. Immun.* 2008. V. 22. P. 354.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.08.009>
 43. *Helm K., Viol K., Weiger T.M. et al.* Neuronal connectivity in major depressive disorder: a systematic review // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2018. № 14. P. 2715.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S170989>
 44. *Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A. et al.* Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine // *Science.* 2001. V. 291. № 5505. P. 881.
<https://doi.org/10.1126/science.291.5505.881>
 45. *Huang Y.J.* Asthma microbiome studies and the potential for new therapeutic strategies // *Current Allergy and Asthma Reports.* 2013. V. 13. № 5. P. 453.
<https://doi.org/10.1007/s11882-013-0355-y>
 46. *Human Microbiome Project Consortium.* Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // *Nature.* 2012. V. 486. № 7402. P. 207.
<https://doi.org/10.1038/nature11234>
 47. *Inserra A., Rogers G.B., Licinio J. et al.* The Microbiota-Inflammasome Hypothesis of Major Depression // *BioEssays.* 2018. V. 40. № 9. P. e1800027.
<https://doi.org/10.1002/bies.201800027>
 48. *Iwai H., Ishihara Y., Yamanaka J. et al.* Effects of bacterial flora on cecal size and transit rate of intestinal contents in mice // *Jpn. J. Exp. Med.* 1973. V. 43. № 4. P. 297
 49. *Jiang H., Ling Z., Zhang Y. et al.* Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder // *Brain Behav. Immun.* 2015. № 48. P. 186.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016>
 50. *Jimenez E., Marin M.L., Martin R. et al.* Is meconium from healthy newborns actually sterile? // *Res. Microbiol.* 2008. V. 159. № 3. P. 187.
<https://doi.org/10.1016/j.resmic.2007>
 51. *Kim Y.K., Shin C.* The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiological Mechanisms and Novel Treatments // *Curr. Neuropharmacol.* 2018. V. 16. № 5. P. 559.
<https://doi.org/10.2174/1570159X15666170915141036>
 52. *Knight R., Vrbanac A., Taylor B.C. et al.* Best practices for analysing microbiomes // *Nature Reviews Microbiology.* 2018. V. 16. № 7. P. 410.
<https://doi.org/10.1038/s41579-018-0029-9>
 53. *Ko C.Y., Lin H.T.V., Tsai G.J.* Gamma-aminobutyric acid production in black soybean milk by *Lactobacillus brevis* FPA 3709 and the antidepressant effect of the fermented product on a forced swimming rat model // *Process Biochem.* 2013. V. 48. № 4 P. 559.
<https://doi.org/10.1016/j.procbio.2013.02.021>
 54. *Kramer M.S., Aboud F., Mironova E. et al.* Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2008. V. 65. № 5. P. 578.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.5.578>
 55. *Lazar V., Ditu L.M., Pircalabioru G.G.* Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer // *Frontiers in Immunology.* 2018. № 9. P. 1830.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01830>
 56. *Le Bars P., Matamoros S., Montassier E. et al.* The oral cavity microbiota: between health, oral disease, and cancers of the aerodigestive tract // *Canadian Journal of Microbiology.* 2017. V. 63. № 6. P. 475.
<https://doi.org/10.1139/cjm-2016-0603>
 57. *Lee J.H., Lee J.* Indole as an intercellular signal in microbial communities // *FEMS Microbiol. Rev.* 2010.

- V. 34. № 4. P. 426.
<https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2009.00204.x>
58. *Lee S.H., Ripke S., Neale B.M. et al.* Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs // *Nat. Genet.* 2013. № 45. P. 984
59. *Li G., Young K.D.* Indole production by the tryptophanase TnaA in *Escherichia coli* is determined by the amount of exogenous tryptophan // *Microbiology.* 2013. V. 159. № Pt 2. P. 402.
<https://doi.org/10.1099/mic.0.064139-0>
60. *Lim W.Y., Subramaniam M., Abidin E. et al.* Peptic ulcer disease and mental illnesses // *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2014. V. 36. № 1. P. 63.
<https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2013.09.004>
61. *Liu Y., Shepherd E.G., Nelin L.D.* MAPK phosphatases – regulating the immune response // *Nature Reviews Immunology.* 2007. V. 7. № 3. P. 202.
<https://doi.org/10.1038/nri2035>
62. *Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C.* The healthy human microbiome Curtis // *Genome Med.* 2016. V. 8. № 1. P. 51.
<https://doi.org/10.1186/s13073-016-0307-y>
63. *Long S.L., Gahan C.G., Joyce S.A.* Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2005. V. 100. № 11. P. 2560.
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.00230.x>
64. *Maes M., Anderson G., Kubera M. et al.* Targeting classical IL-6 signalling or IL-6 trans-signalling in depression? // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2014. V. 18. № 5. P. 495.
<https://doi.org/10.1517/14728222.2014.888417>
65. *Maj M.* Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them // *World Psychiatry.* 2018. V. 17. № 2. P. 121.
<https://doi.org/10.1002/wps.20512>
66. *Marques A.H., O'Connor T.G., Roth C. et al.* The influence of maternal prenatal and early childhood nutrition and maternal prenatal stress on offspring immune system development and neurodevelopmental disorders // *Front. Neurosci.* 2013. V. 7. P. 120.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00120>
67. *Matsumoto M., Kibe R., Ooga T. et al.* Cerebral low-molecular metabolites influenced by intestinal microbiota: a pilot study // *Front. Syst. Neurosci.* 2013. № 7. P. 9.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00009>
68. *Mayer E.A.* Gut feelings: the emerging biology of gut–brain communication // *Nat. Rev. Neurosci.* 2011. V. 12. № 8. P. 453.
<https://doi.org/10.1038/nrn3071>
69. *McAllister-Williams R.H., Anderson I.M., Finkelmeyer A. et al.* Antidepressant augmentation with metyrapone for treatment-resistant depression (the ADD study): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet Psychiatry.* 2016. V. 3. № 2. P. 117.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00436-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00436-8)
70. *McElhanon B.O., McCracken C., Karpen S. et al.* Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis // *Pediatrics.* 2014. V. 133. № 5. P. 872.
<https://doi.org/10.1542/peds.2013-3995>
71. *Messaoudi M., Lalonde R., Violle N. et al.* Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects // *Br. J. Nutr.* 2011. V. 105. № 5. P. 755.
<https://doi.org/10.1017/S0007114510004319>
72. *Mitani H., Shirayama Y., Yamada T. et al.* Plasma levels of homovanillic acid, 5-hydroxyindoleacetic acid and cortisol, and serotonin turnover in depressed patients // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2006. V. 30. № 3. P. 531.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.021>
73. *Mittal V.A., Ellman L.M., Cannon T.D.* Gene–environment interaction and covariation in schizophrenia: the role of obstetric complications // *Schizophr. Bull.* 2008. V. 34. P. 1083.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbn080>
74. *Moloney R.D., Desbonnet L., Clarke G. et al.* The microbiome: stress, health and disease // *Mamm. Genome.* 2014. V. 25. № 1–2. P. 49.
<https://doi.org/10.1007/s00335-013-9488-5>
75. *Mussell M., Kroenke K., Spitzer R.L.* Gastrointestinal symptoms in primary care: prevalence and association with depression and anxiety // *J. Psychosom. Res.* 2008. V. 64. № 6. P. 605.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.02.019>
76. *Naseribafrouei A., Hestad K., Avershina E. et al.* Correlation between the human fecal microbiota and depression // *Neurogastroenterol Motil.* 2014. V. 26. № 8. P. 1155–1162.
<https://doi.org/10.1111/nmo.12378>
77. *Nishino R., Mikami K., Takahashi H.* Commensal microbiota modulate murine behaviors in a strictly contamination-free environment confirmed by culture-based methods // *Neurogastroenterol Motil.* 2013. V. 25. № 6. P. 521.
<https://doi.org/10.1111/nmo.12110>
78. *Painold A., Morkl S., Kashofer K. et al.* A step ahead: Exploring the gut microbiota in inpatients with bipolar disorder during a depressive episode // *Bipolar Disord.* 2018. V. 21. № 1. P. 40.
<https://doi.org/10.1111/bdi.12682>
79. *Privitera G.J., Misenheimer M.L., Doraiswamy P.M.* From weight loss to weight gain: appetite changes in major depressive disorder as a mirror into brain–environment interactions // *Front. Psychol.* 2013. V. 4. P. 873.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00873>
80. *Raboni S., Bettati S., Mozzarelli A.* Tryptophan synthase: a mine for enzymologists. // *Cellular Mol. Life Sci.* 2009. V. 66. № 14. P. 2391.
<https://doi.org/10.1007/s00018-009-0028-0>
81. *Rao A.V., Bested A.C., Beaulne T.M.* A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syn-

- drome // *Gut. Pathog.* 2009. V. 1. № 1. P. 6.
<https://doi.org/10.1186/1757-4749-1-6>
82. *Rapoport J.L., Giedd J.N., Gogtay N.* Neurodevelopmental model of schizophrenia: update // *Mol. Psychiatry.* 2012. V. 17. № 12. P. 1228.
<https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>
83. *Rothschild D., Weissbrod O., Barkan E. et al.* Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota // *Nature.* 2018. V. 555. № 7695. P. 210.
<https://doi.org/10.1038/nature25973>
84. *Sarkar A., Lehto S. M., Harty S. et al.* Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals // *Trends in Neurosciences.* 2016. V. 39. № 11. P. 763.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002>
85. *Sarrías M.J., Martínez E., Celada P. et al.* Plasma free 5HT and platelet 5HT in depression: case-control studies and the effect of antidepressant therapy // *Adv. Exp. Med Biol.* 1991. № 294. P. 653.
https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5952-4_87
86. *Severance E.G., Prandovszky E. Castiglione J. et al.* Gastroenterology issues in schizophrenia: why the gut matters // *Curr. Psychiatry Rep.* 2015. V. 17. № 5. P. 27.
<https://doi.org/10.1007/s11920-015-0574-0>
87. *Shen Y., Xu J., Li Z. et al.* Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: a cross-sectional study // *Schizophr. Res.* 2018. № 197. P. 470.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.01.002>
88. *Slyepchenko A., Carvalho A.F., Cha D.S. et al.* Gut emotions - mechanisms of action of probiotics as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2014. V. 13. № 10. P. 1770.
<https://doi.org/10.2174/1871527313666141130205242>
89. *Smoller J.W., Andreassen O.A., Edenberg Howard J. et al.* Psychiatric genetics and the structure of psychopathology // *Molecular Psychiatry.* 2019. № 24. P. 409.
<https://doi.org/10.1038/s41380-017-0010-4>
90. *Szczesniak O., Hestad K.A., Hanssen J.F. et al.* Isovaleric acid in stool correlates with human depression // *Nutritional Neuroscience.* 2016. V. 19. № 7. P. 279.
91. *Thum C., Cookson A.L., Otter D.E. et al.* Can nutritional modulation of maternal intestinal microbiota influence the development of the infant gastrointestinal tract? // *J. Nutr.* 2012. V. 142. № 11. P. 1921.
<https://doi.org/10.3945/jn.112.166231>
92. *Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M. et al.* The human microbiome project // *Nature.* 2007. V. 449. № 7164. P. 804.
93. *Valles-Colomer M., Falony G., Darzi Y. et al.* The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression // *Nat. Microbiol.* 2019. V. 4. № 4. P. 623.
<https://doi.org/10.1038/s41564-018-0337-x>
94. *Vemuri R., Sylvia K.E., Klein S.L. et al.* The microgenome revealed: sex differences in bidirectional interactions between the microbiota, hormones, immunity and disease susceptibility // *Seminars in Immunopathology.* 2018. V. 41. № 2 P. 1401.
<https://doi.org/10.1007/s00281-018-0716-7>
95. *Vinberg M., Ottesen N.M., Meluken I. et al.* Remitted affective disorders and high familial risk of affective disorders associate with aberrant intestinal microbiota // *Acta Psychiatr. Scand.* 2019. V. 139. № 2. P. 174.
<https://doi.org/10.1111/acps.12976>
96. *Wikoff W.R., Anfora A.T., Liu J. et al.* Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. № 10. P. 698.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0812874106>
97. *Wong M.L., Inserra A. Lewis M.D. et al.* Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition // *Mol. Psychiatry.* 2016. V. 21. № 6. P. 797.
<https://doi.org/10.1038/mp.2016.46>
98. *Wood S.K., Woods J.H.* Corticotropin-releasing factor receptor-1: a therapeutic target for cardiac autonomic disturbances // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2007. V. 11. № 11. P. 1401.
<https://doi.org/10.1517/14728222.11.11.1401>
99. *Yolken R.H., Severance E.G., Sabunciyan S. et al.* Metagenomic sequencing indicates that the oropharyngeal phageome of individuals with schizophrenia differs from that of controls. // *Schizophr. Bull.* 2015. V. 41. № 5. P. 1153.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbu197>
100. *Young J.J., Bruno D., Pomara N.* A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder // *J. Affect Disord.* 2014. № 169. P. 15.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.032>
101. *Zajecka J.M., Fava M., Shelton R.C. et al.* Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of L-Methylfolate Calcium 15 mg as Adjunctive Therapy With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors // *J. Clinical Psychiatry.* 2016. V. 77. № 5. P. 654.
<https://doi.org/10.4088/jcp.15m10181>
102. *Zhang J.C., Yao W., Dong C. et al.* Blockade of interleukin-6 receptor in the periphery promotes rapid and sustained antidepressant actions: a possible role of gut-microbiota-brain axis // *Translational Psychiatry.* 2017. V. 7. № 5. P. e1138.
<https://doi.org/10.1038/tp.2017.112>
103. *Zheng P., Cheng K., Zeng L. et al.* A new pathway for the gut microbiota to modulate the brain: activation of pattern-recognition receptors by microbial products // *Mol. Psychiatry.* 2016. V. 22. № 2. P. 162.
<https://doi.org/10.1038/mp.2016.210>
104. *Zheng P., Zeng B., Liu M.* The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice // *Sci. Adv.* 2019. V. 5. № 2. P. eaau8317.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.aau8317>

Enteric Microbiota as a Research Object in Mental Disorders

N. G. Neznanov^{1, 2}, L. V. Leonova¹, G. V. Rukavishnikov¹, E. D. Kasyanov¹, and G. E. Mazo^{1, *}

¹*V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg, Russia*

²*I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia*

**e-mail: galina-mazo@yandex.ru*

Abstract—The paper presents data evaluating the possible effect of intestinal microbiota on the mental disorders risks. The mechanisms of bilateral interaction of the intestinal microbiota and the central nervous system through the endocrine, immune and enteric nervous systems are considered. Data on changes in the composition of microbiota in depression, bipolar affective disorder, and schizophrenia are presented. The relevance of a more detailed study of the role of the human microbiome in the mental disorders risks and the search for new approaches to their treatment is substantiated.

Keywords: microbiome, enteric microbiota, mental disorders, ethiopathogenesis

УДК 612

ДИСКРЕТНОСТЬ И КОНТИНУАЛЬНОСТЬ ИНФОРМАЦИИ В СОЗНАНИИ

© 2021 г. М. Е. Баклушев^{а, *}, Г. А. Иваницкий^{б, **}

^аНациональный исследовательский университет “Высшая школа экономики”, Институт когнитивных нейронаук, Москва, Россия

^бИнститут высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

*e-mail: mbaklushev@hse.ru

**e-mail: geivanit@mail.ru

Поступила в редакцию 04.07.2020 г.

После доработки 10.08.2020 г.

Принята к публикации 03.09.2020 г.

В статье рассматривается проблема организации информации в сознании человека, в частности, принципиальная возможность выделения в массиве воспринимаемой и обрабатываемой информации каких-либо структурных единиц, возможность выделения наименьшей, “элементарной” единицы информации применительно к сознанию. Рассматривается процесс восприятия как процесс, в ходе которого получаемая от рецепторов информация последовательно обобщается, сравнивается с накопленным ранее опытом и становится материалом для формирования понятий высокого уровня абстракции. Рассматривается процесс “понимания” понятий, как процесс обратный их формированию – процесс, в ходе которого столкновение сознания с ранее усвоенным понятием приводит к повторному разворачиванию многочисленных образов и ассоциаций, которые ранее стали материалом для его формирования. Рассматривается проблема выделения в массиве информации ключевых характеристик, наиболее значимых ассоциативных связей применительно к нормальной психике и патологии шизофренического спектра.

Ключевые слова: восприятие, категоризация, семантическая память, салиентность, шизофрения

DOI: 10.31857/S0301179821010021

1. ВСТУПЛЕНИЕ

Главная задача, стоящая перед нейрофизиологией, – понять, как физиологические процессы, протекающие в мозге, соотносятся с нашей субъективной реальностью. Основными методами изучения деятельности мозга на сегодняшний день являются ЭЭГ, МЭГ и фМРТ. В конкретных экспериментах, как правило, происходит анализ какого-либо достаточно сложного когнитивного процесса этими методами, то есть, рассматривается вопрос о том, как изменяются, например, показатели ЭЭГ при осуществлении испытуемым той или иной задачи. При этом достаточно сложный когнитивный процесс соотносится с достаточно сложными изменениями, наблюдаемыми в ЭЭГ или фМРТ, часто называемыми словом “паттерн”. Изучение паттернов тех или иных когнитивных процессов сделало возможным так называемое “чтение мозга” [3]. Стало возможно распознать по паттернам ЭЭГ, какой именно когнитивный процесс протекает в мозге в данный момент. И, тем не менее, физиологический смысл наблюдаемых паттернов, конкретный механизм, обеспечивающий решение тех или иных когнитивных задач остается неясен.

В этой связи представляется интересным и полезным рассмотрение когнитивной деятельности с точки зрения наиболее элементарных “когнитивных актов”, простых операций, которые производит наш мозг с информацией для обеспечения всего многообразия интеллектуальной деятельности.

Понятие информации и информационного процесса достаточно давно используются для описания соотношения между психическим и физиологическим. Подразумевается, что субъективная реальность (психика) и объективная реальность (физиология) являются двумя проявлениями, аспектами информационного процесса. Таким образом, для решения психофизиологической проблемы полезным становится рассмотрение операций, производимых мозгом в отношении информации. Однако, перед тем как рассматривать операции, целесообразно прояснить и конкретизировать само понятие информации применительно к нейрофизиологии и психике.

