

СОДЕРЖАНИЕ

Том 53, номер 2, 2022

Особенности нейрофизиологических механизмов висцеральной и соматической боли <i>О. А. Любашина, И. Б. Сиваченко, И. И. Бусыгина</i>	3
Лимфатическая система в норме и при патологии <i>Г. И. Лобов</i>	15
Роль саркомерного белка титина в насосной функции сердца <i>В. И. Капелько</i>	39
Влияние холодовой адаптации на устойчивость сердца к ишемии/реперфузии <i>Н. С. Воронков, Н. В. Нарыжная, Ю. В. Бушов, Л. Н. Маслов</i>	54
Молекулярные механизмы изменений системы гемостаза в третьем триместре беременности <i>А. А. Тараканова, И. П. Тесаков, Н. А. Подоплелова, А. Н. Свешиникова, Е. М. Кольцова</i>	67
Методические проблемы математического описания процессов всасывания питательных веществ в тонком кишечнике и определения “истинных” кинетических констант <i>С. И. Фокин</i>	83
Концепция А. Л. Чижевского о ритме и космическая биоритмология <i>В. А. Галичий</i>	98

Contents

Vol. 53, No. 2, 2022

Neurophysiological Features of Visceral and Somatic Pain <i>O. A. Lyubashina, I. B. Sivachenko, I. I. Busygina</i>	3
Lymphatic System in Normal and in Pathology <i>G. I. Lobov</i>	15
The Role of Sarcomeric Protein Titin in the Pump Function of the Heart <i>V. I. Kapelko</i>	39
The Effect of Cold Adaptation on Cardiac Tolerance to Ischemia/Reperfusion <i>N. S. Voronkov, N. V. Naryzhnaya, Y. V. Bushov, L. N. Maslov</i>	54
Molecular Mechanisms of Changes in Hemostasis During Physiological and Pathological Pregnancy <i>A. A. Tarakanova, I. P. Tesakov, N. A. Podoplelova, A. N. Sveshnikova, E. M. Koltsova</i>	67
Method Problems in Mathematical Descriptions of the Absorption of Nutrients in Small Intestine and the Determining “True” Kinetic Constants <i>S. I. Fokin</i>	83
Concept of Rhythm by Chizhevsky and Space Biorhythmology <i>V. A. Galichij</i>	98

УДК 612.884+616-009.021.1

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ И СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

© 2022 г. О. А. Любашина^а, *, И. Б. Сиваченко^а, **, И. И. Бусыгина^а, ***^аФедеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,
Санкт Петербург, 199034 Россия

*e-mail: lyubashinaoa@infran.ru

**e-mail: sivachenkoib@infran.ru

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

Поступила в редакцию 23.08.2021 г.

После доработки 28.08.2021 г.

Принята к публикации 02.09.2021 г.

Основная масса современных сведений о нейрофизиологии боли получена при изучении соматических болевых синдромов. До недавнего времени эти процессы считали общими для разных видов болевой чувствительности и поэтому полностью экстраполировали на боль во внутренних органах или висцеральную боль. Однако более глубокое изучение висцеральной боли выявило ее существенные отличия от соматической не только по клиническим характеристикам, но и лежащим в их основе нейрофизиологическим механизмам. В обзоре представлены полученные к настоящему времени данные о структурно-функциональных различиях висцеральных и соматических ноцицептивных афферентов, организации их спинальных проекций и особенностях реакций нейронов дорсального рога спинного мозга на активацию разных болевых входов. Специальное внимание уделено экспериментальным и клиническим данным, свидетельствующим о дифференцированной обработке висцеральной и соматической болевой информации супраспинальными структурами. Рассматриваются спинальные и супраспинальные нейрофизиологические механизмы взаимодействия висцеральной и соматической ноцицептивной систем при формировании отраженной боли.

Ключевые слова: висцеральная боль, соматическая боль, ноцицептивные афференты, спинальные механизмы, супраспинальный контроль, отраженная боль

DOI: 10.31857/S0301179822020072

Изучение нейрофизиологических механизмов боли имеет давнюю историю. Однако основная масса имеющихся в современной литературе сведений по этому вопросу получена при изучении боли, возникающей в коже, мышцах и суставах, то есть соматической боли. До недавнего времени в научной среде было популярным мнение, что эти механизмы являются общими для разных видов болевой чувствительности и поэтому могут быть полностью экстраполированы на боль во внутренних органах – висцеральную боль [26, 43]. Однако более глубокое изучение этого вида боли, получившее максимальное развитие в последние годы, выявило ее существенные отличия от соматической. В первую очередь были отмечены уникальные клинические особенности висцеральной боли, которая возникает не во всех внутренних органах, чаще всего связана с их растяжением, спазмом или ишемией, а не порезом, сжатием или ожогом, которые обычно вызывают боль в соматических тканях. При этом даже опасные для

жизни повреждения стенок внутренних органов, такие как прободение или неопластическая трансформация, часто не сопровождаются болевыми ощущениями. Висцеральная боль, как правило, имеет неопределенную локализацию, диффузна, инертна, широко иррадирует в удаленные от места возникновения области тела, сопровождается ярко выраженными вегетативными и эмоционально-аффективными компонентами, а запускаемое ею адаптивное поведение носит неспецифический характер и зачастую ограничено принятием “вынужденной” позы [2, 3, 5, 26, 35, 41, 43, 88].

В настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнений, что указанные клинические характеристики висцеральной боли обусловлены особенностями сенсорной иннервации внутренних органов, а также спецификой центральных путей проведения и механизмов обработки висцеральных болевых сигналов [2, 3, 26, 35, 85, 88]. В частности, диффузный характер висцеральной боли

связывают с низкой плотностью афферентной иннервации внутренних органов по сравнению с соматическими тканями и широкой дивергенцией висцеральных ноцицептивных путей в центральной нервной системе [25, 26, 44, 88]. А причиной плохой дискриминации висцеральной боли и ее отражения в поверхностных и глубоких соматических тканях, как полагают, является конвергенция висцеральных и соматических ноцицептивных афферентов на уровне спинного мозга [2, 43, 85]. Между тем, конкретные нейрофизиологические механизмы, которые определяют специфику висцеральной болевой чувствительности по отношению к соматической, во многом остаются неясными. Изучение таких механизмов является одной из актуальных научных задач, решение которой относится к числу необходимых условий для успешной разработки дифференцированных, то есть более эффективных по сравнению с существующими, методов лечения висцеральных болевых синдромов.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ И СОМАТИЧЕСКОЙ НОЦИЦЕПЦИИ

К настоящему времени достигнут определенный прогресс в сравнительном изучении соматических и висцеральных первичных афферентов, позволивший выявить ряд их структурно-функциональных различий. Так, показано, что в отличие от соматических афферентов, снабженных разными видами специализированных концевых образований (диски Меркеля, тельца Фаттера–Пачини, окончания Руфини) и в равной степени представленных тонкими слабомиелинизированными А-дельта- и немиелинизированными С-волоконными, большая часть висцеральных афферентов (до 80% в зависимости от иннервируемого органа) является свободными окончаниями С-волокон и лишь меньшая (до 40%) — окончаниями А-дельта волокон [45, 69, 85]. При этом в функциональном плане чувствительные окончания соматических первичных афферентов делятся на низкопороговые, кодирующие раздражители в пределах физиологического диапазона, и высокопороговые, активирующиеся при действии повреждающих стимулов. Острую соматическую боль преимущественно связывают с возбуждением специфических высокопороговых рецепторов, селективно реагирующих на повреждающие механические, термические или химические воздействия — механо-, термо- и хемоноцицепторов. В свою очередь, исследования висцеральной ноцицепции свидетельствуют, что она возникает при активации не только специфических высокопороговых, но в значительно большей степени — при определенном уровне возбуждения низкопо-

роговых чувствительных нервных окончаний [26, 35, 85].

Показано, что помимо локализованных в полых внутренних органах (сердце, венах, легких, бронхах, пищевом, желчевыводящих путях, тонком и толстом кишечнике, уретре, мочевом пузыре и матке) механоноцицепторов, в генерацию висцеральной боли существенный вклад вносят имеющиеся в висцеральных тканях полимодальные интерорецепторы, реагирующие как на физиологические (неповреждающие), так и повреждающие механические, температурные, химические раздражители и способные кодировать их интенсивность в частоте генерации разрядов [2, 9, 39, 41, 87]. Отличительной особенностью внутренних органов также является существование в них гораздо большего в сравнении с соматическими тканями количества “спящих” или “молчащих” ноцицепторов, которые в нормальных условиях не реагируют даже на значительные по силе стимулы, но проявляют механоноцицептивную активность при повреждении или воспалении ткани [40, 69, 87, 88]. Полагают, что этот специфический вид ноцицепторов вовлечен в усиление висцеральной болевой чувствительности (формирование висцеральной гипералгезии) при органической патологии [3, 40, 43]. Как недавно установлено, важная роль в регуляции уровня висцеральной ноцицепции принадлежит внутриорганной (интрамуральной) нервной сети, собственная реакция которой на повреждающие стимулы не только запускает местные защитные рефлексы, но и способна изменять функциональное состояние первичных (внешних) висцеральных афферентов, в частности усиливая их возбудимость в условиях патологии [35, 56, 57]. Это еще один фактор, который может определять уникальные характеристики висцеральной боли.

Определенный вклад в функциональные особенности висцеральных и соматических ноцицепторов могут вносить выявленные различия в их биохимических характеристиках. Установлено, что большинство афферентов, иннервирующих внутренние органы (70–90% по сравнению с 20–50% в соматических тканях), являются пептидергическими и синтезируют вещество Р, кальцитонин ген-родственный пептид и рецептор фактора роста нервов *trkA* [14, 85]. В свою очередь показано, что значительное количество соматических ноцицептивных афферентов (30–40% по сравнению с 3–6% висцеральных) связывают изолектин *IB4* и экспрессируют пуринергические *P2X3* рецепторы, то есть не относятся к пептидергическим [14, 29]. Особенностью висцеральных механоноцицепторов по сравнению с соматическими также является экспрессия ими значительно большего количества капсаициновых *TRPV1* и *TRPV4* рецепторов [22, 28], а также *Nav1.7*-независимая активация при действии аллогенных механи-

ческих и химических стимулов [51]. Таким образом, полученные к настоящему времени сведения указывают на существование различий в нейрональных и нейрохимических процессах, обеспечивающих висцеральную и соматическую ноцицепцию на периферическом уровне.

СПИНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ И СОМАТИЧЕСКОЙ НОЦИЦЕПЦИИ

Специфика в структурно-функциональной организации соматической и висцеральной ноцицептивных систем продемонстрирована также на спинальном уровне. Так, центральные пути проведения соматической болевой информации характеризуются как достаточно дискретные. Показано, что соматические ноцицептивные афференты, проходящие в составе конкретных соматических нервов и имеющие тела в соответствующих им ганглиях спинальных дорсальных корешков, передают болевые сигналы от разных частей тела нейронам дорсальных рогов определенных сегментов спинного мозга, откуда в достаточной степени локализованный болевой поток преимущественно по спиноталамическим проекциям поступает в реципиентные для них ядра таламуса и затем — в соматосенсорную область коры больших полушарий [1, 13, 26, 50]. Для висцеральных ноцицептивных путей выявлена более сложная организация. Особенностью внутренних органов является их двойная сенсорная иннервация афферентами, проходящими в составе симпатических (подчревный, поясничный и внутренностный) и парасимпатических (блуждающий и тазовый) нервов, что является особенно характерным для органов пищеварительного тракта [19, 25, 46, 56].

Так, установлено, что афференты блуждающего нерва иннервируют преимущественно верхнюю часть пищеварительного тракта от пищевода до поперечной кишки. Клеточные тела этих афферентов находятся в узловатом ганглии и отдают проекции непосредственно в ядро одиночного тракта продолговатого мозга [43, 44]. В свою очередь, чувствительная информация от нижележащих отделов (от поперечной до прямой кишки) поступает по волокнам тазового нерва через ганглии дорсальных корешков в дорсальные рога L6–S2 спинальных сегментов [18, 88]. Одновременно все отделы пищеварительного тракта снабжены афферентами внутренностного нерва, сенсорная информация по которым поступает в сегменты T10–L2 торако-люмбального отдела спинного мозга [11, 43]. Принято полагать, что в норме в висцеральной ноцицепции основную роль играют сенсорные окончания внутренностного нерва, расположенные в брыжейке, вокруг брыжеечных сосудов, в серозной и слизистой

оболочках и реагирующие на чрезмерное растяжение внутреннего органа, резкое сокращение его мускулатуры (спазм) или изменение кровоснабжения [4, 6, 35]. Рецепторным образованиям блуждающего и тазового нервов приписывают кодирование сигналов физиологического диапазона [18, 25, 69]. Однако, как показали недавние исследования, при воспалении или ишемии ткани эти афференты также начинают передавать ноцицептивные сигналы, возникающие, в частности, при растяжении полого органа, внося свой вклад в усиление висцерального болевого потока при патологии [40, 43, 87]. При этом недавними исследованиями, выполненными с использованием анатомических, электрофизиологических и генетических методов, установлено, что внутренностный, тазовый и блуждающий нервы содержат уникальные для каждого из них совокупности висцеральных афферентов, которые различаются по своим молекулярным характеристикам и специфике ответов на ноцицептивные раздражители различной природы [21, 49, 68]. Таким образом, болевая информация от одного висцерального образования по функционально различным проводникам может передаваться одновременно разным спинальным и бульбарному уровням центральной нервной системы.

Ранее было принято полагать, что большинство висцеральных и соматических афферентов конвергирует на уровне одних и тех же сегментов спинного мозга. Однако в специальных нейроанатомических исследованиях продемонстрировано, что, несмотря на частичное перекрытие висцеральных и соматических входов на спинальном уровне, области максимальной плотности их проекций пространственно разнесены. В частности, наибольшее количество афферентов от нижней части пищеварительного тракта, проходящих в составе внутренностного и тазового нервов, адресовано T8–T12 и L6–S1 спинальным сегментам соответственно, тогда как чувствительные входы от кожи и мышц задней части тела концентрируются на уровне L1–L5 [85].

Показаны различия также в пространственном распределении окончаний висцеральных и соматических афферентов в пределах дорсального рога спинного мозга. Так, центральные терминалы висцеральных ноцицептивных волокон оканчиваются преимущественно в I, V и X его пластинах, однако широко разветвляются в соседние пластины, переходят на контралатеральную сторону, отдавая множество коллатералей и распространяясь на 5–10 сегментов выше и ниже места вхождения [85]. В итоге при относительно малом количестве первичных висцеральных афферентов (всего 5–15% от общего сенсорного притока) наблюдаются широкое распространение и перекрытие зон проекции разных внутренних органов в сегментах спинного мозга, объяс-

няющие диффузный характер висцеральной боли и явление висцеро-висцеральной кросс-сенситизации, то есть повышенной чувствительности одного внутреннего органа при патологии другого [26, 46].

Напротив, локальные (гнездоподобные) терминальные зоны более многочисленных соматических афферентов распределены по всему дорсальному рогу, с преобладанием в I и II пластинках Рекседа и включая V пластину, где перекрываются с зонами висцеральных входов [95]. Однако в области перекрытия терминалей соматических и висцеральных входов обнаружены нейрональные механизмы, которые обеспечивают селективный процессинг поступающих по разным афферентам сенсорных сигналов. Так, в ходе нейрофизиологических исследований в I пластине дорсального рога, среди проекционных и локальных нейронов, получающих конвергентные моносинаптические возбуждающие входы от висцеральных и соматических С-афферентов, были обнаружены модально-специфичные клетки, реагирующие возбуждением только на активацию одного из сенсорных входов, а также нейроны с модально-селективными тормозными ответами [63, 84]. В своей совокупности изложенные выше данные свидетельствуют о существовании структурно-функциональной основы для дифференцированной обработки и трансмиссии соматических и висцеральных болевых сигналов на спинальном уровне.