В вычислительной технике информация является измеримой величиной, ее количество измеряется в битах. За битом стоит “0” или “1” цифрового кода, проведение или отсутствие проведения

электрического сигнала. Применительно к человеческому мозгу и сознанию выделение такой “элементарной единицы” информации сопряжено с рядом трудностей. Прежде всего, проблематично выделение “элементарной единицы” информации применительно к нашей субъективной реальности. Поиск такой “элементарной единицы” порождает вопрос о том, насколько вообще можно разделить информацию, содержащуюся и возникающую в нашем сознании на какие-то фрагменты.

С одной стороны, очевидно, что мы выделяем отдельные понятия, образы и категории понятий, отдельные признаки предметов и понятий — в этом плане информации в нашем сознании присутствует определенная дискретность. С другой стороны, попытка определения любого, даже очень простого понятия (ботинок, еда, шар и т.д.) приводит к необходимости задействования множества других понятий и, в конечном итоге, всего накопленного индивидом опыта. Мы определяем ботинок как “обувь”, как “изделие из кожи”, связываем его с понятиями “ходьба”, “ноги”, “одежда”. Эти понятия в свою очередь могут быть определены лишь через другие понятия. Таким образом, каждое понятие “тянет за собой” цепочки ассоциаций, связывающие его со всем остальным когнитивным опытом. В этом плане, информация в нашем сознании неделима и предстает в виде целостного когнитивного опыта, где все понятия ассоциативно связаны и фактически неотделимы друг от друга.

Каким же образом сочетается возможность оперирования отдельными понятиями и невозможность их понимания без привлечения всего когнитивного опыта?

Для того, чтобы ответить на этот вопрос, мы рассмотрим два процесса — процесс формирования понятий в ходе восприятия реальности и процесс раскрытия сути понятий при их представлении и использовании в контексте, который мы в данной статье будем называть “пониманием” понятий.

2. ФОРМИРОВАНИЕ ПОНЯТИЙ

Понятия являются результатом обобщения информации, поступающей от органов чувств в течение жизни. Поэтому мы начнем рассмотрение их формирования с процесса восприятия. Мы рассмотрим этот процесс на примере зрительного анализатора.

Восприятие

Понятия имеют смысл, а информация, поступающая к рецепторам, сама по себе бессмысленна. Осмысленной она становится тогда, когда сравнивается с уже существующим человеческим

опытом. Именно тогда человек осознает эту информацию, определяет свое к ней отношение или, иначе говоря, значение этой информации для себя. Этот процесс осознания информации описан в теории информационного синтеза [2]. Смысл этой теории в том, что всякая новая информация, поступающая в мозг, сравнивается с информацией, хранящейся в памяти, и субъективное ощущение от увиденного или услышанного является результатом этого сравнения, или, иначе говоря, “синтеза” новой информации с уже имеющимся опытом.

Очевидно, что для того, чтобы что-то с чем-то сравнивать или “синтезировать”, в информационном потоке, поступающем к рецепторам, должны быть выделены некоторые фрагменты. Фрагменты информационного потока могут соотноситься с фрагментами информации, хранящейся в памяти. Таким образом, необходимой становится дискретизация информационного потока, разделение информации воспринимаемой человеком на составные части.

Дискретизация информации при восприятии визуальной сцены

Этот процесс дискретизации действительно имеет место и начинается еще до поступления информации в кору, уже на уровне сетчатки. Основой для него является разница в физических характеристиках частей визуальной сцены. В визуальной сцене, наблюдаемой человеком, изначально присутствуют пятна разного цвета, разной освещенности, разной формы. Именно на контрастировании, усилении этой разницы построена обработка зрительной информации в сетчатке, латеральном колленчатом теле и первичной зрительной коре [4] Обеспечивается он наличием клеток, избирательно реагирующих на освещение центра и периферии, а также механизмом латерального торможения. Благодаря этому происходит контрастирование изображения по цвету, что создает предпосылки для выделения краев объектов, то есть разделения целостной визуальной сцены на составные части. В первичной зрительной коре происходит не только дальнейшее контрастирование изображения по цвету, но и распознавание пространственной ориентации зрительных объектов относительно вертикальной и горизонтальной оси [73, 78].

“Сравнение” с памятью

Начальный процесс восприятия зрительной сцены достаточно хорошо описан в литературе. Он представляет собой ретинотопическое проецирование изображения в первичную зрительную кору с контрастированием цветовых пятен. Дальнейшая “судьба” визуальной информации в

современной литературе описана не столь четко. Большинство исследований по этой теме посвящено избирательной активности тех или иных областей коры при распознавании тех или иных геометрических форм и конкретных визуальных объектов [55, 71]. Особенно хорошо описан процесс распознавания человеческих лиц в веретенообразной извилине [80].

Само слово “распознавание”, используемое при описании этих информационных процессов, как раз и подразумевает сравнение новой информации с уже имеющейся. Человек видит новое, ранее не виденное лицо, но распознает его именно как лицо, то есть ранее знакомый объект. Происходит вышеописанный информационный синтез. Дискретизации информации уже не происходит, наоборот, распознаются и сравниваются с данными памяти не отдельные цветовые пятна, а их сочетания (например, лица). Возникает вопрос, каким образом, по какому принципу происходит объединение цветовых пятен в характерные объекты, которые распознаются и откуда в памяти берется информация, необходимая для распознавания — изначальный образ лица, например. Ответ на этот вопрос дает теория прототипов.

Теория прототипов Rosch. Коннекционизм

Распознавание самых разных объектов становится возможным благодаря наличию в памяти их прототипов, обобщенных образов, используемых для сравнения. По мнению Rosch, формирование прототипов начинается с момента начала восприятия и продолжается всю жизнь. В основе этого процесса — усвоение нейронными сетями человека определенных статистических закономерностей. В реальном мире цветовые пятна предъявляются человеку не хаотично, а образуют друг с другом характерные сочетания. Так, одним из наиболее ранних объектов реальности, который обучается распознавать ребенок, является лицо, причем конкретное лицо матери. Это становится возможным благодаря многократному предъявлению характерного сочетания цветовых пятен (глаза, нос, рот). Именно эти характерные, повторяющиеся комбинации признаков становятся прототипами [67].

В свою очередь прототипы тоже образуют между собой устойчивые сочетания, которые также “запоминаются” и становятся прототипами более высокого уровня обобщения. Так, “лицо”, как правило, предъявляется человеку вместе с руками, ногами и другими атрибутами человеческого тела. “Запоминающая” эту характерную комбинацию признаков, ребенок формирует прототип “человека”, который в дальнейшем будет дополняться все новыми характерными признаками (не обязательно визуальной модальности). Собственно прототи-

пы с появлением речи и возможности соотносить их со словами и становятся понятиями.

Такой принцип обучения нейронных сетей выделять часто встречающиеся сочетания признаков хорошо укладывается в концепцию коннекционизма. Это один из подходов к изучению когнитивных процессов, который опирается на моделирование когнитивных процессов с помощью искусственных нейронных сетей. Сам процесс обучения нейронных сетей (искусственных или человеческих) выделять характерные или часто встречающиеся комбинации признаков называется статистическим обучением. В настоящее время благодаря принципам статистического обучения смоделированы многие процессы, присущие человеческому мышлению. В частности, показана возможность их обучения выделять слова в человеческой речи [17], классифицировать изображения животных и мебели [63].

Отметим, что с позиции коннекционизма, память, в которой “хранятся” прототипы для сравнения и распознавания — не какое-то абстрактное отдельное место в коре, а свойство самих нейронных сетей, участвующих в восприятии и обучающихся выделять в большом потоке информации специфические комбинации признаков. Распознавание этих комбинаций приводит к активации нейронных сетей более высокого уровня, распознаванию характерных “комбинаций из комбинаций” нижележащего уровня. Возникает иерархическая система, настроенная на выявление в постоянно поступающей к рецепторам информации все более глубоких закономерностей. Рассмотрим эту систему подробнее.

Информационные преобразования при образовании понятий. Объемлющие характеристики

При формировании понятий или при распознавании визуальных объектов с изначальной сенсорной информацией происходит 2 изменения:

1. Значительный объем информации о физических характеристиках объекта утрачивается. Прототип “стула” или “человеческого лица” не содержит в себе информации о конкретных параметрах того или другого. Для распознавания объекта оказывается достаточным наличия небольшого набора ключевых характеристик. Лицо может быть распознано даже на схематичном изображении. Этот очевидный факт имеет конкретное нейрофизиологическое подтверждение. Показано, что нейроны, участвующие в распознавании лиц, чувствительны к расстояниям между различными частями лица, такими как глаза, рот, брови, волосы [80]. Эти расстояния, характерные пропорции, и выступают в качестве ключевых признаков, позволяющих распознать лицо именно как лицо.

2. Утрата изначальной сенсорной информации “компенсируется” появлением у понятия семантической нагрузки. Распознавание того или иного объекта открывает доступ к огромному многообразию его свойств, о которых человек узнал в течение всей жизни. Узнавание лица или восприятие имени конкретного знакомого человека сразу же актуализирует значительный объем информации, характеризующей роль этого человека в жизни того, кто в данный конкретный момент услышал его имя или узнал его лицо.

Проиллюстрировать это уменьшение объема информации при “повышении ее качества” можно с позиции гипотезы объемлющих характеристик, предложенной Сергиным [6]. Согласно этой гипотезе первый слой нейронов, участвующих в акте восприятия, первый слой нейронов затылочной коры, ретинотопически отображает изображение, попадающее на сетчатку. Второй слой нейронов, участвующий в акте восприятия, обладает более широким рецептивным полем, чем первый и отображает уже не само изображение, а специфические паттерны активации первого слоя. Эти специфические паттерны активации и являются объемлющими характеристиками. Объемлющая характеристика возникает благодаря редукции части объема информации (информации о каждом пикселе изображения) и выделения ключевых особенностей (например, область одного цвета). Последующие слои нейронов обладают все более широкими рецепторными полями. Они анализируют сочетания объемлющих характеристик нижележащего слоя, выделяя в них ключевые элементы и формируя объемлющую характеристику для более высокого нейронного слоя. Таким образом, формируется иерархия объемлющих характеристик, морфологической основой которой является иерархия нейронных слоев с все более широкими рецепторными полями. В информационном же плане формирование иерархии объемлющих характеристик как раз и позволяет совершить редукцию объема перцептивной информации за счет выделения осмысленных ее фрагментов (в конечном итоге, узнавания лиц, предметов и т.д.)

Понятие объемлющей характеристики, во многом, позволяет решить сформулированную в названии статьи проблему дискретности, континуальности и “элементарной единицы” информации, по крайней мере, применительно к процессу восприятия.

Первоначальное восприятие визуальной сцены осуществляется дискретно, коль скоро оно осуществляется дискретными элементами — клетками сетчатки, нейронами первичной зрительной коры. Однако каждый последующий уровень обработки зрительной информации подразумевает обобщение информации предыдуще-

го уровня в виде объемлющей характеристики. Отметим здесь, что объемлющая характеристика уже не делима ни на какие составляющие элементы. Так, узнавая человеческое лицо, мы узнаем именно характерное сочетание элементов, а не сами элементы, не простую их сумму. В этом смысле, можно сказать, что для каждого уровня восприятия элементарной единицей информации является объемлющая характеристика, которая, в свою очередь, является результатом обобщения объемлющих характеристик предыдущего уровня, но ни в коем случае не включает их в виде составных частей. Поэтому и вопрос о выделении элементарной единицы информации должен решаться применительно к каждому конкретному уровню восприятия отдельно.

Абстрактные понятия

Теория прототипов хорошо описывает формирование элементарных понятий на основании обобщения непосредственного сенсорного опыта. По мере своего развития ребенок начинает осваивать все больше абстрактных понятий, которые не имеют непосредственной связи с перцептуальным опытом и являются, своего рода, производными от системы конкретных понятий. Существует несколько теорий относительно того, как в нашем сознании формируются абстрактные понятия.

Barsalou рассматривает формирование абстрактных понятий как процесс моделирования внутренних состояний [11]. Согласно этой теории, абстрактные понятия возникают как обобщение конкретных и соотнесение их с внутренними субъективными ощущениями и переживаниями человека. Lakoff и Johnson рассматривают формирование абстрактных понятий через метафору, то есть отчуждения свойства от объекта [41]. Для описания эмоциональных состояний и иных фрагментов когнитивного опыта используется, своего рода, мышление по аналогии. Абстрактные понятия и перцептуально-недоступные процессы описываются по аналогии с конкретными, доступными непосредственному восприятию. Эта точка зрения находит определенное отражение в языке. Мы можем привести множество примеров слов, происходящих от конкретных понятий, но ассоциируемых с абстрактными. Таковы, например, слова, образованные от характеристик пространства — “повышение” (например, цен), “унижение”, “правота”, “левый” (в значении “фальшивый”, “некачественный”). Glenberg и Kaschak рассматривают формирование абстрактных понятий через развитие моторных навыков, овладение сложными алгоритмами действий [27]. В пользу этой теории говорит тот факт, что при понимании человеком слов, обозначающих абстрактные понятия, происходит активация моторной коры [28].

Общей идеей всех этих подходов является своеобразное “заземление” (в англоязычной литературе термин “grounding”) абстрактных понятий на конкретных, доступных непосредственному восприятию [62]. Мозг обобщает информацию, доступную непосредственному восприятию, выделяет ее ключевые особенности, универсальные для ряда конкретных объектов. Эта информация, в свою очередь, может стать материалом для дальнейшего обобщения с выделением еще более абстрактных и универсальных свойств.

Вновь мы сталкиваемся с уже знакомым нам на примере восприятия зрительной информации последовательным обобщением информации с уменьшением объема данных, но повышением “качества” информации за счет появления смысловой составляющей. Мы можем сказать, что процесс обобщения информации и выделения в ней ключевых характеристик не заканчивается распознаванием конкретных образов или формированием прототипов. Сами эти образы в течение жизни становятся материалом для последующего обобщения. В течение всей жизни человек копит и обобщает информацию о внешнем и внутреннем мире, формируя понятия все более высокого уровня обобщения, абстракции.

Понятие объемлющей характеристики вполне вписывается в существующие представления о формировании абстрактных понятий и может быть перенесено из области непосредственного восприятия в область дальнейшего многоуровневого обобщения изначальной перцептивной информации.

Вопрос о дискретности или континуальности информации в сфере абстрактного мышления также может быть решен с позиции объемлющих характеристик. Становится очевидным, что всякое понятие, каким бы широким оно не было по своему значению, не разложимо ни на какие составные части. В этом легко убедиться, пытаясь, например, “объяснить” понятие или посмотреть его значение в словаре. Такое “объяснение” никогда не будет исчерпывающим, никогда не передаст всю массу субъективных ощущений и ассоциаций, которые понятие вызывает у конкретного человека. В то же время эти ассоциации нельзя рассматривать как составные элементы понятия. Понятие и есть “элементарная единица информации” для своего уровня обобщения. Ассоциации и образы, в результате обобщения которых оно сформировалось, также являются элементарными единицами информации, но уже для другого уровня обобщения.

Роль гиппокампа в формировании понятий.

Общей идеей формирования простых прототипов (стол, стул) и высоко абстрактных понятий, та-

ких как, например, “причина” и “следствие” является обнаружение в изначальном-бессмысленном сенсорном потоке закономерностей, повторяющихся сочетаний признаков. Таким образом, логично предположить наличие механизма, обеспечивающего постоянное сличение различных эпизодов памяти (даже существенно разнесенных во времени) и выявление в них закономерностей. Такая роль в последнее время чаще всего отводится гиппокампу и его многочисленным связям с корой [32, 37, 38, 48, 53, 68]. Согласно представлениям ученых, гиппокамп обеспечивает быстрое запоминание отдельных эпизодов (эпизодическую память) посредством изменения функциональных связей внутри гиппокампа, а также связей гиппокампа с корой, в то время как небольшие изменения коротких кортико-кортикальных связей посредством статистического обучения обеспечивают медленное усвоение закономерностей, встречающихся в этих эпизодах, то есть, семантическую память. Таким образом, гиппокамп обеспечивает разграничение отдельных эпизодов памяти, а кора обеспечивает обнаружение в этих разрозненных эпизодах общих закономерностей. Функциональные “петли”, существующие между гиппокампом и корой, являются материальным субстратом этого процесса. Подтверждением этих теорий являются исследования пациентов с повреждением гиппокампа. Показано, что у таких пациентов нарушается способность к установлению новых семантических связей [39, 40]. Интересным фактом, выявленным при детальном изучении гиппокампа и его роли в обобщении опыта и формировании общих семантических представлений, стала его функциональная неоднородность. Показано, что дорзальные отделы гиппокампа вовлечены в формирование более детализированных конкретных представлений, а передние – более абстрактных [43, 60].

3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОНЯТИЙ

Итак, определенным уровнем обобщения информации нашим мозгом являются понятия. Использование понятий подразумевает возможность актуализации набора ассоциаций, связанных с понятием. Какие же нейрофизиологические механизмы могут обеспечивать эту феноменологическую данность?

Для ответа на этот вопрос проводились многочисленные фМРТ-исследования активности мозга при использовании тех или иных понятий. В качестве “использования” применялось восприятие понятий на слух, их представление, чтение. Данные, полученные в ходе этих исследований, можно обобщить в нескольких пунктах:

1. Мысли о каком-либо объекте активируют те же области мозга, которые активируются при его восприятии [16, 46, 75].

2. Чем более модально специфично то или иное понятие, тем больше выражена эта закономерность [47]. Аналогичная закономерность наблюдается для понятий, ассоциированных с действиями, то есть с моторной корой. Показано, что паттерны активации, возникающие при употреблении глаголов “собирать”, “пинать”, “лизать” включают те области моторной коры, которые связаны с соответствующими частями тела (руками, ногами, губами соответственно) [61].

3. Чем более разнообразным является контекст употребления того или иного понятия в языке, чем оно более полисеманлично, тем шире паттерн активации, наблюдаемый при его использовании [65, 52]

4. Паттерн активации, возникающий при использовании понятия, зависит от индивидуально-личностных условий его формирования. Показано, что при предъявлении картинок с изображением инструментов и назывании этих инструментов у правой активуются области коры в левом полушарии, а у левой – в правом. При этом области активации при предъявлении изображений животных не зависят от ведущей руки [33]. Показана аналогичная зависимость паттернов активации от ведущей руки при чтении глаголов “писать” и “бросать” [77]. У профессиональных музыкантов предъявление изображений музыкальных инструментов вызывает активацию областей слуховой ассоциативной коры [30]. Чтение предложений, описывающих действия во время игры в хоккей, вызывает активацию премоторных областей коры у профессиональных хоккеистов [13]. Показана связь паттернов активации при использовании понятий с теми модальностями, в которых тот или иной человек предпочитает получать информацию (например, визуально или на слух) [35, 36].