ОСОБЕННОСТИ ОБРАБОТКИ ВИСЦЕРАЛЬНЫХ И СОМАТИЧЕСКИХ БОЛЕВЫХ СИГНАЛОВ НА СУПРАСПИНАЛЬНОМ УРОВНЕ

Согласно традиционным представлениям, восходящая трансмиссия висцеральных болевых сигналов к супраспинальным структурам осуществляется совместно с соматическим ноцицептивным потоком по волокнам спинальной вентролатеральной системы, включающей в себя вентральный спиноталамический, спинореткулярный и спиномезенцефалический тракты. Как принято полагать, по этим путям общая болевая информация достигает ретикулярной формации ствола мозга, верхних бугров четверохолмия, центрального серого вещества, а также поступает в специфические и интраламинарные ядра таламуса, иннервирующие соматосенсорную кору [11, 13, 96].

Однако недавно выявленные дополнительные спинальные пути для висцеральной ноцицепции — проходящий в дорсальных столбах через нежное и клиновидное ядра, спино(тригемино)-парабрахио-амигдаларный и спиногипоталамический [11, 50, 88] — существенно корректирует общепринятую точку зрения, указывая на более широкое распространение в мозге

висцеральных болевых сигналов, непосредственно вовлекающее целый комплекс субкортикальных структур. Эта особенность предполагает существенные различия в механизмах церебрального контроля разных видов боли [43, 58, 72], однако на сегодняшний день эти различия остаются малоисследованными. Между тем, даже те довольно ограниченные и отчасти противоречивые данные, которые удалось получить в последнее время, свидетельствуют, что висцеральное и соматическое болевые воздействия могут инициировать разные паттерны нейрональной активности в стволовых и субкортикальных образованиях мозга.

Так, клетки, различным образом реагирующие на ноцицептивные колоректальное растяжение и механическую болевую стимуляцию задних конечностей или хвоста, были обнаружены в каудальной вентролатеральной ретикулярной области продолговатого мозга крысы [76, 82]. Эта область представляет собой первое супраспинальное образование, осуществляющее обработку поступающих по вентролатеральным спинальным путям ноцицептивных сигналов, как соматических, так и висцеральных [12, 13]. Общепризнано, что она является центром интеграции кардиоваскулярных и моторных компонентов рефлекторных поведенческих реакций, в том числе инициируемых ноцицептивными раздражителями, и рассматривается в качестве важнейшего звена эндогенной системы контроля болевой чувствительности [12, 61]. При этом в отношении рефлекторного и моторного сопровождения разных видов ноцицепции известно, что тахикардия, гипертензия и активные двигательные реакции, направленные на избегание болевого стимула, обычно ассоциированы с соматической болью, тогда как брадикардия, гипотензия и неподвижность являются атрибутами висцеральной боли [90]. Без сомнения, в основе формирования таких различных кардиоваскулярных и моторных реакций должны лежать специфические бульбарные нейрональные механизмы, инициируемые висцеральными и соматическими ноцицептивными стимулами.

В проведенных нами исследованиях на крысах было установлено, что каудальная вентролатеральная ретикулярная область продолговатого мозга содержит три практически равные по количеству представительства популяции нейронов: возбуждающиеся только при висцеральной болевой стимуляции (колоректальное растяжение), активирующиеся только в ответ на соматический стимул (сдавливание хвоста) и реагирующие возбуждением на оба вида болевого раздражения [66]. Первые две группы клеток, которые были соответственно обозначены как висцеральные и соматические ноцицептивные, могут обеспечивать дифференцированный кон-

троль болевых сигналов от внутренних органов и поверхностных тканей тела на первом этапе их обработки головным мозгом. Эти же клетки могут быть вовлечены в инициацию специфических для разных видов боли реакций сердечно-сосудистой системы, которыми, как показали наши эксперименты, являются преимущественное снижение системного артериального давления при висцеральной стимуляции и его подъем в совокупности с повышением уровня частоты сердечных сокращений — при соматическом раздражении [66]. Определенный вклад в эти процессы могут вносить также сходные по своим функциональным характеристикам висцеральные ноцицептивные нейроны, специфическим образом реагирующие на болевую стимуляцию толстой кишки, которые были обнаружены нами в ядре одиночного тракта [65, 80]. Таким образом, полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о существовании на уровне продолговатого мозга дифференцированных нейрональных механизмов для обработки висцеральных и соматических болевых сигналов, которые могут быть вовлечены в реализацию специфических для разных видов боли кардиоваскулярных рефлекторных реакций.

Нейрохимические механизмы, обеспечивающие селективный процессинг висцеральной и соматической болевой информации на бульбарном уровне, в настоящее время остаются неясными. Между тем, проведенные нами исследования позволили установить, что иницируемая коло ректальным растяжением активность висцеральных ноцицептивных нейронов каудальной вентролатеральной ретикулярной области и ядра одиночного тракта продолговатого мозга находится под модулирующим влиянием супраспинальных 5-НТ1А, 5-НТ3 и 5-НТ4 рецептор-зависимых серотонинергических механизмов [64, 65, 67, 79, 80]. В свою очередь, в иммуногистохимическом исследовании других авторов, которое было выполнено с использованием оценки уровней ко-экспрессии с-Fos белков и тирозингидроксилазы установлено, что адренергические клетки латерального и рострального вентролатерального ретикулярных ядер, как и клетки голубого пятна, большей степени активируются при соматическом болевом раздражении (инъекция формалина в переднюю лапу), тогда как такие же нейроны ядра одиночного тракта в одинаковой степени вовлечены в процессы соматической и висцеральной (вызванной инъекцией формалина в пищевод и желудок) ноцицепции [47].