5. Паттерн активации, возникающий при использовании понятия, зависит от непосредственного контекста его употребления. Например, в зависимости от контекста, лимон может быть охарактеризован и как “желтый”, и как “круглый”, и как “кислый”. В фМРТ исследованиях показано, что паттерн активации при оперировании тем или иным понятием зависит от того, какие его свойства актуализирует контекст. Особенно хорошо это проявляется применительно к понятиям, чьи свойства (как у лимона) хорошо описываются в различных модальностях [31, 51, 59, 72, 66, 74, 76].

Общим выводом из этих экспериментальных данных является положение о том, что использование понятия приводит к активации тех нейронных сетей, которые изначально в ходе онтогенеза участвовали в его формировании [8, 11, 20]. Понятие выступает в качестве своего рода ярлыка, позволяющего быстро получить доступ к большому массиву нужной информации [44]. Причем в

ходе онтогенеза по мере использования понятия в разных контекстах происходит постоянное изменение смысла понятий, постоянное переобучение нейронных сетей, репрезентирующих понятия. Это сближает и делает фактически неотделимыми понятие и контекст, в котором оно возникает и существует [10, 22, 23].

Мы можем рассматривать возникновение специфических паттернов активации при использовании тех или иных понятий как процесс обратный самому формированию понятий. При формировании понятий происходит процесс последовательного обобщения сенсорных характеристик, “сжатие” большого объема сенсорной информации в понятие, несущее смысл. При употреблении же понятия происходит как бы разворачивание в обратном порядке породивших его сенсорных характеристик, “припоминание” изначального сенсорного или сенсомоторного опыта. Этому “припоминанию” соответствует активация соответствующих областей коры, изначально связанных с восприятием, наблюдаемая в экспериментах. Понятие в сжатом виде содержит “историю” своего формирования – последовательность объемлющих характеристик, нейронный субстрат которых вновь активируется при использовании понятия.

Этот процесс на феноменологическом уровне может быть соотнесен с такими явлениями, как представление и понимание. При произнесении какого-либо слова, названия, например, “Красная площадь”, мы почти непроизвольно визуальным образом представляем данный объект, то есть актуализируется наш прежний перцептивный опыт, послуживший материалом для формирования понятия. Отдавая себе отчет в том, что слово “понимание” само по себе многозначно и используется в современной литературе в разных смыслах, мы все же считаем, что процесс развертывания объемлющих характеристик при употреблении понятия можно назвать и пониманием. Всякое слово, даже малознакомое, при произнесении порождает набор ассоциаций, отсылающих нас к контексту, в котором мы его усвоили. Мы можем не знать, что такое синхрофазотрон, но смутно “понимать”, что он относится к физике, возможно, к физике элементарных частиц. Эти ассоциации, актуализирующие наш прежний опыт взаимодействия с понятием, и будут нашим его пониманием, пусть и на чисто поверхностном уровне. По мере получения новой информации, связанной с понятием, оно начинает порождать у нас все больше ассоциаций, контекст его употребления расширяется (расширяется и соответствующий паттерн активации нейронных сетей), а наше понимание понятия становится полнее и глубже.

4. ОБОБЩЕНИЕ И “ПОНИМАНИЕ” В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ. ВЫБОР ЗНАЧИМЫХ ХАРАКТЕРИСТИК

Таким образом, всякая новая информация, воспринимаемая человеком, порождает возбуждение нейронных сетей, которое можно описать двумя процессами:

1. Процесс обобщения (например, последовательное обобщение зрительной информации от визуального изображения к распознаванию конкретного образа). Этот процесс можно описать как распространение возбуждения “вверх” по сенсорным сетям с последовательным выделением объемных характеристик все более высокого уровня.

2. Процесс раскрытия содержания образа или понятия (понимания). Этот процесс сопровождается возникновением в коре паттернов активации, сходных с теми, которые возникают при восприятии. При этом он может запускаться не изображением, а, например, произнесением слова. То есть происходит процесс, в каком-то смысле, обратный обобщению — информация распространяется “вниз” по сенсорным путям, актуализируются ранее накопленные перцептивные данные.

И для одного, и для другого процесса важно выделение ключевых характеристик. Для распознавания лица не нужен весь массив сенсорных данных, достаточно наличия ключевых его частей и характерных пропорций. Понимание понятия также не требует актуализации всех его возможных свойств, усвоенных в ходе жизни. Правильное понимание и использование понятия в нужном контексте происходит благодаря лишь нескольким наиболее значимым его свойствам или характеристикам. Таким образом, информация, привлекаемая для понимания понятий или извлекаемая из изначальных сенсорных данных, неравнозначна по своей значимости.

Говорить о значимости информации неправильно без учета контекста. Что значимо и важно в одном контексте, может оказаться несущественно в другом. Именно поэтому паттерны активации, наблюдаемые при использовании человеком одних и тех же понятий, различаются в зависимости от контекста.

В подавляющем большинстве случаев контекстом является наша повседневная жизнь, а наиболее значимыми свойствами понятий оказываются те, которые связывают понятие с функцией объекта, который оно обозначает. То есть, например, для таких понятий как “ложка”, “чашка”, “вилка” наиболее значимыми будут ассоциации с их назначением при приеме пищи (а не с их формой, материалом, цветом). Очевидно, что именно эти связи чаще всего используются человеком и, таким образом, “закрепляются” при обучении корковых нейронных сетей. При этом в ситуации специфического контекста (например, задача вы-

брать предметы круглой формы) будут актуализированы другие свойства данных предметов и, соответственно, другие ассоциации обозначающих их понятий.

Отсутствие привязки понятия к текущему контексту породило бы ситуацию, в которой его употребление порождала бы актуализацию почти бесконечного объема данных, накопленных человеком в течение жизни, актуализации самых различных воспоминаний, малозначительных эпизодов, как-либо связанных с понятием. Это, в свою очередь, привело бы либо к снижению продуктивности ассоциативного процесса и, в конечном итоге, всего процесса мышления, либо к “выхватыванию” из огромного массива данных ассоциаций по случайному принципу, что при правильном с сенсорной точки зрения восприятии привело бы к искаженному пониманию целостной реальности.

Шизофрения

Именно такая ситуация имеет место при шизофрении. В исследованиях мышления пациентов, страдающих этой болезнью, показано, что ведущим нарушением мышления, во-многом определяющим всю многообразную клинику болезни, является нарушение способности пациентов разграничить существенные и малосущественные ассоциации, существенные и малосущественные признаки предметов и понятий [1, 5].

В отечественной школе патодиагностики созданы многочисленные экспериментальные методики, хорошо иллюстрирующие эту ключевую особенность больных. Так, например, одной из таких методик является сравнение понятий. Пациенту дается задание ответить на вопрос, что общего и в чем разница между двумя понятиями. При этом исследователь называет пары понятий, постепенно переходя от легко сравнимых (например, остров и полуостров; река и озеро) к менее сравнимым (например, лодка и ложка) и к условно несравнимым (например, ботинок и карандаш; еж и молоко). Задача по поиску общих признаков у карандаша и ботинка вполне может быть решена здоровым, как за счет повышения уровня обобщения (то и другое — предметы человеческого быта), так и за счет актуализации малозначительных (латентных) признаков — “то и другое оставляет след”. Однако, для здорового человека такая актуализация требует довольно значительного и целенаправленного когнитивного усилия (возможно, с перебором всех возможных признаков карандаша и ботинка). Понятия потому и являются “несравнимыми”, что автоматически вызывают весьма разные ассоциации (ботинок — обувь; карандаш — средство для письма или рисования). Иначе обстоит дело у больных шизофренией. Показано, что они значительно чаще здоровых и, главное,

гораздо легче, чем здоровые актуализируют, привлекают к решению той или иной задачи латентные признаки предметов и понятий. Легкость, с которой пациенты сравнивают трудносравнимые понятия, выполняют иные экспериментально-психологические задания, давая оригинальные и формально правильные ответы, особенно диссоциирует с характерной для больных несостоятельностью при решении многих повседневных задач. Причина этой несостоятельности та же, пациентам приходится постоянно сталкиваться с информационной избыточностью, вызванной их неспособностью жестко подчинить собственный ассоциативный процесс требованиям контекста ситуации.

Это феноменологическое наблюдение имеет ряд параллелей с данными инструментальных и биохимических исследований. Из наиболее ранних работ отметим исследования вызванных потенциалов (ВП) больных шизофренией [7], в ходе которых были обнаружены аномалии поздних волн ВП, физиологическая роль которых как раз состоит в оценке биологической значимости стимула. Интересные результаты получены также при сопоставлении данных о биологической роли дофамина [14, 24, 25], его дисбаланса при шизофрении и клиники болезни. Сопоставление этих данных позволило Капуру сформулировать свою теорию нарушенной салиентности [34]. Под салиентностью в англоязычной литературе понимают и саму по себе значимость (от английского “salience” — значимость), и способность мозга присваивать значимость той или иной информации, оценивать значимость информации в контексте. Вслед за советскими психологами, Капур, теперь уже с позиций исследования нейромедиаторов, заявляет о том, что ведущим нарушением при шизофрении является неспособность больных правильно (то есть, в зависимости от контекста) оценить значимость той или иной информации, правильно оценить значимость различных ассоциаций, порождаемых тем или иным словом или событием.

Сеть салиентности

Растущий интерес к теме салиентности, оценки значимости стимулов и информации в широком смысле, заставил исследователей фМРТ говорить о функциональной сети салиентности. Анатомически к ней относят орбитальную фронтальноинсулярную кору и дорзальную часть передней цингулярной коры в их тесной функциональной связи с подкорковыми лимбическими структурами [69]. В многочисленных исследованиях показана их активация в ответ на стимулы, обладающие высокой биологической значимостью [12, 15, 19, 21, 58, 70]. Большинство нервных узлов сети салиентности представляют собой подкорковые

структуры, связанные с эмоциями, регуляцией гомеостаза и “центром удовольствия” [49, 54]. Сеть салиентности находится в тесном функциональном взаимодействии с центральной исполнительной сетью и базовой сетью покоя. Встречаясь со значимыми стимулами, она активирует центральную исполнительную сеть и деактивирует базовую сеть покоя, тем самым заставляя мозг выходить из состояния покоя и предпринимать те или иные действия в ответ на значимые стимулы [50]. Очевидно, что, описывая сеть салиентности, ученые говорят скорее о ее роли в выявлении и обработке стимулов высокой биологической значимости, нежели о ее роли в выделении главного и второстепенного в том или ином контексте. Имеет ли первая и вторая задачи один и тот же физиологический механизм, связанный с одними и теми же мозговыми структурами, еще предстоит выяснить. Существуют довольно многочисленные данные, указывающие на патологию сети салиентности при шизофрении [9, 26, 29, 42, 56, 57, 79]. Эти данные косвенно свидетельствуют о том, что описанная сеть салиентности имеет отношение и к выбору наиболее значимых ассоциаций.

Поиск структур мозга, активно вовлеченных в оценку значимости информации и связанный с этим процессом выбор критерия категоризации не ограничился изучением сети салиентности в норме и патологии. Интересные данные были получены благодаря ингибирующей электростимуляции различных областей. Было показано, что ингибирующая электростимуляция левой префронтальной коры приводит к затруднению классифицировать объекты по определенному признаку (например, как “круглые” или “красные”), тогда как способность к классификации на основании множества сложных свойств (например, “приспособления для хранения жидкости”) не исчезает [18, 45]. Эти данные, наряду с данными о сети салиентности, также указывают на преимущественное вовлечение лобной коры в оценку значимости информации в зависимости от контекста задачи. Причем интересным фактом является то, что более элементарный критерий категоризации (цвет или форма) оказывается более уязвим к ингибирующему воздействию, чем более сложный (применение). Очевидно, это связано с тем, что более элементарные и более модально специфичные критерии категоризации более жестко увязаны с определенным материальным субстратом, опосредующим первоначальное восприятие формы и цвета. Более сложные критерии категоризации являются продуктом длительного обучения нейронных сетей в течение жизни, подразумевают понимание смысла, роли предмета и, видимо, опосредуются более широкими нейронными сетями, не связанными с какими-либо конкретными мозговыми структурами и потому не-

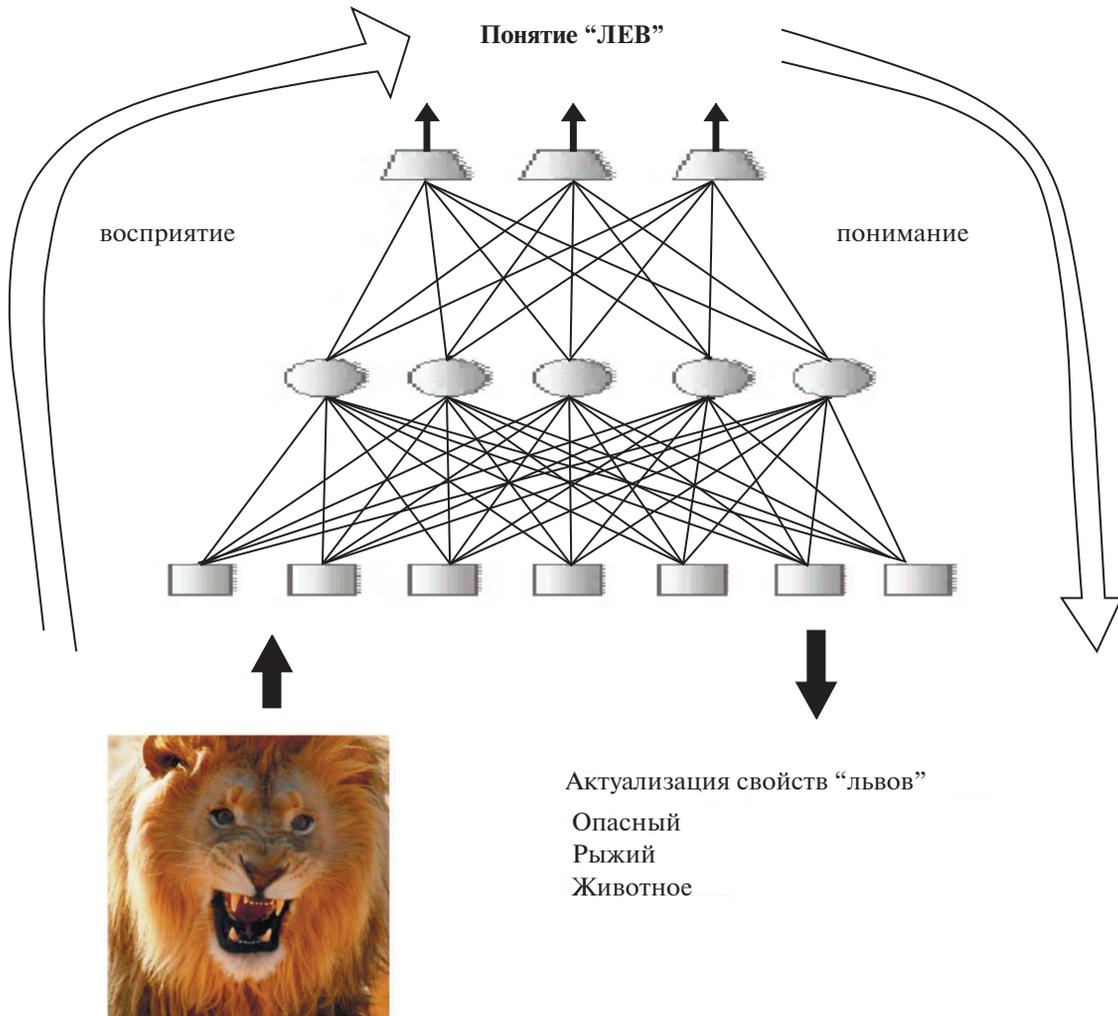


Рис. 1. “Восприятие и понимание”. В процессе восприятия семантически нейтральная информация о физических характеристиках стимула обобщается, сравнивается с ранее накопленным опытом и приводит к смысловому распознаванию объекта (в данном случае – льва). Одновременно в памяти актуализируются ключевые свойства данного класса объектов (львов), в частности их потенциальная опасность, что и определяет последующее поведение индивида относительно объекта.

уязвимыми к прямому ингибирующему воздействию.

4. РЕЗЮМЕ

1. Парадокс дискретности – континуальности информации при восприятии и мышлении может быть разрешен при рассмотрении разных уровней обобщения информации, организованных иерархически: от простого ретинотопического отражения физических характеристик стимула к понятиям высокого уровня абстрагирования. Каждому такому уровню присуща своя элементарная и неделимая единица информации, которая, в свою очередь, является объемлющей характеристикой (по В.Я. Сергину), результатом обобщения ин-

формации нижележащего уровня. При этом она не может быть разделена ни в функциональном плане (на уровне паттернов активации коры), ни в феноменологическом на информационные характеристики более низкого уровня (человек воспринимает лицо, визуальный объект или понятие именно как некую целостность, неразделимую на части).

2. Всякая новая информация, воспринимаемая человеком, порождает возбуждение нейронных сетей, которое можно описать двумя процессами: процессом обобщения, подразумевающим распространение возбуждения “вверх” по сенсорным сетям с последовательным выделением объемлющих характеристик все более высокого уровня, и процессом понимания. Этот процесс

сопровождается возникновением в коре паттернов активации, сходных с теми, которые возникают при восприятии, и может рассматриваться как процесс, обратный обобщению — информация распространяется в функциональном смысле “вниз” по сенсорным путям. Эти процессы, по видимости, протекают практически одновременно — мы узнаем объект, понимаем его категориальную принадлежность и в тоже время “припоминаем” конкретные свойства объектов такого рода, знания которых накоплены нами в течение жизни. Так, увидев разъяренного льва, мы с одной стороны, распознаем его (обобщаем информацию), а с другой стороны припоминаем ассоциации, порождаемые у нас образом этого животного (например, то что львы опасны) — см. рис. 1. Заметим, что сам по себе конкретный лев информативен только тем, что указывает нам на свою принадлежность ко львам. Из непосредственного наблюдения мы не можем получить никакой информации, кроме этой. Прочая информация (о львах как о классе объектов) актуализируется только после соответствующего распознавания образа и его категориальной принадлежности. Но именно эта информация о львах, как о классе объектов, и важна для нашего спасения.

3. Эффективность обоих процессов (обобщения и понимание) обеспечивается выделением в объеме перцептивных данных или данных памяти ключевых характеристик. Именно это специфическое выделение в информационном потоке главного позволяет быстро и эффективно транслировать информацию вверх при процессе обобщения и вниз в процессе понимания, привлекая для осуществления этих процессов ограниченный набор наиболее важных ассоциаций. Это выделение главного, во многом, опосредовано дофамином. Примером нарушения этой фундаментальной особенности восприятия и мышления является шизофрения. Эффективность процесса обобщения и понимания у таких пациентов снижается за счет задействования гораздо большего объема данных. В тоже время пациенты, страдающие шизофренией, часто демонстрируют хорошую способность к решению нестандартных, творческих задач, как раз из-за того, что привлекают к решению задачи больший объем данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Зейгарник Б.В.* Патопсихология. Издательство Московского университета. Москва. 1986. 234 с.
2. *Иваницкий А.М.* Мозговая основа субъективных переживаний: гипотеза информационного синтеза // Журн. высш. нервн. деят. 1996. Т. 46. № 2. С. 241.
3. *Иваницкий А.М.* “Чтение мозга”: достижение, перспективы и этические проблемы // Журн. высш. нерв. деят. 2012. Т. 62. № 2. С. 133–142.
4. *Орлов П.С., Ноздрачев А.Д.* Нормальная физиология: Учебник., 2009. 688 с
5. *Поляков Ю.Ф.* Патология познавательной деятельности при шизофрении. М., 1974. 86 с
6. *Сергин В.Я.* Перцептивное связывание сенсорных событий: гипотеза объемлющих характеристик // Журн. высш. нерв. деят. 2002. 52(6): 645–655
7. *Стрелец В.Б.* Исследование биоэлектрической активности головного мозга больных шизофренией по показателям вызванных потенциалов // Невропатология и психиатрия. 1968. Т. 68. № 1. С. 82–89.
8. *Allport DA.* Distributed memory, modular subsystems and dysphasia. In: *Newman SK, Epstein R,* editors. *Current Perspectives in Dysphasia.* Churchill Livingstone; Edinburgh: 1985. P. 207–244
9. *Alonso-Solís A., Vives-Gilabert Y., Grasa E., Portella M.J., Rabella M., Sauras RB, Roldán A., Núñez-Marín F., Gómez-Ansón B., Pérez V., Alvarez E., Corripio I.* Resting-state functional connectivity alterations in the default network of schizophrenia patients with persistent auditory verbal hallucinations // *Schizophr. Res.* 2015. V. 161. № 2–3. P. 261–268.
10. *Altmann G.T.M.* *The Ascent of Babel: An exploration of language, mind, and understanding.* University Press; Oxford, England: 1997.
11. *Barsalou W.L.* Perceptual symbol systems // *Behavioral and Brain Sciences.* 1999. V. 22(04). P. 557–660.
12. *Bartels A., Zeki S.* The neural correlates of maternal and romantic love // *Neuroimage.* 2004. V. 21. P. 1155–1166
13. *Beilock S.L., Lyons I.M., Mattarella-Micke A., Nusbaum H.C., Small S.L.* Sports experience changes the neural processing of action language // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105(36). P. 13269–73.)
14. *Berridge K.C., Robinson T.E.* What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? // *Brain Res. Rev.* 1998. V. 28. P. 309–369.
15. *Blood A.J., Zatorre R.J.* Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. V. 98. P. 11818 –11823
16. *Chao L.L., Martin A.* Cortical representations of perception, naming and knowing about color // *J. Cogn. Neurosci.* 1999. 11. 25–35.
17. *Christiansen M.H., Allen. J., Seidenberg M.* Learning to segment speech using multiple cues: a connectionist model // *Language and Cognitive Processes.* 1998. V. 12(2/3). P. 221–268.
18. *Chryssikou E.G., Hamilton R.H., Coslett H.B., Datta A., Bikson M., Thompson-Schill S.L.* Noninvasive transcranial direct current stimulation over the left prefrontal cortex facilitates cognitive flexibility in tool use // *Cogn. Neurosci.* 2013. V. 4(2). P. 81–9.
19. *Craig A.D.* How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body // *Nat. Rev. Neurosci.* 2002. V. 3. P. 655–666.

20. *Damasio A.R.* The brain binds entities and events by multiregional activation from convergence zones // *Neural Computation*. 1989. V. 1. P. 123–132.
21. *Eisenberger N.I., Lieberman M.D., Williams K.D.* Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion // *Science*. 2003. V. 302. P. 290–292.
22. *Elman J.L.* Finding structure in time // *Cognitive Science*. 1990. V. 14. P. 179–211.
23. *Elman J.L.* Learning and development in neural networks: the importance of starting small // *Cognition*. 1993. V. 48(1). P. 71–99.
24. *Fibiger H.C., Phillips A.G.* Reward, motivation, cognition: psychobiology of mesotelencephalic dopamine systems. *Handbook of Physiology, Section 1: The Nervous System V. 4: Intrinsic Regulatory Systems of the Brain*. Edited by Bloom F.E. New York, Oxford University Press. 1986. P. 647–675.
25. *Fibiger H.C., Phillips A.G.* Mesocorticolimbic dopamine systems and reward // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1988. V. 537. P. 206–215.
26. *Gaebler A.J., Mathiak K., Koten J.W.Jr., König A.A., Koush Y., Weyer D., Depner C., Maentzoglou S., Edgar J.C., Willmes K., Zvyagintsev M.* Auditory mismatch impairments are characterized by core neural dysfunctions in schizophrenia // *Brain*. 2015. V. 138. № 5. P. 1410–1423.
27. *Glenberg M.A., Kaschak P.M.* Grounding language in action // *Psychonomic Bulletin & Review*. 2002. V. 9(3). P. 558–565.
28. *Glenberg M.A., Sato M., Cattaneo L., Riggio L., Palumbo D., Buccino G.* Processing abstract language modulates motor system activity // *The Quarterly J. Experimental Psychology*. 2008. V. 61(6). P. 905–919.
29. *Heckers S.* Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and the neurotransmitter-specific projection systems // *Schizophr. Bull.* 1997. V. 23. № 3. P. 403–421.
30. *Hoening K., Müller C., Herrnberger B., Sim E.J., Spitzer M., Ehret G., Kiefer M.* Neuroplasticity of semantic representations for musical instruments in professional musicians // *Neuroimage*. 2011. V. 56(3). P. 1714–1725.
31. *Hoening K., Sim E.J., Bochev V., Herrnberger B., Kiefer M.* Conceptual flexibility in the human brain: dynamic recruitment of semantic maps from visual, motor, and motion-related areas // *J. Cogn. Neurosci.* 2008. V. 20(10). P. 1799–814.
32. *Howard M.W., Shankar K.H., Jagadisan U.K.* Constructing semantic representations from a gradually changing representation of temporal context // *Top. Cogn. Sci.* 2011. V. 3. P. 48–73.
33. *Kan I.P., Kable J.W., Van Scoyoc A., Chatterjee A., Thompson-Schill S.L.* Fractionating the left frontal response to tools: dissociable effects of motor experience and lexical competition // *J. Cogn. Neurosci.* 2006. V. 18(2). P. 267–77.
34. *Kapur S.* Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2003. V. 160. № 1. P. 13–23.
35. *Kirby J., Moore P., Schofield N.* Verbal and visual learning styles // *Contemporary Educational Psychology*. 1988. V. 13. P. 169–184.
36. *Kraemer D.J., Rosenberg L.M., Thompson-Schill S.L.* The neural correlates of visual and verbal cognitive styles // *J. Neurosci.* 2009. V. 29(12). P. 3792–3798.
37. *Kumaran D., Hassabis D., McClelland J.L.* What learning systems do intelligent agents need? complementary learning systems theory updated // *Trends Cogn. Sci.* 2016. V. 20. P. 512–534.
38. *Kumaran D., McClelland J.L.* Generalization through the recurrent interaction of episodic memories: a model of the hippocampal system // *Psychol. Rev.* 2012. V. 119. P. 573–616.
39. *Kurczek J., Brown-Schmidt S., Duff M.* Hippocampal contributions to language: evidence of referential processing deficits in amnesia // *J. Exp. Psychol. Gen.* 2013. V. 142(4). P. 1346–54.
40. *Kurczek J., Duff M.C.* Cohesion, coherence, and declarative memory: Discourse patterns in individuals with hippocampal amnesia // *Aphasiology*. 2011. V. 25(6–7). P. 700–712.
41. *Lakoff G., Johnson M.* (1980). *Metaphors we live by*, vol. 111. London: Chicago
42. *Lee S.K., Chun J.W., Lee J.S., Park H.J., Jung Y.C., Seok J.H., Kim J.J.* Abnormal neural processing during emotional salience attribution of affective asymmetry in patients with schizophrenia // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 3. P. e90792.
43. *Long L.L., Bunce J.G., Chrobak J.J.* Theta variation and spatiotemporal scaling along the septotemporal axis of the hippocampus // *Front. Syst. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 37.
44. *Lupyan G.* Linguistically modulated perception and cognition: the label-feedback hypothesis // *Front. Psychol.* 2012. V. 3. P. 54.
45. *Lupyan G., Mirman D., Hamilton R., Thompson-Schill S.L.* Categorization is modulated by transcranial direct current stimulation over left prefrontal cortex // *Cognition*. 2012. V. 124(1). P. 36–49.
46. *Martin A., Haxby J.V., Lalonde F.M., Wiggs C.L., Ungerleider L.G.* Discrete cortical regions associated with knowledge of color and knowledge of action // *Science*. 1995. V. 379. P. 649–652.
47. *Martin A.* Functional neuroimaging of semantic memory. In *Functional Neuroimaging of Semantic Memory*. Edited by *Cabaza R., Kingstone A.*, Cambridge, Massachusetts: MIT Press 2001. 153–186.
48. *McClelland J.L., McNaughton B.L., O'Reilly R.C.* Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory // *Psychol. Rev.* 1995. V. 102(3). P. 419–457.

49. *Menon V., Levitin D.J.* The rewards of music listening: response and physiological connectivity of the meso- limbic system // *Neuroimage*. 2005. V. 28. P. 175–184.
50. *Menon V.* Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model // *Trends Cogn. Sci.* 2011. V. 15. P. 483–506.
51. *Mummary C.J., Patterson K., Hodges J.R., Price C.J.* Functional neuroanatomy of the semantic system: divisible by what? // *J. Cogn. Neurosci.* 1998. V. 10(6). P. 766–77.
52. *Musz E., Thompson-Schill S.L.* Semantic variability predicts neural variability of object concepts // *Neuropsychologia*. 2015. V. 76. P. 41–51.
53. *Norman K.A., O'Reilly R.C.* Modeling hippocampal and neocortical contributions to recognition memory: A complementary-learning-systems approach // *Psychol. Rev.* 2002. V. 110. P. 611–646.
54. *Ongur D., Price J.L.* The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys, and humans // *Cereb. Cortex*. 2000. V. 10. P. 206–219.
55. *Op de Beeck H., Vogels R.* Spatial sensitivity of Macaque inferior temporal neurons // *J. Comp. Neurol.* 2000. V. 426. P. 505–518.
56. *Palaniyappan L., Liddle P.F.* Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction // *J. Psychiatry Neurosci.* 2012. V. 37. № 1. P. 17–27
57. *Palaniyappan L., Simmonite M., White T.P., Liddle E.B., Liddle P.F.* Neural primacy of the salience processing system in schizophrenia // *Neuron*. 2013. V. 79. P. 814–828.
58. *Peyron R., Laurent B., Garcia-Larrea L.* Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis // *Neurophysiol. Clin.* 2000. V. 30. P. 263–288.
59. *Phillips J.A., Noppeney U., Humphreys G.W., Price C.J.* Can segregation within the semantic system account for category-specific deficits? *Brain*. 2002. V. 125(Pt 9). P. 2067–2080.
60. *Poppenk J., Evensmoen H.R., Moscovitch M., Nadel L.* Long-axis specialization of the human hippocampus // *Trends Cogn. Sci.* 2013. V. 17(5). P. 230–240.
61. *Pulvermüller F., Härle M., Hummel F.* Walking or talking?: Behavioral and neurophysiological correlates of action verb processing* 1 // *Brain and Language*. 2001. V. 78(2). p. 143–168.
62. *Pulvermüller F.* How neurons make meaning: brain mechanisms for embodied and abstract-symbolic semantics // *Trends Cogn. Sci.* 2013. V. 17(9). P. 458–70.
63. *Quinn P.S., Johnson M.H.* The emergence of category representations in infants: A connectionist analysis // *J. Experimental Child Psychology*. 1997. V. 66. P. 236–263.
64. *Quinn P.S., Johnson M.H.* Global before basic category representations in connectionist networks and 2-month-old infants // *Infancy*. 2000. V. 1. P. 31–46.
65. *Rodríguez-Ferreiro J., Gennari S.P., Davies R., Cuetos F.* Neural correlates of abstract verb processing // *J. Cogn. Neurosci.* 2011. V. 23(1). P. 106–18.
66. *Rogers T.T., Hocking J., Mechelli A., Patterson K., Price C.* Fusiform activation to animals is driven by the process, not the stimulus // *J. Cogn. Neurosci.* 2005. V. 17(3). P. 434–45.
67. *Rosch E., Mervis C.B., Gray W.D., Johnson D.M., Boyes-Braem P.* Basic objects in natural categories // *Cogn. Psychol.* 1976. V. 8. P. 382–439.
68. *Schapiro A.C., Turk-Browne N.B., Botvinick M.M., Norman K.A.* Complementary learning systems within the hippocampus: a neural network modelling approach to reconciling episodic memory with statistical learning // *Philos. Trans R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2017. V. 5. P. 372(1711).
69. *Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F., Keller J., Glover G.H., Kenna H., Reiss A.L., Greicius M.D.* Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control // *The J. Neuroscience*. 2007. V. 27. № 9. P. 2349–2356.
70. *Singer T., Seymour B., O'Doherty J., Kaube H., Dolan R.J., Frith C.D.* Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain // *Science*. 2004. V. 303. P. 1157–1162.
71. *Tanaka K.* Inferotemporal cortex and object vision // *Annu. Rev. Neurosci.* 1996. V. 19. P. 109–139.
72. *Thompson-Schill S.L., Aguirre G.K., D'Esposito M., Farah M.J.* A neural basis for category and modality specificity of semantic knowledge // *Neuropsychologia*. 1999. V. 37(6). P. 671–6.
73. *Treisman A.* Properties, parts, and objects. In Boff, K.R., Kaufmann, L. & Thomas, J.P. (Eds), *Handbook of human perception and performance* (1stedn. 1986. V. 2. pp. 37.1–35.70.
74. *Van Dam W.O., van Dijk M., Bekkering H., Rueschemeyer S.A.* Flexibility in embodied lexical-semantic representations // *Hum. Brain Mapp.* 2012. V. 33(10). P. 2322–33.
75. *Wiggs C.L., Weisberg J., Martin A.* A Neural correlates of episodic and semantic memory retrieval // *Neuropsychologia*. 1999. V. 37. P. 103–118.
76. *Willems R.M., Francken J.C.* Embodied cognition: taking the next step // *Front. Psychol.* 2012. V. 3. P. 582.
77. *Willems R.M., Hagoort P., Casasanto D.* Body-specific representations of action verbs: neural evidence from right- and left-handers // *Psychol. Sci.* 2010. V. 21(1). P. 67–74.
78. *Wolfe J.M.* New York: John Wiley & Sons, *Guided Search 2.0: A revised model of visual search* // *Psychonomic Bulletin and Review*. 1999. V. 1(2). P. 202–238.
79. *Wotruba D., Heekeren K., Michels L., Buechler R., Simon J.J., Theodoridou A., Kollias S., Rössler W., Kaiser S.* Symptom dimensions are associated with reward processing in unmedicated persons at risk for psychosis // *Front. Behav. Neurosci.* 2014 V. 18. № 8. P. 382–389.
80. *Yamane S., Kaji S., Kawano K.* What facial features activate face neurons in the inferotemporal cortex of the monkey? // *Exp. Brain Res.* 1988. V. 73. P. 209–214.

Discreteness and Continuity of Information in Consciousness**M. E. Baklushev^{1, *} and G. A. Ivanitsky^{2, **}**¹*Mental hospital "Preobrazhenie", Moscow, Russia*²*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia***e-mail: baklushev@mail.ru****e-mail: geivanit@mail.ru*

Abstract—The article discusses the problem of organizing information in the human mind, in particular, the fundamental possibility of identifying any structural units in the array of perceived and processed information, the possibility of identifying the smallest, "elementary" unit of information in relation to consciousness. The process of perception is considered as a process during which the information received from receptors is consistently generalized, compared with previously accumulated experience and becomes material for the formation of concepts of a high level of abstraction. The process of "understanding" of concepts is considered as a process opposite to their formation — a process during which the collision of consciousness with a previously acquired concept leads to the re-deployment of numerous images and associations that previously became the material for its formation. The problem of identifying key characteristics, the most significant associative connections in relation to the normal psyche and pathology of the schizophrenic spectrum is considered.

Keywords: perception, categorization, semantic memory, salience, schizophrenia

УДК 577.24

СИРТУИНЫ: РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ПАТОГЕНЕЗЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© 2021 г. А. Э. Пухальская^а, А. С. Дятлова^а, Н. С. Линькова^{а, б, с, *}, И. М. Кветной^{а, д, е}

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

^бКафедра терапии, гериатрии и антивозрастной медицины Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

^сКафедра медико-биологических дисциплин, Белгородский национальный исследовательский государственный университет, Белгород, Россия

^дКафедра патологии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

^еЦентр молекулярной биомедицины, ФГБУ “Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии” Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: miayu@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.07.2020 г.

После доработки 23.08.2020 г.

Принята к публикации 28.09.2020 г.

Сиртуины (SIRT) – семейство гистоновых деацетилаз, эпигенетически регулирующих основные функции клеток. В обзоре проанализирована роль SIRT в регуляции окислительно-восстановительных реакций в клетке при стрессе. Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция являются одной из причин развития нейродегенеративных патологий – болезнью Альцгеймера (БА) и Паркинсона (БП). SIRT, обеспечивающие антиоксидантную защиту нейронов, могут играть важную роль в патогенезе БА и БП. В статье обобщены молекулярные механизмы нейропротекторных свойств SIRT1, 2, 3, 6 при БА и SIRT1, 3 – при БП. Роль других белков семейства SIRT в патогенезе нейродегенеративных заболеваний требует дальнейшего изучения. SIRT могут являться потенциальными маркерами диагностики и терапевтическими мишенями при БА и БП.