Посредством изучения уровней экспрессии с-Fos белков и с-Fos мРНК в экспериментах на животных установлено также дифференцированное участие в висцеральной и соматической ноцицепции вышележащих супраспинальных структур — разных колонок околотоводного се-

рого вещества среднего мозга, ядер гипоталамуса и амигдалы. Так, показано, что висцеральное ноцицептивное раздражение (внутрибрюшинное введение фенилэфрина) главным образом возбуждает вентролатеральную колонку околотоводного серого вещества, тогда как инъекция уксусной кислоты в заднюю лапу в качестве соматического болевого раздражения — латеральную и дорсолатеральную колонки [81, 89]. В этих же работах продемонстрировано, что паравентрикулярное и супраоптическое ядра гипоталамуса значительно в большей степени реагируют на висцеральные болевые сигналы, чем на соматические [81, 89]. В пределах амигдалы соматическое болевое раздражение (инъекция формалина в заднюю лапу) активирует латеральное и базолатеральное ядра, тогда как висцеральная боль, вызванная внутрибрюшинной инъекцией уксусной кислоты, преимущественно вовлекает центральное ядро и в меньшей степени — латеральное [75].

Более того, в единичных работах, выполненных с помощью техники микроэлектродной регистрации нейрональной активности, в одних и тех же стволовых и субкортикальных образованиях мозга крысы выявлены клетки с селективными реакциями на висцеральную и соматическую боль. Так, в большом ядре шва [23, 24, 88] и в вентральном заднелатеральном ядре таламуса [97, 98] зарегистрированы нейроны, демонстрирующие противоположные (возбудительные или тормозные) реакции на висцеральное (колоректальное растяжение) и соматическое (механическое или температурное воздействие на заднюю лапу или хвост) болевые раздражения. В свою очередь, модально-специфичные нейроны, возбуждающиеся только при висцеральной химической болевой стимуляции, обнаружены в переднем гипоталамусе [89], а клетки, реагирующие только на болевое соматическое раздражение (температурное или химическое) — в латеральной части вентромедиального ядра таламуса [73].

Однако данные экспериментальных исследований на животных отличаются от сведений, полученных с помощью функциональных методов визуализации мозга человека. Так, в исследовании, выполненном с использованием метода функциональной магнитно-резонансной томографии, продемонстрирована сходная для висцеральной и соматической ноцицепции паттерны активации таких стволовых структур мозга человека, как парабрахиальный комплекс, голубое пятно, красное ядро, вентральная тегментальная область, черная субстанция, околотоводопроводное серое вещество и клиновидное ядро [34]. При этом, однако, отмечено, что висцеральная болевая стимуляция по сравнению с соматической в большей степени задействует правую часть околотоводопроводного серого вещества и клиновидное ядро, что рассматривается авторами как ос-

нова для более выраженного ноцицептивного поведенческого ответа на раздражение внутренних органов. Также установлено, что для висцеральной боли характерен более высокий уровень активации мозжечка [30]. В этих же методических условиях продемонстрировано, что при висцеральной боли в отличие от соматической отсутствуют признаки возбуждения в таламусе [31]. Однако им противоречат данные других авторов, демонстрирующие одинаковое вовлечение таламуса в оба вида боли [15, 55], что указывает на необходимость дальнейшего изучения относительного вклада этой структуры в рассматриваемые процессы. В отношении этих исследований стоит отметить, что при всей информативности неинвазивных функциональных методов визуализации мозга, их разрешающая способность не позволяет выявлять локальные нейрональные процессы, лежащие в основе специфических изменений функциональной активности тех или иных областей мозга при разных видах болевого раздражения, особенно на стволовом уровне. Экспериментальные работы на животных с использованием иммуногистохимических и нейрофизиологических методов в этом аспекте представляются более перспективными. Однако в настоящее время наблюдается существенный недостаток таких работ.

Известные к настоящему времени сведения о степени вовлечения различных кортикальных областей головного мозга в висцеральную и соматическую ноцицепцию также получены в клинических исследованиях с помощью позитронной эмиссионной томографии, функциональной магнитно-резонансной томографии и магнитоэнцефалографии. При этом в качестве висцеральной болевой стимуляции были использованы механическое (растяжение баллоном) или электрическое раздражение прямой кишки, желудка или пищевода, в качестве соматической – механическое или температурное воздействие на кожу груди, живота, спины или стопы [15, 31, 43]. В ряде таких работ показано, что основными кортикальными образованиями, участвующими в процессинге висцеральной боли, являются префронтальная, первичная и вторичная соматосенсорные области, средняя и перигенуальная части передней цингулярной коры, дополнительная моторная, орбитофронтальная и инсулярная кортикальные зоны [31, 55]. Другими исследованиями установлено, что такие кортикальные области как цингулярная, первичная и вторичная соматосенсорные, инсулярная и префронтальная кора активируются как при соматической, так и висцеральной боли [15, 90, 93]. Однако, в отличие от воздействия на поверхностные соматические ткани, при болевой стимуляции внутренних органов были отмечены более выраженное вовлечение перигенуальной части передней цингулярной и правой инсуляр-

ной коры, а также отсутствие возбуждения в левой префронтальной коре [33, 90].