Ключевые слова: сиртуины, окислительный стресс, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона

DOI: 10.31857/S0301179821010082

ВВЕДЕНИЕ

Сиртуины (SIRT) относятся к III классу гистоновых деацетилаз и являются универсальными регуляторами функций клеток. Гистоновые деацетилазы обеспечивают гипоацетилирование остатков лизина гистоновых белков. Это приводит к сокращению расстояния между нуклеосомой и ДНК и вызывает изменение транскрипции генов. SIRT в качестве кофактора используют никотинамидадениндинуклеотид (НАД⁺), а “классические” деацетилазы классов I, II, IV регулируют экспрессию генов без участия НАД⁺. Кроме того, белки классов I, II и IV гомологичны между собой, но не имеют гомологии с SIRT [62, 80]. Интересно, что мишенями гистоновых деацетилаз могут являться не только гистоны, но и некоторые другие белки, например, транскрипционный фактор p53 [51].

SIRT были открыты как регуляторы транскрипции неактивных (“молчащих”) генов дрож-

жей *Saccharomyces cerevisiae*, вследствие чего получили название “silent information regulators”. В 1999 году Kaerberlein и McVey показали, что гиперэкспрессия гена *sir2* увеличивает продолжительность жизни дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* на 30% [42]. В 2000 году Imai и соавт. идентифицировали белок SIR2 как НАД-зависимую гистоновую деацетилазу (HDAC), которая деацетилюет остатки лизина K9 и K14 гистона H3 и K16 гистона H4. Авторы предположили, что способность белка SIR2 к модификации гистонов может быть связана с увеличением продолжительности жизни у дрожжей и с избыточным количеством копий гена *sir2* [36]. Известно, что ацетилирование и деацетилирование гистонов по остаткам лизина являются ключевыми методами регуляции экспрессии генов в определенных областях гистонов [90]. SIRT, помимо деацетилазной активности, обладают другими ферментативными активностями: АДФ-рибозилированием, демалонилированием, десукцинированием [26].

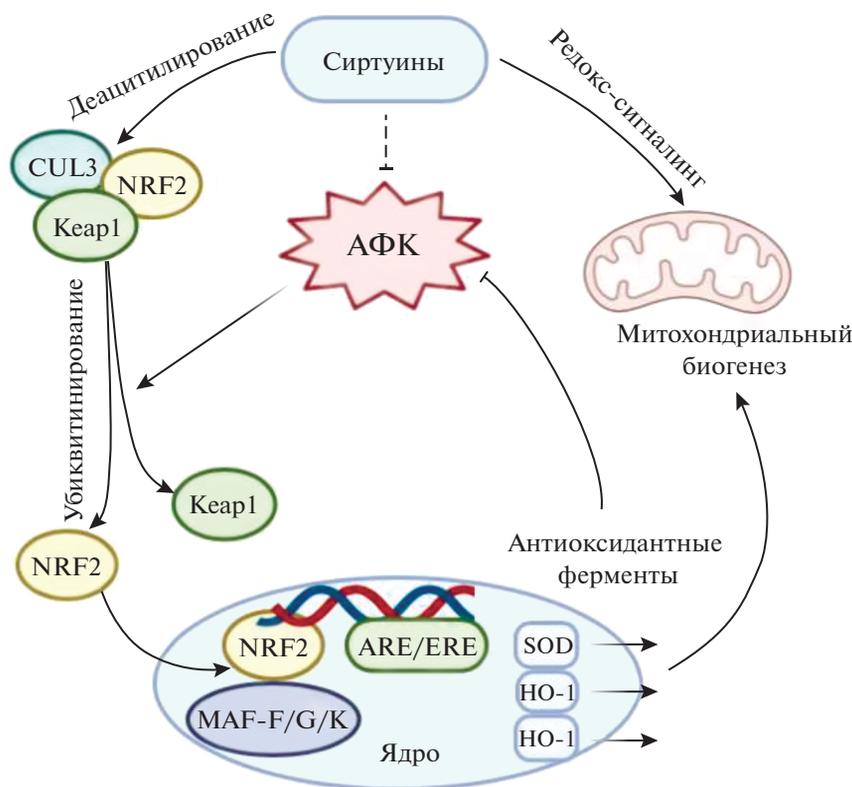


Рис. 1. Схема взаимодействия сиртуинов с NRF2: регуляция экспрессии генов антиоксидантной защиты (по [93]). Обозначения: CUL3 – куллин 3; ARE – элемент антиоксидантного ответа; ERE – элемент электрофильного ответа; GSH – глутатион; HO-1 – гемоксигеназа 1; Keap1 – kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1; NRF2 – ядерный фактор E2; АФК – активные формы кислорода; SOD – супероксиддисмутаза.

Исследования SIRTs, проведенные позднее, показали сходство последовательностей этих белков у прокариот и эукариот, что свидетельствует об их высокой консервативности [28]. Каждый из семи SIRTs млекопитающих имеет консервативный НАД⁺-связывающий каталитический коровый домен, представленный 250–270 аминокислотными остатками. Коровый домен содержит большой домен, укладку Росманна (участок, необходимый для связывания НАД⁺), и малый домен – цинковую ленту с гибким спиральным субдоменом. Между этими доменами расположен участок, в котором происходит катализ [22].

Все существующие SIRTs подразделяются на 5 классов (I–IV и U). У млекопитающих выделяют 7 членов семейства сиртуинов (SIRT1–7), являющихся представителями классов I–IV и имеющих разные профили ферментативной активности и субклеточной компартиментализации [22]. SIRT1 локализован в ядре, но может циркулировать в пространстве между цитоплазмой и ядром [3]. SIRT2 в основном находится в цитоплазме, но может связываться с хроматином в процессе митоза [66]. SIRT3 локализуется в митохондриях и перемещается в ядро в ответ на стресс (например,

при повреждении ДНК) [88]. SIRT4 и SIRT5 локализируются в митохондриях, а SIRT6 и SIRT7 – в гетерохроматических областях и ядрышке [66]. Основной активностью SIRT4 и SIRT6 является АДФ-рибозилирование, тогда как SIRT5 проявляет демалонилирующую и десукцинилирующую активность [18].

У млекопитающих показано участие SIRTs в образовании гетерохроматина, сайленсинге транскрипции, регуляции ионных каналов и модуляции окислительно-восстановительных процессов. Известно, что SIRTs участвуют в регуляции секреции инсулина, гликолизе, орнитинном цикле, биогенезе митохондрий, глюкогенезе, окислении жиров [10, 13, 31, 34, 99]. SIRTs вовлечены в патогенез различных ассоциированных с возрастом заболеваний, в том числе нейродегенеративных [30, 97]. Некоторые целевые белки SIRTs, такие как Keap1 и CUL3, являются эффекторами основных путей окислительного стресса (рис. 1) [65, 95, 104, 108]. Тем не менее, механизмы, лежащие в основе воздействия каждого SIRT на эти эффекторы и на антиоксидантную и окислительно-восстановительную передачу сигналов, пред-

ставляют собой активно развивающуюся область исследований.

Цель обзора – анализ роли SIRT6 в окислительно-восстановительной регуляции, окислительном стрессе и патогенезе нейродегенеративных заболеваний.

Роль SIRT6 в окислительно-восстановительном балансе. Свободные радикалы (активные формы кислорода (АФК) и азота) генерируются в процессе многочисленных метаболических и биосинтетических путей, включая дыхательную цепь митохондрий, фагоцитоз, синтез простагландина и систему цитохрома P450. Кроме того, ферментативные клеточные реакции также могут служить источником свободных радикалов. Примерами таких реакций являются взаимодействия между кислородом и органическими соединениями и реакции, инициируемые ионизирующим излучением. В норме АФК и азота необходимы для протекания биохимических реакций и стимуляции сигнальных каскадов. Однако избыток свободных радикалов может повреждать ДНК, РНК и другие биологически важные молекулы в клетке.

Антиоксиданты, как правило, действуют по одному из двух путей: либо прерывая каскад образования свободных радикалов, либо предотвращая его возникновение. Основные антиоксидантные ферменты, такие как супероксиддисмутаза (SOD), каталаза и глутатионпероксидаза, предотвращают запуск окислительного каскада, расщепляя молекулы, ответственные за образование свободных радикалов. Другой важный тип антиоксидантных ферментов, пероксиредоксины, контролируют уровень пероксида в клетке.

Идея о том, что SIRT6 участвуют в регуляции окислительно-восстановительного баланса, подтверждается их взаимосвязью с несколькими молекулами-элементами антиоксидантного ответа (ARE), которые опосредуют сигнальные каскады регуляции транскрипции генов в клетках, подверженных окислительному стрессу. Молекулы ARE обладают биологическими и структурными особенностями, которые позволяют улавливать изменения окислительно-восстановительного статуса клеток. После этого они активируют транскрипционные ответы, опосредованные главным образом молекулой NRF2 [113, 115]. В условиях отсутствия стресса белок NRF2 локализуется в цитоплазме, где разрушается кластером специализированных белков Keap1 и CUL3 путем убиквитинирования. При окислительном стрессе система убиквитинирования Keap1-CUL3 нарушается, NRF2 накапливается в цитоплазме, транслоцируется в ядро, где инициирует транскрипцию антиоксидантных генов и их белков совместно с одним из белков Maf (MAFF, MAFK) [49]. В ядре NRF2 связывается с элементом электрофильного ответа (ERE), кото-

рый дополнительно модулирует экспрессию генов, участвующих в детоксикации и элиминации электрофильных агентов, что приводит к повышению антиоксидантной активности клеток (рис. 1) [119]. При дисрегуляции ARE/ERE окислительный стресс может привести к развитию нейродегенеративных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых заболеваний, канцерогенезу и ускоренному старению организма [87].

Было показано, что SIRT2 деацетирует NRF2, что приводит к снижению общего и ядерного уровней NRF2 [112]. Кроме того, SIRT2 также может регулировать уровень NRF2 в ядре путем регуляции фосфорилирования Akt-киназы, что приводит к модуляции уровней общего глутатиона и глутамат-цистеинлигазы. Таким образом, SIRT2 может быть ключевым модулятором данного аспекта антиоксидантного ответа [14]. SIRT1, по-видимому, также вовлечен в этот процесс. Нокаунт *SIRT1* ингибирует экспрессию генов *NRF2*, *HO-1*, *SOD1*. Антиоксидант ресвератрол, активатор SIRT1, модулирует экспрессию NRF2-зависимых генов, что способствует нейропротекции при церебральных ишемических повреждениях [109].

Установлено, что SIRT6 коактивирует NRF2 для защиты мезенхимальных стволовых клеток человека (hMSCs) от окислительного стресса [79]. Интересно, что сигнальные пути, ассоциированные с окислительным стрессом, по-видимому, участвуют в модуляции активности SIRT6, а также влияют на их экспрессию, посттрансляционные модификации и белок-белковые взаимодействия [86].

Таким образом, большинство SIRT6 млекопитающих могут быть связаны с передачей сигналов при окислительном стрессе. Ниже подробно рассмотрены имеющиеся данные об участии каждого сиртуина человека в регуляции окислительно-восстановительного баланса.

SIRT1 является наиболее изученным среди всех сиртуинов млекопитающих. SIRT1, синтетический активатор SIRT1, снижает уровень маркеров перекисного окисления липидов в печени и мышцах, повышает уровень SOD2 в мышечной ткани мышей линии C57BL/6 [64]. По-видимому, такое действие SIRT1 может быть опосредовано ключевыми редокс-чувствительными факторами транскрипции, включая FOXO3a и p53. Семейство транскрипционных факторов FOXO участвует в регуляции широкого спектра генов, связанных с антиоксидантной защитой [48]. Известно, что SIRT1 деацетирует белок FOXO3a, который индуцирует антиоксидантный ответ посредством активации SOD2 и каталазы. Деацетилирование белка FOXO3a при помощи SIRT1 приводит к его активации. Это способствует повышению антиоксидантной защиты. Кроме того, FOXO3a регу-

лирует экспрессию митохондриальных генов, что приводит к модуляции уровня АФК [20]. p53, обычно рассматриваемый как белок-супрессор опухолей, также является редокс-чувствительным белком и субстратом SIRT1 [61]. В отсутствие клеточного стресса p53 способен снижать уровень внутриклеточных АФК и повышать продукцию антиоксидантных белков, таких как SOD2 и глутатионпероксидаза-1. Нарушение регуляции p53 приводит к повышению внутриклеточных уровней АФК и окислению ДНК [77].

Показано, что SIRT1 регулирует ацетилирование транскрипционного фактора *PGC-1 α* , главного регулятора митохондриального биогенеза [71].

По-видимому, окислительный стресс может вызвать нарушение функционирования SIRT1. В ответ на окислительный стресс SIRT1 перераспределяется на уровне хроматина, вызывая нарушения регуляции транскрипции. Избыток перекиси водорода приводит к активации генов, связанных с SIRT1, включая те, которые участвуют в метаболизме, апоптозе, ионном транспорте, подвижности клеток и передаче сигналов посредством G-белка [74]. Вызванный пероксидом водорода окислительный стресс подавляет синтез SIRT1 в кератиноцитах в зависимости от дозы и времени воздействия. Обработка клеток активатором SIRT1 ресвератролом предотвращает вызванную окислителем гибель клеток и предотвращает их старение [14]. Ингибиторы SIRT1, сиртинол и никотинамид, усиливают апоптоз клеток, вызванный перекисью водорода [35]. Эти данные свидетельствуют о том, что SIRT1 является ключевой молекулой в предотвращении окислительного повреждения клеточных структур.

SIRT2 экспрессируется в головном мозге, почках, поджелудочной железе, яичках, печени и жировой ткани млекопитающих [25]. В цитоплазме SIRT2 выполняет функцию организации цитоскелета, деацетилируя α -тубулин. В ядре SIRT2 деацетилюет остаток лизина K16 в гистоне H4, участвуя в регуляции клеточного цикла [26]. Кроме того, SIRT2 участвует в формировании ядерной мембраны посредством деацелирования белка ANKLE2 – регулятора сборки ядерной оболочки [44]. Активность и экспрессия SIRT2 изменяются в зависимости от энергетического состояния клетки: активируются в состоянии с низким уровнем энергии и подавляются в состоянии с высоким уровнем энергии [25]. Это предполагает участие SIRT2 в регуляции энергетического метаболизма и клеточного гомеостаза.

SIRT2 также активирует регулятор митохондриального биогенеза *PGC-1 α* , что приводит к повышению экспрессии антиоксидантных ферментов и снижению уровня АФК. Как и SIRT1,

SIRT2 деацетилюет FOXO3a в ответ на окислительный стресс [50].

Другими мишенями SIRT2 являются метаболические ферменты: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (G6PD), фосфоглицератмутаза (PGAM2), транскрипционный фактор NF- κ B [25]. В условиях окислительного стресса SIRT2 активирует G6PD, ключевой фермент в пентозофосфатном пути, который продуцирует НАДФ-Н в цитозоле. НАДФ-Н является молекулой, необходимой для противодействия окислительному повреждению, сохраняя глутатион в восстановленной форме. Кроме того, SIRT2 активирует транскрипционный фактор NF- κ B. Продемонстрировано, что транскрипция нескольких NF- κ B-зависимых генов влияет на уровни АФК в клетке. В свою очередь, активность NF- κ B регулируется уровнями АФК. NF- κ B регулирует синтез ферментов, способствующих выработке АФК, таких как НАДФН-оксидаза, ксантиноксидоредуктаза, индуцибельная NO-синтаза, циклооксигеназа-2 и цитохром p450. NF- κ B также регулирует активность ферментов SOD1, 2, тиоредоксины и глутатион-S-трансферазы, которые способствуют ингибированию АФК. SIRT2, по-видимому, обеспечивает регуляцию NF- κ B в зависимости от окислительно-восстановительного состояния клетки. Эти данные свидетельствуют о том, что SIRT2 играет критическую роль в модуляции окислительного стресса, защищая организм от метаболических нарушений.

SIRT3 локализуется в ядре, но в ответ на стрессорные сигналы, такие как повреждение ДНК, транспортируется в митохондрии, где расщепляется при помощи пептидазы до активной формы. SIRT3 модулирует метаболизм митохондрий и повышает продолжительность жизни экспериментальных животных. Для мышей, у которых SIRT3 не синтезируется, характерно снижение потребления кислорода и одновременное увеличение продукции АФК в клетках, а также более высокие показатели окислительного стресса в мышцах [40]. Аналогичные результаты были получены при исследовании культур клеток линий MCF7, T47D и САМА, не синтезирующих SIRT3. В этих клетках повышалась экспрессия АФК, что могло вызывать повреждение ДНК и активировать молекулу HIF1 α , вовлеченную в механизм нарушения васкуляризации и ангиогенеза, энергетического обмена, выживаемости клеток и инвазии опухолей [21]. При ограничении калорийности питания SIRT3 активирует ферменты 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-синтазу и ацил-КоА-дегидрогеназу, образование кетонных тел и окисление длинноцепочечных жирных кислот, что связано с увеличением продолжительности жизни [92].

Было показано, что полиморфизм в гене *SIRT3* чаще встречается у долгожителей [6, 7]. Переменное число tandemных повторов в энхансерной области 5 интрона гена *SIRT3*, по-видимому, влияет на активность этого энхансера. Был сделан вывод о том, что люди, несущие аллель с наименее активным энхансером, с меньшей вероятностью доживут до старости. Такой вариант аллеля практически отсутствовал у мужчин старше 90 лет, проживающих в Италии [6]. Тем не менее, более поздние исследования на больших выборках не подтвердили эти выводы. Это позволяет предположить, что влияние *SIRT3* на продолжительность жизни менее значительно, чем было заявлено ранее [53].

Как и другие сиртуины, *SIRT3* опосредует деацетилирование ферментов, которые ответственны за снижение АФК в клетке, что приводит к защите от окислительного стресса, ассоциированных с ним патологий (нейродегенеративные, сердечно-сосудистые заболевания, канцерогенез) и ускоренного старения организма [2]. *SIRT3* активирует изоцитратдегидрогеназу (IDH2), SOD2 и каталазу – ферменты, нейтрализующие АФК [65]. У мышей, нокаутных по *SIRT3*, находящихся на рационе с высоким содержанием холестерина, повышается уровень АФК в эндотелии сосудов [106]. Повышенные уровни АФК в клетке стимулируют транскрипцию *SIRT3* и, следовательно, могут приводить к деацетилированию SOD2 через петлю обратной связи [65].