В свою очередь, меньший уровень активации первичной соматосенсорной кортикальной области рассматривается как отличительный признак висцеральной ноцицепции [32, 55], а вовлечение левой дорсолатеральной префронтальной коры и передней теменной коры – соматической [33, 90]. Как полагают, эти особенности кортикальной активации определяют специфику поведенческого ответа на висцеральный болевой стимул с более выраженной перцептуальной и эмоционально-аффективной составляющей, дефицитом когнитивных функций (затруднение в принятии решений) и сниженным тонусом нисходящих тормозных систем [35, 43, 58, 59, 96]. Несмотря на очевидную противоречивость изложенных данных, они свидетельствуют, что способность супраспинальных структур дифференцировать разные виды болевых стимулов сохраняется вплоть до кортикального уровня.

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИСЦЕРАЛЬНОЙ И СОМАТИЧЕСКОЙ НОЦИЦЕПТИВНЫХ СИСТЕМ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ОТРАЖЕННОЙ БОЛИ

Как уже упоминалось выше, одной из уникальных особенностей висцеральной ноцицепции является ассоциированная с ней отраженная боль, то есть болевые ощущения в удаленных от их первоисточника областях, преимущественно соматических [5, 26, 43]. Отраженная боль ощущается в тех участках тела, которые иннервируются теми же сегментами спинного мозга, что и пораженный внутренний орган. В частности, абдоминальная боль при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта часто сопровождается болезненными ощущениями в нижней части спины, в коже и мышцах живота и ног [5, 37, 78]. Типичные для разных органических заболеваний соматические области, в которых появляются отраженные боли, а также изменения чувствительности в виде болевой и температурной гиперестезии, хорошо описаны (в частности, как кожные зоны Захарьина-Геда) и используются для диагностики висцеральных патологий в клинике. Как полагают, основой для формирования отраженной боли могут являться дихотомия периферических отростков первичных спинальных афферентов, одновременно иннервирующих внутренние органы и соматические структуры, и/или конвергенция висцеральных и соматических ноцицептивных входов на общих нейронах дорсального рога спинного мозга [3, 26, 36, 43]. Последняя рассматривается большинством специалистов как наиболее вероятная причина отраженных соматических болей [38, 63, 78].

Экспериментальные исследования на животных позволили установить лежащие в основе такого феномена периферические и спинальные механизмы. Так, продемонстрировано, что экспериментальное воспаление толстой кишки вызывает усиление чувствительности висцеральных афферентов к механическим и химическим раздражителям, включая болевые. Следствием этого является развитие состояния висцеральной гиперчувствительности и гипералгезии, проявляющееся в поведенческих тестах в виде усиления рефлекторных висцеромоторных реакций животного на кишечное растяжение [7, 40, 52, 70]. Показано, что важную роль в этом процессе, называемом периферическая сенситизация, играют экспрессируемые кишечными афферентами капсаициновые рецепторы TRPV1 [70]. Усиленный воспалением ноцицептивный поток с периферии, в свою очередь, вызывает сенситизацию нейронов дорсального рога спинного мозга (центральной сенситизацию), которая проявляется в повышении уровней их спонтанной и вызванной висцеральными стимулами активностей [8, 38, 77, 94]. При этом наблюдается усиление экспрессии этими клетками кальцитонин ген-родственного пептида, субстанции P, тахикининовых рецепторов NK1 и NK2 [38, 91], а также маркеров функциональной активации (c-Fos, pERK) в ответ на механическое растяжение кишки [48, 92].

Результатом сенситизации спинальных нейронов с конвергентными висцеро-соматическими входами, как показано, является не только повышение уровня их реактивности к висцеральным болевым сигналам (центральный компонент висцеральной гипералгезии), но и усиление их ответов на соматическую стимуляцию, способствующее формированию отраженной боли [8]. Подтверждением последнему может служить сочетанные висцеральная и отраженная соматическая гиперчувствительности, продемонстрированные в поведенческих экспериментах на животных с воспалительной патологией кишки [20, 53, 60, 99]. Установлено, что важную роль в кросс-сенситизации висцерального и соматического ноцицептивных путей на спинальном уровне играют глутаматные NMDA и AMPA [42, 71], а также анкириновые TRPA1 [54] рецепторы

Между тем, имеются данные, подтверждающие ранее высказанное предположение, что существенный вклад в совместное развитие висцеральной гипералгезии и отраженной соматической гиперчувствительности при патологии пищеварительного тракта могут вносить инициируемые последней функциональные перестройки в структурах головного мозга [74, 83].

В частности, в проведенном нами нейрофизиологическом исследовании у крыс с колитом в каудальной вентролатеральной ретикулярной об-

ласти продолговатого мозга было зарегистрировано существенно меньшее по сравнению со здоровыми животными количество нейронов, способных селективно реагировать на висцеральное (колоректальное растяжение) или соматическое (сдавливание хвоста) болевые раздражения, то есть специализированных висцеральных и соматических ноцицептивных клеток [66]. Это изменение сопровождалось значительным увеличением числа общих ноцицептивных нейронов, отвечающих возбуждением на оба типа болевых сигналов. При этом было отмечено существенное усиление реакций специализированных и общих ноцицептивных нейронов не только на растяжение воспаленной толстой кишки, но и на сдавливание не затронутого патологией хвоста, которые в большинстве случаев сопровождались сходными кардиоваскулярными реакциями, проявлявшимися в повышении системного артериального давления [66]. Полученные данные свидетельствуют, что кишечное воспаление сопровождается нарушениями в бульбарных механизмах дифференцировки висцеральных и соматических болевых стимулов, которые могут способствовать сочетанному развитию висцеральной и соматической гипералгезий и быть причиной унификации, то есть неадекватности, кардиоваскулярного сопровождения разных видов ноцицепции при кишечной патологии.