Пониженные уровни *SIRT3* были обнаружены в эпидермальных кератиноцитах человека после воздействия озона, что коррелировало с повреждением ДНК, более высоким уровнем перекиси водорода и сниженной концентрацией SOD2 в клетке [63]. Отсутствие регуляции АФК в кератиноцитах, которые формируют и поддерживают защитный слой кожи, влияет на их дифференцировку. Когда в кератиноцитах происходит дисрегуляция *SIRT3*, уровни супероксид аниона увеличиваются, способствуя экспрессии маркеров дифференцировки. Противоположное наблюдается в кератиноцитах с индуцированной гиперэкспрессией *SIRT3*. В этих клетках снижены уровни супероксид аниона и экспрессия маркеров дифференцировки. Таким образом, *SIRT3* участвует в подавлении дифференцировки эпидермиса посредством снижения окислительного стресса [4]. *SIRT3* модулирует митохондриальную функцию, регулируя уровни НАД⁺, и может выступать в качестве защитного фактора от острых заболеваний печени и почек [67]. Таким образом, показана роль *SIRT3* в защите клеток от окислительного повреждения и генотоксического стресса.

SIRT4 локализован в митохондриях и участвует в рибозилировании аденозиндифосфата (АДФ) [1]. Высокая экспрессия *SIRT4* обнаружена в тка-

нях сердца, почек, печени и мозга. Изначально считалось, что *SIRT4* не обладает НАД-зависимой деацетилазной активностью. Однако недавно установлено, что *SIRT4* обладает способностью деацетилировать лизин, что позволяет ему контролировать секрецию инсулина. У мышей, нокаутных по *SIRT4*, наблюдается повышенная секреция инсулина [1].

Все сиртуины, кроме *SIRT4*, играют ключевую роль в снижении митохондриального окислительного стресса при диете с ограничением калорийности [103], однако это не отменяет роль *SIRT4* в регуляции окислительного стресса.

SIRT4 участвует в регуляции продукции АФК в митохондриях, хотя неясно, влияет ли он на активацию антиоксидантных ферментов, локализованных в митохондриальном матриксе. При вызванной ангиотензином II (AngII) гипертрофии сердца у мышей гиперэкспрессия *SIRT4* способствовала снижению содержания АФК в митохондриях кардиомиоцитов. Нокаут гена *SIRT4* в этой модели приводил к повышенному синтезу АФК в митохондриях кардиомиоцитов [59]. Аналогичные результаты наблюдались в кардиомиоцитах крыс, что позволяет предположить, что *SIRT4* может контролировать синтез АФК в клетках сердца. Установлено, что *SIRT4* ингибирует связывание SOD2 с *SIRT3*, что приводит к увеличению ацетилирования и снижению активности этого фермента [59]. Эти результаты свидетельствуют о том, что *SIRT4* может играть важную роль в управлении сигнальными молекулами, участвующими в антиоксидантной реакции.

Показано, что *SIRT4* является неотъемлемым фактором окисления жирных кислот в печени и мышечных клетках. Нокадаун *SIRT4* увеличивает окисление жирных кислот и потребление кислорода в гепатоцитах мыши, возможно, посредством регуляции экспрессии *SIRT1* [70]. Окисление жирных кислот является ключевым источником митохондриальных АФК, а нарушение регуляции этого процесса связано с повреждением почек при сахарном диабете [83].

SIRT4 исследуется в качестве биомаркера коронарных заболеваний сердца. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией, ожирением и жировым гепатозом уровень *SIRT4* в крови ниже, чем у здоровых людей [94]. Подобных исследований немного, поэтому неясно, может ли *SIRT4* служить в качестве биомаркера ишемической болезни сердца. К тому же, экспрессия *SIRT4* различается в зависимости от типа клеток, что необходимо учитывать перед использованием его в качестве биомаркера различных заболеваний.

SIRT5 локализуется в митохондриях, а его функция заключается в деацетилировании, демалонилировании и десукцинировании белков [26]. Экспрессия *SIRT5* обнаружена в тканях головно-

го мозга, сердца, печени и в лимфобластах, где он накапливается в межмембранных пространствах митохондрий [58]. SIRT5 участвует в клеточном метаболизме, детоксикации, регуляции окислительного стресса, энергетическом балансе, а также выступает как посредник при апоптозе [56]. Тем не менее, авторы не пришли к консенсусу относительно роли SIRT5 в этих процессах.

SIRT5 известен как регулятор β -окисления жирных кислот в митохондриях, цикла мочевины и клеточного дыхания [110]. SIRT5 деацетилюет и активирует карбамоилфосфатсинтазу (CPS1), которая катализирует первую стадию цикла мочевины. Показано, что у мышей, нокаутных по SIRT5, во время голодания повышается уровень аммиака в моче. У мышей со сверхэкспрессией SIRT5 наблюдалась повышенная активность CPS1, что способствовало превращению аммиака в менее токсичную мочевину [75]. Аммиак активирует синтез АФК и снижает содержание глутатиона в клетке [11], что свидетельствует о косвенном участии SIRT5 в регуляции окислительного стресса.

Интересно, что SIRT5 защищает кардиомиоциты от апоптоза, индуцированного окислительным стрессом [56]. Подавление окислительного стресса рассматривается как возможный механизм предотвращения апоптоза в клетках нейробластомы линии SH-EP [54]. Эти результаты согласуются с данными, полученными на опухолевых и эпителиальных клетках легких [55, 101]. Показано, что SIRT5 связывается с SOD1 и десукцинирует ее, повышая ее активность. SOD1 опосредованное снижение АФК наблюдалось при коэкспрессии SOD1 и SIRT5. Вероятно, SIRT5 осуществляет посттрансляционную регуляцию SOD1 в опухолевых клетках легких [55].

В клетках, трансфицированных SIRT5, снижается концентрация АФК. Это позволяет предположить, что SIRT5 подавляет развитие окислительного стресса в клетке. Вероятно, функция SIRT5 заключается в обеспечении клеточного ответа на окислительный стресс.

SIRT6 локализован в ядре клетки, а его функцией является НАД⁺-зависимое деацетилирование лизинов K9 и K56 гистона H3 (H3K9 и H3K56) [96]. SIRT6-опосредованное деацетилирование гистона H3 способствует регуляции экспрессии генов посредством рекрутирования факторов транскрипции, например NF- κ B [117]. Помимо того, что SIRT6 играет важную роль в регуляции структуры хроматина и рекрутировании транскрипционных факторов, он участвует в репарации ДНК [38]. SIRT6 регулирует темп старения у млекопитающих [26]. У мышей, нокаутных по SIRT6, снижалась продолжительность жизни и наблюдался фенотип преждевременного старения, включая снижение уровней глюкозы и

инсулиноподобного фактора роста (IGF-1) в крови [68]. Учитывая важную роль SIRT6 в клеточном гомеостазе, нарушения синтеза этого фермента, по-видимому, оказывают влияние на развитие различных патологических процессов [5, 84]. SIRT6 считается важным метаболическим сенсором, который обеспечивает связь сигналов от окружающей среды с метаболическим гомеостазом и реакциями на стресс у млекопитающих [5, 100].

Предполагается роль SIRT6 как медиатора окислительного стресса и маркера повреждения миокарда при ишемии-реперфузии. Сверхэкспрессия SIRT6 защищает кардиомиоциты от повреждения при ишемии-реперфузии путем снижения окислительного стресса и активизации эндогенных антиоксидантов через ось AMPK-FOXO3 α , обеспечивающую устойчивость к окислительному стрессу [100].

Показано, что SIRT6 защищает hMSC от окислительного стресса путем активации NRF2. В hMSC, не синтезирующих SIRT6, нарушается окислительно-восстановительный метаболизм, что приводит к повышенной чувствительности к окислительному стрессу. Было высказано предположение, что SIRT6 служит коактиватором NRF2, запускающим антиоксидантные пути ответа на окислительный стресс [79].

Кроме того, SIRT6 и NF- κ B показали протекторный эффект при ускоренном старении эндотелия, опосредованном высокими уровнями глюкозы. Снижение уровня SIRT6 во время кратковременного воздействия высокого уровня глюкозы приводило к увеличению экспрессии NF- κ B, в то время как гиперэкспрессия SIRT6 снижала экспрессию NF- κ B. Защитные эффекты антиоксиданта эрготионеина связывают с увеличением количества SIRT1 и SIRT6 в клетках и их негативной регуляцией NF- κ B. Это указывает на высокий потенциал обоих SIRTs в отношении регуляции редокс-сигналов [17]. SIRT6 также участвует в контроле воспаления при диабетических атеросклеротических поражениях эндотелия [57]. В ответ на стресс наблюдается репрессия SIRT6, что приводит к ацетилированию гистонов и повышению экспрессии генов [116]. Функции SIRT6, по-видимому, являются антигликолитическими и антиоксидантными, что обеспечивает защиту клеток от АФК [33].

SIRT7 экспрессируется в ядрышке, где осуществляет позитивную регуляцию транскрипции рибосомальной ДНК (рДНК) путем связывания с гистонами [26]. Различный уровень экспрессии мРНК SIRT7 обнаруживается во всех тканях, но более высокий наблюдается в тканях с высокой метаболической активностью. При старении у людей уровень экспрессии SIRT7 снижается [46], а у нокаутных по SIRT7 мышей наблюдается преждевременное старение [98]. При физиологи-

ческом старении SIRT7 может транслоцироваться из ядрышка в цитоплазму и хроматин, где ингибирует транскрипцию рДНК [47].

Было показано, что сверхэкспрессия SIRT7 активирует транскрипцию, опосредованную РНК-полимеразой I, тогда как нокдаун или ингибирование SIRT7 снижает ее. SIRT7 играет ключевую роль в энергетическом балансе клетки и в условиях стресса способствует прекращению транскрипции рДНК. Обнаружена роль SIRT7 в регуляции митохондриального гомеостаза посредством деацетилирования белка GABPβ1, одной из субъединиц комплекса, участвующего в регуляции экспрессии митохондриальных генов *Clpp*, *Polrmt*, *Mfn1*, *Fars2*, *Elac2*, *Nt5m* [85].

Таким образом, SIRTs представляют собой особый класс эпигенетических регуляторов транскрипции, что определяет их важную роль в модуляции экспрессии широкого спектра генов. Важнейшей функцией SIRTs является их роль в поддержании окислительно-восстановительного баланса клетки. В настоящее время возрастает интерес к роли SIRTs в развитии нейродегенерации и патогенезе болезней Альцгеймера и Паркинсона.

Роль SIRTs в старении головного мозга и развитии нейродегенеративных заболеваний. Процесс старения характеризуется многочисленными изменениями на организменном, тканевом и клеточном уровнях. С возрастом стареющие клетки накапливаются в тканях, нарушая их нормальное функционирование. Сенесцентные клетки модифицируют микроокружение, секретировав цитокины, хемокины и медиаторы воспаления. Такой секреторный фенотип является одной из причин наблюдаемого у людей пожилого и старческого возраста хронического воспаления (*inflamm-aging*), а также может ускорять темп репликативного старения соседних клеток. Сенесцентные клетки, кроме секреторного фенотипа, обладают рядом особенностей, таких как повышенный уровень секреции ингибиторов клеточного цикла, активность β-галактозидазы, наличие повреждений ДНК. Увеличение повреждений ДНК с возрастом является результатом нарушения эффективности систем репарации ДНК. Считается, что повреждения ДНК являются основной причиной клеточного старения. Это касается как репликативного, так и стрессового (окислительного, генотоксического) старения. Повреждения ДНК нарушают нормальное функционирование клеток, но в норме эффективности систем репарации достаточно для защиты клеток от накопления повреждений ДНК. Однако возрастное снижение репарации ДНК приводит к накоплению повреждений и, как следствие, старению клеток [72].

Как было сказано выше, основными функциями SIRTs являются репарация ДНК, контроль

воспаления и обеспечение антиоксидантной защиты. Поэтому SIRTs рассматриваются в качестве факторов, способных замедлить возрастные изменения организма путем обеспечения физиологического уровня репарации ДНК и регуляции окислительно-восстановительного баланса.

В ряде работ показана роль SIRTs в патогенезе болезни Альцгеймера (БА) и других нейродегенеративных заболеваний. Снижение уровней мРНК и белков SIRT1, SIRT3 в головном мозге пациентов с БА коррелирует со стадией и продолжительностью заболевания [41, 60]. Аналогичные данные о снижении уровня SIRT1 были получены *in vitro* на линии клеток нейробластомы SH-SY5Y, обработанной нейротоксическим амилоидом Aβ₂₅₋₃₅ [52]. В модели БА у мышей наблюдалась повышенная экспрессия мРНК SIRT3, которая соответствовала пространственному и временному профилям накопления амилоида Aβ. У пациентов старческого возраста с БА высокий уровень мРНК SIRT3 наблюдался в височных долях мозга [105]. SIRT5 был идентифицирован в активированной микроглии мозга пациентов с БА [60]. Взаимодействие амилоида Aβ₄₂, сфингозинкиназы и митохондриальных SIRT3–5 может играть важную роль в патогенезе БА [15]. При этом избыточная экспрессия белка-предшественника амилоида (APP) и пресенилина-1 приводила к снижению экспрессии мРНК и синтеза белка SIRT3 в мозге мышей с БА. Это предполагает более сложные механизмы взаимодействия SIRTs и основных молекул, участвующих в патогенезе БА [111].

Предполагается, что SIRT1 обеспечивает баланс между амилоидогенным и неамилоидогенным процессингом APP, предотвращая развитие БА [82]. Кроме того, SIRT1 может способствовать деградации Aβ через путь LKB1/AMPKα, основной функцией которого является контроль метаболизма и роста нейронов [81].

Также сообщается, что активация или сверхэкспрессия *SIRT1* влияют на токсичность Aβ, опосредованную микроглией, благодаря своей способности ингибировать передачу сигналов NF-κB [89]. SIRT1 может защищать нейроны от потери синапсов, характерной для ранних стадий БА [24].

При этом ингибитор SIRT2, молекула AGK2, вызывает смещение баланса между α- и β-секретазами, снижая амилоидную нагрузку на клетки, что приводит к улучшению когнитивных функций в моделях трансгенных мышей с БА [8]. AGK-2 снижает опосредованную амилоидом Aβ₄₂ активацию глии [89]. Таким образом, SIRT1 и SIRT2 регулируют процессинг APP, вероятно, противоположным образом.

Помимо амилоидной гипотезы развития БА существует также τ-гипотеза. Предполагается, что накопление патологически модифицирован-

ного τ -протеина, ассоциированного с микротрубочками, приводит к формированию нейрофибриллярных клубков, что становится причиной нарушения аксонального транспорта и разрушения аксонов. По некоторым данным SIRT6 опосредуют лептин-зависимое ингибирование фосфорилирования τ -белка [27]. SIRT1 также осуществляет деацетилирование τ -протеина. Поэтому изменения активности SIRT6 могут снижать количество нейрофибриллярных клубков [16]. Более того, SIRT1 и τ -белок имеют общий восходящий механизм регуляции, являясь мишенями для микроРНК-132 и AMPK-киназы [32, 81].

SIRT3, по-видимому, также участвует в патогенезе БА путем модуляции фосфорилирования τ -белка. Нокдаун *Sirt3* в моделях *ex vivo* и *in vivo* вызывал повышение фосфорилированного τ -протеина. Кроме того, в аутопсийном материале коры головного мозга, полученном от пациентов с БА экспрессия *Sirt3* была снижена. Вероятно, повышенные уровни $A\beta$ могут снижать экспрессию *Sirt3*, что приводит к повышению его ацетилирования и формированию нейрофибриллярных клубков [114]. С другой стороны, сообщается, что сверхэкспрессия *Sirt3* предотвращает индуцированные $A\beta$ патологические изменения в мозге мышей с БА, поэтому направление взаимодействия SIRT3 и $A\beta$ еще предстоит выяснить [114].

У 4-месячных мышей с дефицитом синтеза SIRT6 наблюдаются нарушения в поведении и обучении. При гистологическом исследовании в головном мозге таких животных обнаруживают большее количество поврежденной ДНК и гиперфосфорилированного τ -белка. Вероятно, SIRT6 регулирует стабильность и фосфорилирование τ -протеина путем активации киназы GSK3 α/β [43].

Помимо $A\beta$ и τ -белка, двух важнейших молекулярных факторов патогенеза БА, SIRT6 способны влиять на пути, участвующие в нейропротекции. Предполагается, что SIRT1 посредством взаимодействия с рецептором ретиноевой кислоты β (RAR- β) и дальнейшей активации металлопротеазы ADAM10 индуцирует расщепление рецептора Notch. Высвобождение внутриклеточного домена Notch активирует транскрипцию генов, связанных с нейрогенезом и нейрональной дифференцировкой в ответ на патологические повреждения. Кроме того, мишени Notch включают гены, важные для синаптической пластичности, обучения и памяти, а также для генерации синапсов [12]. Таким образом, из всех SIRT6 в контексте патогенеза БА SIRT1 представляется наиболее изученным. Нейропротекторное действие SIRT1 при БА, вероятно, является многоуровневым и обусловлено как активацией сигнального пути Notch, так и влиянием на процессинг APP и метаболизм τ -протеина.

Предполагается, что в патогенез болезни Паркинсона (БП), затрагивающей дофаминергические структуры мозга, также вовлечены SIRT6. Как и в случае с БА, SIRT1 в моделях БП проявлял нейропротекторные свойства. Так, ресвератрол, являющийся активатором SIRT1, снижал проявления паркинсонизма у мышей в модели БП, индуцированной МФТП (1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин) [9]. У мышей с МФТП-индуцированным паркинсонизмом при применении ресвератрола наблюдается опосредованная SIRT1 активация белка PGC-1 α , повышающем устойчивость к окислительному стрессу и нейродегенерации [69]. Кроме того, варианты промотора гена *SIRT1*, связанные с пониженным синтезом белка SIRT1, коррелировали с возникновением спорадической формы БП [118].

Исследования БП в моделях на животных связывают недостаток SIRT1 с агрегацией α -синуклеина. Нейропротекторный эффект ресвератрола в модели БП *in vitro*, объясняется его способностью вызывать аутофагическую деградацию α -синуклеина через SIRT1 [107].

Мишенью SIRT1 при БП также могут являться шапероны, способствующие правильной укладке белков. Установлено, что шаперон Hsp70 предотвращает агрегацию α -синуклеина. SIRT1 деацетирует фактор 1 теплового шока (HSF1), что способствует его длительному связыванию с последовательностью-мишенью в гене, кодирующем Hsp70. Это приводит к повышенной экспрессии Hsp70 в стрессовых условиях и, вероятно, предотвращает избыточное накопление α -синуклеина в нейронах [102].