Ассоциированные с висцеральной патологией функциональные перестройки на бульбарном уровне, которые могут вносить вклад в формирование отраженной боли, продемонстрированы также в работах других авторов. В частности, установлено, что экспериментальный хронический панкреатит и сопровождающая его гипералгезия кожи живота у крыс связаны с усилением глутаматергической нейротрансмиссии в каудальном ядре одиночного тракта, локальная блокада которой с помощью микроинъекций антагонистов глутаматных AMPA и NMDA рецепторов приводила к нормализации висцеральной и соматической болевых чувствительностей [16]. Также продемонстрировано, что индуцированное капсаицином повреждение толстой кишки крысы вызывает сенситизацию ON-подобных нейронов ростральной вентромедиальной медуллы, которая проявляется в усилении их реакций как на болевое колоректальное растяжение, так и на ноцицептивное раздражение задней лапы, а также в генерации ответов на исходно безразличные для них неповреждающие висцеральный и соматический стимулы [86]. Как показано авторами, эти изменения сопровождаются висцеральной болью (животные демонстрируют абдоминальный рефлекс) и механической гипералгезией кожи живота, которые можно предотвратить с помощью микроинъекции в указанную бульбарную структуру селективного антагониста глутамат-

ных NMDA рецепторов, участвующих в активации локальных ON-подобных нейронов [86].

Примечательно, что на уровне среднего мозга при висцеральной патологии были выявлены противоположные по характеру нейропластические перестройки. Так, у животных с панкреатитом отраженная механическая гиперчувствительность кожи и мышц живота сопровождалась уменьшением AMPA рецептор-зависимой глутаматергической нейротрансмиссии в вентролатеральной колонке центрального серого вещества [62]. Было показано, что восстановление местной глутаматергической синаптической передачи с помощью микроинъекции AMPA снижает вызванную панкреатитом соматическую гиперчувствительность [62].

В свою очередь, в гипоталамусе, амигдале, таламусе и префронтальной коре головного мозга мышцей с колитом и отраженной механической гипералгезией кожи живота и подошвы задней лапы отмечена повышенная экспрессия c-Fos, свидетельствующая об усилении нейрональной активности этих структур при патологии [53]. В согласии с этими данными передняя инсулярная область коры крыс при хроническом панкреатите и связанной с ним длительной соматической гипералгезии, как и бульбарные структуры, продемонстрировала усиление локальной возбуждающей глутаматергической синаптической передачи [17]. Двусторонняя микроинъекция в эту область NMDA- или AMPA-антагониста значительно ослабляла механическую гипералгезию кожи и мышц живота [17].

В своей совокупности представленные данные свидетельствуют, что при висцеральной патологии наблюдаются не только перестройки на периферическом и спинальном уровнях, но и изменения в функционировании ключевых стволовых, субкортикальных и кортикальных образований головного мозга, участвующих в контроле болевой чувствительности, которые могут способствовать облегчению восходящего проведения не только висцеральных, но и соматических болевых сигналов и нарушать присущие норме процессы их дифференцировки. Однако влияние висцеральной патологии на процессы супраспинального контроля соматической ноцицепции как таковые, так же, как и вовлеченные в эти эффекты нейрональные и нейрорхимические механизмы, остаются малоизученными, диктуя необходимость дальнейших исследований в этой области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические и экспериментальные данные последних лет свидетельствуют о существенных различиях в нейрофизиологических механизмах висцеральной и соматической боли. Как установ-

лено, в основе этих различий лежат не только функциональные особенности периферических нервных окончаний и анатомических путей, обеспечивающих поступление висцеральных и соматических болевых сигналов в центральную нервную систему, но и специфичные для каждого вида ноцицепции процессы нейрональной обработки и нейротрансмиссии на спинальном и супраспинальном уровнях. Продемонстрировано, что для каждого вида боли характерны свои паттерны нейрональной активности в пределах различных церебральных структур, что указывает на дифференцированный супраспинальный процессинг висцеральной и соматической болевой информации, который сохраняется вплоть до кортикального уровня и может нарушаться при органической патологии. Однако эти данные отрывочны, касаются только отдельных супраспинальных структур, получены в различных методических условиях и отчасти противоречивы, что не позволяет сформировать целостное представление о рассматриваемых процессах. Кроме того, практически неисследованными остаются нейрональные и нейромедиаторные механизмы, обеспечивающие дифференцированный центральный контроль висцеральной и соматической ноцицепции, а также нарушения в них, ведущие к формированию отраженных гипералгезий. Недостаток знаний по этому вопросу отрицательным образом сказывается на разработке эффективных методов лечения висцеральных и соматических болевых синдромов, особенно их наиболее устойчивых к современной терапии хронических и сочетанных форм с выраженным центральным звеном патогенеза (рекуррентная абдоминальная боль при синдроме раздраженной кишки и болезни Крона, хроническая боль в спине и ногах, фибромиалгия). Поэтому дальнейшие более подробные исследования в этой области являются необходимыми не только для успешного решения задач фундаментальной науки, но и диктуются нуждами практической медицины.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (2019–2030) в рамках подпрограммы “Фундаментальные научные исследования для долгосрочного развития и обеспечения конкурентоспособности общества и государства” (47_110_ДРиОК), а также частично поддержана грантом РФФИ № 18-015-00055.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гордеев С.А. Боль: классификация, структурно-функциональная организация ноцицептивной и антиноцицептивной систем, электронейромиографические методы исследования // Успехи физиол. наук. 2019. Т. 50. № 4. С. 87–104.