Напротив, применение ингибиторов SIRT2 при МФТП-индуцированном паркинсонизме у мышей снижает потерю дофаминергических нейронов, улучшает неврологический и поведенческий дефицит [29]. Ингибитор SIRT2 AGK2 блокирует токсический эффект α -синуклеина в модели БП *in vitro* [78].

Согласно данным de Oliveira и соавт. (2017), сверхэкспрессия SIRT2 в нейронах черной субстанции крыс приводит к блокированию ацетилирования α -синуклеина, вызывая его агрегацию и усиливая токсичность. Кроме того, SIRT2, вероятно, облегчает транспорт агрегированного α -синуклеина путем ацетилирования α -тубулина [19]. С этой точки зрения ацетилирование представляется ключевым механизмом, регулирующим агрегацию и токсичность α -синуклеина и облегчающим его аксональный транспорт, демонстрируя потенциальную терапевтическую ценность ингибирования SIRT2 при синуклеинопатиях [76].

SIRT3 и SIRT1 показали нейропротективные свойства при БП, стабилизируя цепь переноса электронов и снижая окислительный стресс в до-

фаминаргических нейронах черной субстанции головного мозга. В работе Gleave и соавт. продемонстрировано, что даже в том случае, когда трансдукцию вектора SIRT3-мус производили после индукции БП и развития клеточного стресса и поведенческих аномалий, усиление синтеза SIRT3 снижало степень дегенерации дофаминергических нейронов путем снижения ацетилирования белков митохондрий [23].

Делеция в гене *Sirt3* усиливала окислительный стресс и снижала мембранный потенциал митохондрий в дофаминергических нейронах черной субстанции. Некоторые авторы считают, что связанное с возрастом снижение защитной функции белка SIRT3 является основным фактором, лежащим в основе усиления митохондриального окислительного стресса и апоптоза дофаминергических нейронов черной субстанции при БП [91, 120].

SIRT6 может усиливать нейродегенеративные эффекты при БП. В немногочисленных исследованиях на эту тему продемонстрировано, что уровень белка SIRT6 в мозге пациентов с БП, выше, чем у здоровых людей [37]. У нокаутных по SIRT6 мышей с МФТП-индуцированным паркинсонизмом неврологические и поведенческие изменения были менее выражены по сравнению с животными с нормальной экспрессией SIRT6 [73]. Вероятно, SIRT6 играет провоспалительную роль в патогенезе БП, способствуя выработке и секреции провоспалительных цитокинов [39]. Однако, некоторые авторы считают, что снижение экспрессии SIRT6 в головном мозге является признаком ускоренного старения и связано с прогрессированием нейродегенеративных заболеваний [37, 43, 45], в связи с чем усиление нейродегенерации при БП под действием SIRT6 требует дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из имеющихся литературных данных, основной функцией SIRTs млекопитающих является поддержание окислительно-восстановительного баланса клетки и обеспечение антиоксидантной защиты. Во многих работах авторы подчеркивают наличие взаимосвязи между активностью SIRTs и продолжительностью жизни экспериментальных животных и человека.

Не менее интересным и актуальным направлением исследований представляется изучение роли SIRTs в патогенезе нейродегенеративных расстройств. Механизмы патогенеза и способы прижизненной диагностики таких нейродегенеративных заболеваний, как БА и БП, до сих пор остаются дискуссионными. Наиболее распространенными теориями возникновения БА считаются амилоидная и τ -гипотеза, БП — синукле-

иновая гипотеза. В целом они объясняют механизмы развития заболеваний, но неясно, что является триггером для накопления патогенных белков A β 42, τ и α -синуклеина. Нарушения функции SIRTs приводят к дисрегуляции окислительно-восстановительного баланса. Это вызывает нарушения функций нейронов. Наиболее изучены в контексте патогенеза БА и БП SIRT1, 2, 3, 6. При этом SIRT1 и SIRT3, по-видимому, играют роль нейропротекторов, в то время как SIRT2 усугубляет течение БП и БА, а SIRT6 обладает разнонаправленными эффектами. Влияние SIRT4, 5, 7 на возникновение и развитие БА и БП практически не изучено. Перспективным направлением молекулярной медицины является проведение дальнейших исследований влияния SIRTs на развитие нейродегенеративных заболеваний. Это позволит рассматривать SIRTs как потенциальные мишени для фармакотерапии БА и БП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anderson K.A., Huynh F.K., Fisher-Wellman K. et al. SIRT4 Is a Lysine Deacetylase that Controls Leucine Metabolism and Insulin Secretion // *Cell Metabolism*. 2017. № 4(25). P. 838–855.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.03.003>
2. Ansari A., Rahman M.S., Saha S.K. et al. Function of the SIRT3 mitochondrial deacetylase in cellular physiology, cancer, and neurodegenerative disease // *Aging Cell*. 2017. № 1(16). P. 4–16. <https://doi.org/10.1111/ace1.12538>
3. Bai W., Zhang X. Nucleus or cytoplasm? The mysterious case of SIRT1's subcellular localization // *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*. 2016. № 24(15). P. 3337–3338. <https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1237170>
4. Bause A.S., Matsui M.S., Haigis M.P. The protein deacetylase SIRT3 prevents oxidative stress-induced keratinocyte differentiation // *The J. Biological Chemistry*. 2013. № 51(288). P. 36484–36491. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.472324>
5. Beauharnois J.M., Bolívar B.E., Welch J.T. Sirtuin 6: a review of biological effects and potential therapeutic properties // *Molecular BioSystems*. 2013. № 7(9). P. 1789–1806. <https://doi.org/10.1039/c3mb00001j>
6. Bellizzi D., Dato S., Cavalcante P. et al. Characterization of a bidirectional promoter shared between two human genes related to aging: SIRT3 and PSMD13 // *Genomics*. 2007. № 1(89). P. 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2006.09.004>
7. Bellizzi D., Rose G., Cavalcante P. et al. A novel VNTR enhancer within the SIRT3 gene, a human homologue of SIR2, is associated with survival at oldest ages // *Genomics*. 2005. № 2(85). P. 258–263. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2004.11.003>
8. Biella G., Fusco F., Nardo E. et al. Sirtuin 2 Inhibition Improves Cognitive Performance and Acts on Amy-

- loid- β Protein Precursor Processing in Two Alzheimer's Disease Mouse Models // *J. Alzheimer's Disease: JAD*. 2016. № 3(53). P. 1193–1207. <https://doi.org/10.3233/JAD-151135>
9. *Blanchet J., Longpré F., Bureau G. et al.* Resveratrol, a red wine polyphenol, protects dopaminergic neurons in MPTP-treated mice // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2008. № 5(32). P. 1243–1250. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.03.024>
 10. *Blander G., Guarente L.* The Sir2 family of protein deacetylases // *Annual Review of Biochemistry*. 2004. № 73. P. 417–435. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.73.011303.073651>
 11. *Bobermin L.D., Wartchow K.M., Flores M.P. et al.* Ammonia-induced oxidative damage in neurons is prevented by resveratrol and lipoic acid with participation of heme oxygenase 1 // *Neurotoxicology*. 2015. № 49. P. 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.05.005>
 12. *Bonda D.J., Lee H.-G., Camins A. et al.* The sirtuin pathway in ageing and Alzheimer disease: mechanistic and therapeutic considerations // *The Lancet. Neurology*. 2011. № 3(10). P. 275–279. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70013-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70013-8)
 13. *Burnett P., Valentini S., Cabreiro F. et al.* Absence of effects of Sir2 overexpression on lifespan in *P. elegans* and *Drosophila* // *Nature*. 2011. № 7365(477). P. 482–485. <https://doi.org/10.1038/nature10296>
 14. *Cao W., Hong Y., Chen H. et al.* SIRT2 mediates NADH-induced increases in Nrf2, GCL, and glutathione by modulating Akt phosphorylation in PC12 cells // *FEBS Letters*. 2016. № 14(590). P. 2241–2255. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12236>
 15. *Cieřlik M., Czapski G.A., Strosznajder J.B.* The Molecular Mechanism of Amyloid β 42 Peptide Toxicity: The Role of Sphingosine Kinase-1 and Mitochondrial Sirtuins // *PloS One*. 2015. № 9(10). P. e0137193. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137193>
 16. *Corpas R., Revilla S., Ursulet S. et al.* SIRT1 Overexpression in Mouse Hippocampus Induces Cognitive Enhancement Through Proteostatic and Neurotrophic Mechanisms // *Molecular Neurobiology*. 2017. № 7(54). P. 5604–5619. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0087-9>
 17. *D'Onofrio N., Servillo L., Giovane A. et al.* Ergothioneine oxidation in the protection against high-glucose induced endothelial senescence: Involvement of SIRT1 and SIRT6 // *Free Radical Biology & Medicine*. 2016. (96). P. 211–222. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.013>
 18. *Du J., Zhou Y., Su X. et al.* Sirt5 is a NAD-dependent protein lysine demalonylase and desuccinylase // *Science (New York, N.Y.)*. 2011. № 6057 (334). P. 806–809. <https://doi.org/10.1126/science.1207861>
 19. *Esteves A.R., Arduino D.M., Silva D.F. et al.* Mitochondrial Metabolism Regulates Microtubule Acetylation and Autophagy Through Sirtuin-2: Impact for Parkinson's Disease // *Molecular Neurobiology*. 2018. № 2(55). P. 1440–1462. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0420-y>
 20. *Ferber E.P., Peck B., Delpuech O. et al.* FOXO3a regulates reactive oxygen metabolism by inhibiting mitochondrial gene expression // *Cell Death and Differentiation*. 2012. № 6 (19). P. 968–979. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.179>
 21. *Finley L.W.S., Carracedo A., Lee J. et al.* SIRT3 opposes reprogramming of cancer cell metabolism through HIF1 α destabilization // *Cancer Cell*. 2011. № 3 (19). P. 416–428. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.02.014>
 22. *Frye R.A.* Phylogenetic classification of prokaryotic and eukaryotic Sir2-like proteins // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2000. № 2 (273). P. 793–798. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3000>
 23. *Gleave J.A., Arathoon L.R., Trinh D. et al.* Sirtuin 3 rescues neurons through the stabilisation of mitochondrial biogenetics in the virally-expressing mutant α -synuclein rat model of parkinsonism // *Neurobiology of Disease*. 2017. (106). P. 133–146. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.06.009>
 24. *Godoy J.A., Zolezzi J.M., Braidy N. et al.* Role of Sirt1 during the ageing process: relevance to protection of synapses in the brain // *Molecular Neurobiology*. 2014. № 3(50). P. 744–756. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8645-5>
 25. *Gomes P., Fleming Outeiro T., Cavadas P.* Emerging Role of Sirtuin 2 in the Regulation of Mammalian Metabolism // *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015. № 11(36). P. 756–768. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.08.001>
 26. *Grabowska W., Sikora E., Bielak-Zmijewska A.* Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process // *Biogerontology*. 2017. № 4(18). P. 447–476. <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9685-9>
 27. *Greco S.J., Hamzelou A., Johnston J.M. et al.* Leptin boosts cellular metabolism by activating AMPK and the sirtuins to reduce tau phosphorylation and β -amyloid in neurons // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2011. № 1(414). P. 170–174. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.09.050>
 28. *Greiss S., Gartner A.* Sirtuin/Sir2 phylogeny, evolutionary considerations and structural conservation // *Molecules and Cells*. 2009. № 5(28). P. 407–415. <https://doi.org/10.1007/s10059-009-0169-x>
 29. *Guan Q., Wang M., Chen H. et al.* Aging-related 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurochemical and behavioral deficits and redox dysfunction: improvement by AK-7 // *Experimental Gerontology*. 2016. № 82. P. 19–29. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.05.011>
 30. *Guarente L.* Sir2 links chromatin silencing, metabolism, and aging // *Genes & Development*. 2000. № 9 (14). P. 1021–1026.
 31. *Haigis M.P., Sinclair D.A.* Mammalian sirtuins: biological insights and disease relevance // *Annual Re-*

- view of Pathology. 2010. № 5. P. 253–295.
<https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092250>
32. *Hernandez-Rapp J., Rainone S., Goupil P. et al.* microRNA-132/212 deficiency enhances A β production and senile plaque deposition in Alzheimer's disease triple transgenic mice // *Scientific Reports*. 2016. № 6. P. 30953.
<https://doi.org/10.1038/srep30953>
 33. *Hou K.-L., Lin S.-K., Chao L.-H. et al.* Sirtuin 6 suppresses hypoxia-induced inflammatory response in human osteoblasts via inhibition of reactive oxygen species production and glycolysis—A therapeutic implication in inflammatory bone resorption // *BioFactors (Oxford, England)*. 2017. № 2(43). P. 170–180.
<https://doi.org/10.1002/biof.1320>
 34. *Houtkooper R.H., Pirinen E., Auwerx J.* Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan // *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. 2012. № 4(13). P. 225–238.
<https://doi.org/10.1038/nrm3293>
 35. *Ido Y., Durantou A., Lan F. et al.* Resveratrol Prevents Oxidative Stress-Induced Senescence and Proliferative Dysfunction by Activating the AMPK-FOXO3 Cascade in Cultured Primary Human Keratinocytes // *PLoS One*. 2015. № 2(10).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115341>
 36. *Imai S., Armstrong P.M., Kaeberlein M. et al.* Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase // *Nature*. 2000. № 6771(403). P. 795–800.
<https://doi.org/10.1038/35001622>
 37. *Jęśko H., Wencel P., Strosznajder R.P. et al.* Sirtuins and Their Roles in Brain Aging and Neurodegenerative Disorders // *Neurochemical Research*. 2017. № 3(42). P. 876–890.
<https://doi.org/10.1007/s11064-016-2110-y>
 38. *Jia G., Su L., Singhal S. et al.* Emerging roles of SIRT6 on telomere maintenance, DNA repair, metabolism and mammalian aging // *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2012. № 1–2(364). P. 345–350.
<https://doi.org/10.1007/s11010-012-1236-8>
 39. *Jiang H., Khan S., Wang Y. et al.* Sirt6 regulates TNF α secretion via hydrolysis of long chain fatty acyl lysine // *Nature*. 2013. № 7443(496). P. 110–113.
<https://doi.org/10.1038/nature12038>
 40. *Jing E., Emanuelli B., Hirschey M.D. et al.* Sirtuin-3 (Sirt3) regulates skeletal muscle metabolism and insulin signaling via altered mitochondrial oxidation and reactive oxygen species production // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011. № 35(108). P. 14608–14613.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1111308108>
 41. *Julien P., Tremblay P., Emond V. et al.* Sirtuin 1 reduction parallels the accumulation of tau in Alzheimer disease // *J. Neuro pathology and Experimental Neurology*. 2009. № 1(68). P. 48–58.
<https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e3181922348>
 42. *Kaeberlein M., McVey M., Guarente L.* The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms // *Genes & Development*. 1999. № 19(13). P. 2570–2580.
<https://doi.org/10.1101/gad.13.19.2570>
 43. *Kaluski S., Portillo M., Besnard A. et al.* Neuroprotective Functions for the Histone Deacetylase SIRT6 // *Cell Reports*. 2017. № 13(18). P. 3052–3062.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.03.008>
 44. *Kaufmann T., Kukolj E., Brachner A. et al.* SIRT2 regulates nuclear envelope reassembly through ANKLE2 deacetylation // *J. Cell Science*. 2016. № 24(129). P. 4607–4621.
<https://doi.org/10.1242/jcs.192633>
 45. *Khajah S.M., Payne A.P., McGuinness D. et al.* Segmental Aging Underlies the Development of a Parkinson Phenotype in the AS/AGU Rat // *Cells*. 2016. № 4(5).
<https://doi.org/10.3390/cells5040038>
 46. *Kiran S., Anwar T., Kiran M. et al.* Sirtuin 7 in cell proliferation, stress and disease: Rise of the Seventh Sirtuin! // *Cellular Signalling*. 2015. № 3(27). P. 673–682.
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2014.11.026>
 47. *Kiran S., Chatterjee N., Singh S. et al.* Intracellular distribution of human SIRT7 and mapping of the nuclear/nucleolar localization signal // *The FEBS Journal*. 2013. № 14(280). P. 3451–3466.
<https://doi.org/10.1111/febs.12346>
 48. *Klotz L.-O., Sánchez-Ramos P., Prieto-Arroyo I. et al.* Redox regulation of FoxO transcription factors // *Redox Biology*. 2015. № 6. P. 51–72.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.06.019>
 49. *Kobayashi A., Kang M.-I., Okawa H. et al.* Oxidative stress sensor Keap1 functions as an adaptor for Cul3-based E3 ligase to regulate proteasomal degradation of Nrf2 // *Molecular and Cellular Biology*. 2004. № 16(24). P. 7130–7139.
<https://doi.org/10.1128/MCB.24.16.7130-7139.2004>
 50. *Krishnan J., Danzer P., Simka T. et al.* Dietary obesity-associated Hif1 α activation in adipocytes restricts fatty acid oxidation and energy expenditure via suppression of the Sirt2-NAD⁺ system // *Genes & Development*. 2012. № 3(26). P. 259–270.
<https://doi.org/10.1101/gad.180406.111>
 51. *Landry J., Sutton A., Tafrov S.T. et al.* The silencing protein SIR2 and its homologs are NAD-dependent protein deacetylases // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2000. № 11(97). P. 5807–5811.
<https://doi.org/10.1073/pnas.110148297>
 52. *Lattanzio F., Carboni L., Carretta D. et al.* Treatment with the neurotoxic A β (25–35) peptide modulates the expression of neuroprotective factors Pin1, Sirtuin 1, and brain-derived neurotrophic factor in SH-SY5Y human neuroblastoma cells // *Experimental and Toxicologic Pathology: Official Journal of the Gesellschaft Für Toxikologische Pathologie*. 2016. № 5(68). P. 271–276.
<https://doi.org/10.1016/j.etp.2016.02.001>
 53. *Lescai F., Blanché H., Nebel A. et al.* Human longevity and 11p15.5: a study in 1321 centenarians // *European Journal of Human Genetics*. 2009. № 11(17). P. 1515–

1519.
<https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.54>
54. *Liang F., Wang X., Ow S.H. et al.* Sirtuin 5 is Anti-apoptotic and Anti-oxidative in Cultured SH-EP Neuroblastoma Cells // *Neurotoxicity Research*. 2017. № 1(31). P. 63–76.
<https://doi.org/10.1007/s12640-016-9664-y>
55. *Lin Z.-F., Xu H.-B., Wang J.-Y. et al.* SIRT5 desuccinylates and activates SOD1 to eliminate ROS // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013. № 1(441). P. 191–195.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.10.033>
56. *Liu B., Che W., Zheng P. et al.* SIRT5: a safeguard against oxidative stress-induced apoptosis in cardiomyocytes // *Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*. 2013. № 4(32). P. 1050–1059.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.10.033>
57. *Liu R., Liu H., Ha Y. et al.* Oxidative stress induces endothelial cell senescence via downregulation of Sirt6 // *BioMed Research International*. 2014. P. 902842.
<https://doi.org/10.1155/2014/902842>
58. *Lu W., Zuo Y., Feng Y. et al.* SIRT5 facilitates cancer cell growth and drug resistance in non-small cell lung cancer // *Tumour Biology: The J. International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2014. № 11(35). P. 10699–10705.
<https://doi.org/10.1007/s13277-014-2372-4>
59. *Luo Y.-X., Tang X., An X.-Z. et al.* SIRT4 accelerates Ang II-induced pathological cardiac hypertrophy by inhibiting manganese superoxide dismutase activity // *European Heart Journal*. 2017. № 18(38). P. 1389–1398.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw138>
60. *Lutz M.I., Milenkovic I., Regelsberger G. et al.* Distinct patterns of sirtuin expression during progression of Alzheimer's disease // *Neuromolecular Medicine*. 2014. № 2(16). P. 405–414.
<https://doi.org/10.1007/s12017-014-8288-8>
61. *Maillet A., Pervaiz S.* Redox regulation of p53, redox effectors regulated by p53: a subtle balance // *Antioxidants & Redox Signaling*. 2012. № 11(16). P. 1285–1294.
<https://doi.org/10.1089/ars.2011.4434>
62. *Marks P.A., Xu W.-S.* Histone deacetylase inhibitors: Potential in cancer therapy // *J. Cellular Biochemistry*. 2009. № 4(107). P. 600–608.
<https://doi.org/10.1002/jcb.22185>
63. *McCarthy J.T., Pelle E., Dong K. et al.* Effects of ozone in normal human epidermal keratinocytes // *Experimental Dermatology*. 2013. № 5 (22). P. 360–361.
<https://doi.org/10.1111/exd.12125>
64. *Mercken E.M., Mitchell S.J., Martin-Montalvo A. et al.* SIRT2104 extends survival of male mice on a standard diet and preserves bone and muscle mass // *Aging Cell*. 2014. № 5(13). P. 787–796.
<https://doi.org/10.1111/acel.12220>
65. *Merksamer P.I., Liu Y., He W. et al.* The sirtuins, oxidative stress and aging: an emerging link // *Aging*. 2013. № 3(5). P. 144–150.
<https://doi.org/10.18632/aging.100544>
66. *Michishita E., Park J.Y., Burneskis J.M. et al.* Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins // *Molecular Biology of the Cell*. 2005. № 10(16). P. 4623–4635.
<https://doi.org/10.1091/mbc.e05-01-0033>
67. *Morigi M., Perico L., Rota P. et al.* Sirtuin 3-dependent mitochondrial dynamic improvements protect against acute kidney injury // *The Journal of Clinical Investigation*. 2015. № 2(125). P. 715–726.
<https://doi.org/10.1172/JCI77632>
68. *Mostoslavsky R., Chua K.F., Lombard D.B. et al.* Genomic instability and aging-like phenotype in the absence of mammalian SIRT6 // *Cell*. 2006. № 2(124). P. 315–329.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.11.044>
69. *Mudò G., Mäkelä J., Liberto V.D. et al.* Transgenic expression and activation of PGC-1 α protect dopaminergic neurons in the MPTP mouse model of Parkinson's disease // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2012. № 7(69). P. 1153–1165.
<https://doi.org/10.1007/s00018-011-0850-z>
70. *Nasrin N., Wu X., Fortier E. et al.* SIRT4 regulates fatty acid oxidation and mitochondrial gene expression in liver and muscle cells // *The Journal of Biological Chemistry*. 2010. № 42(285). P. 31995–32002.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M110.124164>
71. *Nemoto S., Fergusson M.M., Finkel T.* SIRT1 functionally interacts with the metabolic regulator and transcriptional coactivator PGC-1 α // *The Journal of Biological Chemistry*. 2005. № 16(280). P. 16456–16460.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M501485200>
72. *Ng F., Tang B.L.* When is Sirt1 activity bad for dying neurons? // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2013. № 7. P. 186.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00186>
73. *Nicholatos J.W., Francisco A.B., Bender P.A. et al.* Nicotine promotes neuron survival and partially protects from Parkinson's disease by suppressing SIRT6 // *Acta Neuropathologica Communications*. 2018. № 1(6). P. 120.
<https://doi.org/10.1186/s40478-018-0625-y>
74. *Oberdoerffer P., Michan S., McVay M. et al.* DNA damage-induced alterations in chromatin contribute to genomic integrity and age-related changes in gene expression // *Cell*. 2008. № 5(135). P. 907–918.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.10.025>
75. *Ogura M., Nakamura Y., Tanaka D. et al.* Overexpression of SIRT5 confirms its involvement in deacetylation and activation of carbamoyl phosphate synthetase 1 // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010. № 1(393). P. 73–78.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.01.081>
76. *Oliveira R.M. de, Vicente Miranda H., Francelle L. et al.* The mechanism of sirtuin 2-mediated exacerbation of

- alpha-synuclein toxicity in models of Parkinson disease // *PLoS Biology*. 2017. № 3(15). e2000374. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2000374>
77. *Ou H.-L., Schumacher B.* DNA damage responses and p53 in the aging process // *Blood*. 2018. № 5(131). P. 488–495. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-746396>
 78. *Outeiro T.F., Kontopoulos E., Altmann S.M. et al.* Sirtuin 2 inhibitors rescue alpha-synuclein-mediated toxicity in models of Parkinson's disease // *Science (New York, N.Y.)*. 2007. № 5837(317). P. 516–519. <https://doi.org/10.1126/science.1143780>
 79. *Pan H., Guan D., Liu X. et al.* SIRT6 safeguards human mesenchymal stem cells from oxidative stress by coactivating NRF2 // *Cell Research*. 2016. № 2(26). P. 190–205. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.4>
 80. *Pandey R., Müller A., Napoli P.A. et al.* Analysis of histone acetyltransferase and histone deacetylase families of *Arabidopsis thaliana* suggests functional diversification of chromatin modification among multicellular eukaryotes // *Nucleic Acids Research*. 2002. № 23(30). P. 5036–5055. <https://doi.org/10.1093/nar/gkf660>
 81. *Park S.Y., Lee H.R., Lee W.S. et al.* Cilostazol Modulates Autophagic Degradation of β -Amyloid Peptide via SIRT1-Coupled LKB1/AMPK α Signaling in Neuronal Cells // *PloS One*. 2016. № 8(11). e0160620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160620>
 82. *Qin W., Yang T., Ho L. et al.* Neuronal SIRT1 activation as a novel mechanism underlying the prevention of Alzheimer disease amyloid neuropathology by calorie restriction // *The J. Biological Chemistry*. 2006. № 31(281). P. 21745–21754. <https://doi.org/10.1074/jbc.M602909200>
 83. *Rosca M.G., Vazquez E.J., Chen Q. et al.* Oxidation of fatty acids is the source of increased mitochondrial reactive oxygen species production in kidney cortical tubules in early diabetes // *Diabetes*. 2012. № 8(61). P. 2074–2083. <https://doi.org/10.2337/db11-1437>
 84. *Roth M., Chen W.Y.* Sorting out functions of sirtuins in cancer // *Oncogene*. 2014. № 13(33). P. 1609–1620. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.120>
 85. *Ryu D., Jo Y.S., Lo Sasso G. et al.* A SIRT7-dependent acetylation switch of GABP β 1 controls mitochondrial function // *Cell Metabolism*. 2014. № 5 (20). P. 856–869. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.08.001>
 86. *Santos L., Escande P., Denicola A.* Potential Modulation of Sirtuins by Oxidative Stress // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. P. 9831825. <https://doi.org/10.1155/2016/9831825>
 87. *Saso L., Firuzi O.* Pharmacological applications of antioxidants: lights and shadows // *Current Drug Targets*. 2014. № 13(15). P. 1177–1199. <https://doi.org/10.2174/1389450115666141024113925>
 88. *Scher M.B., Vaquero A., Reinberg D.* SirT3 is a nuclear NAD⁺-dependent histone deacetylase that translocates to the mitochondria upon cellular stress // *Genes & Development*. 2007. № 8(21). P. 920–928. <https://doi.org/10.1101/gad.1527307>
 89. *Scuderi P., Stecca P., Bronzuoli M.R. et al.* Sirtuin modulators control reactive gliosis in an in vitro model of Alzheimer's disease // *Frontiers in Pharmacology*. 2014. № 5. P. 89. <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00089>
 90. *Seto E., Yoshida M.* Erasers of histone acetylation: the histone deacetylase enzymes // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2014. № 4(6). a018713. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018713>
 91. *Shi H., Deng H.-X., Gius D. et al.* Sirt3 protects dopaminergic neurons from mitochondrial oxidative stress // *Human Molecular Genetics*. 2017. № 10(26). P. 1915–1926. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx100>
 92. *Shimazu T., Hirschey M.D., Hua L. et al.* SIRT3 deacetylates mitochondrial 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA synthase 2 and regulates ketone body production // *Cell Metabolism*. 2010. № 6 (12). P. 654–661. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx100>
 93. *Singh P.K., Chhabra G., Ndiaye M.A. et al.* The Role of Sirtuins in Antioxidant and Redox Signaling // *Antioxidants & Redox Signaling*. 2018. № 8(28). P. 643–661. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7290>
 94. *Tarantino G., Finelli P., Scopacasa F. et al.* Circulating levels of sirtuin 4, a potential marker of oxidative metabolism, related to coronary artery disease in obese patients suffering from NAFLD, with normal or slightly increased liver enzymes // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014. e920676. <https://doi.org/10.1155/2014/920676>
 95. *TenNapel M.J., Lynch P.F., Burns T.L. et al.* SIRT6 minor allele genotype is associated with >5-year decrease in lifespan in an aged cohort // *PloS One*. 2014. № 12(9). e115616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115616>
 96. *Tennen R.I., Bua D.J., Wright W.E. et al.* SIRT6 is required for maintenance of telomere position effect in human cells // *Nature Communications*. 2011. № 2. P. 433. <https://doi.org/10.1038/ncomms1443>
 97. *Toiber D., Sebastian P., Mostoslavsky R.* Characterization of nuclear sirtuins: molecular mechanisms and physiological relevance // *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2011. № 206. P. 189–224. https://doi.org/10.1007/978-3-642-21631-2_9
 98. *Vakhrusheva O., Smolka P., Gajawada P. et al.* Sirt7 increases stress resistance of cardiomyocytes and prevents apoptosis and inflammatory cardiomyopathy in mice // *Circulation Research*. 2008. № 6(102). P. 703–710. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.164558>
 99. *Vaquero A., Reinberg D.* Calorie restriction and the exercise of chromatin // *Genes & Development*. 2009. № 16(23). P. 1849–1869. <https://doi.org/10.1101/gad.1807009>

100. Wang X.-X., Wang X.-L., Tong M. et al. SIRT6 protects cardiomyocytes against ischemia/reperfusion injury by augmenting FoxO3 α -dependent antioxidant defense mechanisms // *Basic Research in Cardiology*. 2016. № 2(111). P. 13.
<https://doi.org/10.1007/s00395-016-0531-z>
101. Wang Y., Zhu Y., Xing S. et al. SIRT5 prevents cigarette smoke extract-induced apoptosis in lung epithelial cells via deacetylation of FOXO3 // *Cell Stress & Chaperones*. 2015. № 5 (20). P. 805–810.
<https://doi.org/10.1007/s12192-015-0599-7>
102. Watanabe S., Ageta-Ishihara N., Nagatsu S. et al. SIRT1 overexpression ameliorates a mouse model of SOD1-linked amyotrophic lateral sclerosis via HSF1/HSP70i chaperone system // *Molecular Brain*. 2014. № 7. P. 62.
<https://doi.org/10.1186/s13041-014-0062-1>
103. Wątroba M., Szukiewicz D. The role of sirtuins in aging and age-related diseases // *Advances in Medical Sciences*. 2016. № 1(61). P. 52–62.
<https://doi.org/10.1016/j.advms.2015.09.003>
104. Webster B.R., Lu Z., Sack M.N. et al. The role of sirtuins in modulating redox stressors // *Free Radical Biology & Medicine*. 2012. № 2(52). P. 281–290.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.484>
105. Weir H.J.M., Murray T.K., Kehoe P.G. et al. CNS SIRT3 expression is altered by reactive oxygen species and in Alzheimer's disease // *PloS One*. 2012. № 11(7). P. e48225.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048225>
106. Winnik S., Gaul D.S., Siciliani G. et al. Mild endothelial dysfunction in Sirt3 knockout mice fed a high-cholesterol diet: protective role of a novel C/EBP- β -dependent feedback regulation of SOD2 // *Basic Research in Cardiology*. 2016. № 3(111). P. 33.
<https://doi.org/10.1007/s00395-016-0552-7>
107. Wu Y., Li X., Zhu J.X. et al. Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson's disease // *Neuro-Signals*. 2011. № 3(19). P. 163–174.
<https://doi.org/10.1159/000328516>
108. Wu Y.-T., Wu S.-B., Wei Y.-H. Roles of sirtuins in the regulation of antioxidant defense and bioenergetic function of mitochondria under oxidative stress // *Free Radical Research*. 2014. № 9(48). P. 1070–1084.
<https://doi.org/10.3109/10715762.2014.920956>
109. Xue F., Huang J.-W., Ding P.-Y. et al. Nrf2/antioxidant defense pathway is involved in the neuroprotective effects of Sirt1 against focal cerebral ischemia in rats after hyperbaric oxygen preconditioning // *Behavioural Brain Research*. 2016. (309). P. 1–8.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.04.045>
110. Yang L., Ma X., He Y. et al. Sirtuin 5: a review of structure, known inhibitors and clues for developing new inhibitors // *Science China. Life Sciences*. 2017. № 3 (60). P. 249–256.
<https://doi.org/10.1007/s11427-016-0060-7>
111. Yang W., Zou Y., Zhang M. et al. Mitochondrial Sirt3 Expression is Decreased in APP/PS1 Double Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease // *Neurochemical Research*. 2015. № 8(40). P. 1576–1582.
<https://doi.org/10.1007/s11064-015-1630-1>
112. Yang X., Park S.-H., Chang H.-P. et al. Sirtuin 2 regulates cellular iron homeostasis via deacetylation of transcription factor NRF2 // *The J. Clinical Investigation*. 2017. № 4(127). P. 1505–1516.
<https://doi.org/10.1172/JCI88574>
113. Yang Y., Tian T., Wang Y. et al. SIRT6 protects vascular endothelial cells from angiotensin II-induced apoptosis and oxidative stress by promoting the activation of Nrf2/ARE signaling // *European J. Pharmacology*. 2019. № 859. e172516.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172516>
114. Yin J., Han P., Song M. et al. Amyloid- β Increases Tau by Mediating Sirtuin 3 in Alzheimer's Disease // *Molecular Neurobiology*. 2018. № 11(55). P. 8592–8601.
<https://doi.org/10.1007/s12035-018-0977-0>
115. Yu J., Sun W., Song Y. et al. SIRT6 protects retinal ganglion cells against hydrogen peroxide-induced apoptosis and oxidative stress by promoting Nrf2/ARE signaling via inhibition of Bach1 // *Chemico-Biological Interactions*. 2019. № 300. P. 151–158.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.01.018>
116. Yu J., Wu Y., Yang P. High glucose-induced oxidative stress represses sirtuin deacetylase expression and increases histone acetylation leading to neural tube defects // *J. Neurochemistry*. 2016. № 3 (137). P. 371–383.
<https://doi.org/10.1111/jnc.13587>
117. Yu S.-S., Cai Y., Ye J.-T. et al. Sirtuin 6 protects cardiomyocytes from hypertrophy in vitro via inhibition of NF- κ B-dependent transcriptional activity // *British Journal of Pharmacology*. 2013. № 1(168). P. 117–128.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01903.x>
118. Zhang A., Wang H., Qin X. et al. Genetic analysis of SIRT1 gene promoter in sporadic Parkinson's disease // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012. № 4(422). P. 693–696.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.05.059>
119. Zhang H., Forman H.J. Reexamination of the electrophile response element sequences and context reveals a lack of consensus in gene function // *Biochimica Et Biophysica Acta*. 2010. № 7(1799). P. 496–501.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2010.05.003>
120. Zhou Z.D., Tan E.K. Oxidized nicotinamide adenine dinucleotide-dependent mitochondrial deacetylase sirtuin-3 as a potential therapeutic target of Parkinson's disease // *Ageing Research Reviews*. 2020. e101107.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101107>

Sirtuins: The Role in Oxidative Stress Regulation and Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases

A. E. Pukhalskaia¹, A. S. Diatlova¹, N. S. Linkova^{1, 2, 3, *}, and I. M. Kvetnoy^{1, 4, 5}

¹*Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology,
St. Petersburg, Russian Federation*

²*Department of Therapy, Geriatrics and Anti-Aging Medicine, Academy of Postgraduate Education,
Moscow, Russian Federation*

³*Department of Biomedical Sciences, Belgorod State University,
Belgorod, Russian Federation*

⁴*Department of Pathology, St. Petersburg State University,
St. Petersburg, Russian Federation*

⁵*St. Petersburg Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, 191036 Russian Federation
e-mail: miayy@yandex.ru

Abstract—Sirtuins (SIRT) belongs to a family of histone deacetylases that epigenetically regulate basic cell functions. The review analyzes the role of SIRTs in redox reactions regulation of cells under stress. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction are one of the reasons for the development of neurodegenerative pathologies - Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD). SIRTs that provide antioxidant protection for neurons can take part in the pathogenesis of AD and PD. The review summarizes the molecular mechanisms of the neuroprotective properties of SIRT1,2,3,6 in AD and SIRT1,3 in PD. The role of other SIRTs in the neurodegenerative diseases requires further study. Besides, SIRTs may be potential diagnostic markers and therapeutic targets for AD and PD.

Keywords: sirtuins, oxidative stress, Alzheimer's disease, Parkinson's disease