2. *Копишинская С.В., Густов А.В., Репин А.А., Светозарский С.Н.* Висцеральная боль (обзор) // Медицинский альманах. 2013. № 1(25). С. 116–120.
3. *Овсянников В.Г., Шлык С.В., Бойченко А.Е., Алексеев В.В., Алексеева Н.С., Каплунова О.А.* Особенности патогенеза висцеральной боли // Медицинский вестник Юга России. 2013. № 3. С. 12–19.
4. *Садовникова И.И.* Абдоминальный болевой синдром: диагностика, лечение // РМЖ (Русский медицинский журнал). Приложение. Болезни органов пищеварения. 2009. № 2. С. 72–75.
5. *Шульпекова Ю., Ивашкин В.* Симптом висцеральной боли при патологии органов пищеварения // Врач. 2008. № 9. С. 12–16.
6. *Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Иванов А.Н., Прянишникова А.С., Попова Е.В., Григорьева Ю.В.* Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии // РМЖ (Русский медицинский журнал). Приложение. Болезни органов пищеварения. 2009. № 2. С. 48–53.
7. *Adam B., Liebrechts T., Gschossmann J.M., Krippner C., Scholl F., Ruwe M., Holtmann G.* Severity of mucosal inflammation as a predictor for alterations of visceral sensory function in a rat model // Pain. 2006. V. 123. № 1–2. P. 179–186.
8. *Al Chaer E.D., Kawasaki M., Pasricha P.J.* A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats by colon irritation during postnatal development // Gastroenterology. 2000. V. 119. № 5. P. 1276–1285.
9. *Al-Chaer E.D., Traub R.J.* Biological basis of visceral pain: recent developments // Pain. 2002. V. 96. № 3. P. 221–225.
10. *Al-Chaer E.D., Westlund K.N., Willis W.D.* Potentiation of thalamic responses to colorectal distension by visceral inflammation // Neuroreport. 1996. V. 7. № 10. P. 1635–1639.
11. *Al-Chaer E.D., Willis W.D.* Neuroanatomy of visceral pain: pathways and processes // Chronic abdominal and visceral pain. Theory and practice / Edited by P.J. Pasricha, W.D. Willis, G.F. Gebhart. CRC Press: New York, 2007. P. 33–44.
12. *Almeida A., Leite-Almeida H., Tavares I.* Medullary control of nociceptive transmission: Reciprocal dual communication with the spinal cord // Drug Discovery Today: Disease Mechanisms. 2006. V. 3. № 3. P. 305–312.
13. *Almeida T.F., Roizenblatt S., Tufik S.* Afferent pain pathways: a neuroanatomical review // Brain Res. 2004. V. 1000. № 1–2. P. 40–56.
14. *Aoki Y., Ohtori S., Takahashi K., Ino H., Douya H., Ozawa T., Saito T., Moriya H.* Expression and coexpression of VR1, CGRP, and IB4-binding glycoprotein in dorsal root ganglion neurons in rats: Differences between the disc afferents and the cutaneous afferents // Spine. 2005. V. 30. № 13. P. 1496–1500.
15. *Apkarian A.V., Bushnell M.C., Treede R.D., Zubieta J.K.* Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease // Eur. J. Pain. 2005. V. 9. № 4. P. 463–484.
16. *Bai Y., Chen Y.B., Qiu X.T., Chen Y.B., Ma L.T., Li Y.Q., Sun H.K., Zhang M.M., Zhang T., Chen T., Fan B.Y., Li H., Li Y.Q.* Nucleus tractus solitarius mediates hyperalgesia induced by chronic pancreatitis in rats // World J. Gastroenterol. 2019. V. 25. № 40. P. 6077–6093.
17. *Bai Y., Ma L.T., Chen Y.B., Ren D., Chen Y.B., Li Y.Q., Sun H.K., Qiu X.T., Zhang T., Zhang M.M., Yi X.N., Chen T., Li H., Fan B.Y., Li Y.Q.* Anterior insular cortex mediates hyperalgesia induced by chronic pancreatitis in rats // Mol. Brain. 2019. V. 12. № 1. P. 76.
18. *Blackshaw L.A., Brookes S.J., Grundy D., Schemann M.* Sensory transmission in the gastrointestinal tract // Neurogastroenterol. Motil. 2007. V. 19. Suppl 1. P. 1–19.
19. *Boezaart A.P., Smith C.R., Chembrovich S., Zsimovich Y., Server A., Morgan G., Theron A., Booysen K., Reina M.A.* Visceral versus somatic pain: an educational review of anatomy and clinical implications // Reg. Anesth. Pain Med. 2021. V. 46. № 7. P. 629–636.
20. *Bourdu S., Dapoigny M., Chapuy E., Artigue F., Vasson M.P., Dechelotte P., Bommelaer G., Eschalier A., Ardid D.* Rectal instillation of butyrate provides a novel clinically relevant model of noninflammatory colonic hypersensitivity in rats // Gastroenterology. 2005. V. 128. № 7. P. 1996–2008.
21. *Brierley S.M., Hibberd T.J., Spencer N.J.* Spinal afferent innervation of the colon and rectum. Front. Cell. Neurosci. 2018. V. 12 Art. No: 467.
22. *Brierley S.M., Page A.J., Hughes P.A., Adam B., Liebrechts T., Cooper N.J., Holtmann G., Liedtke W., Blackshaw L.A.* Selective role for TRPV4 ion channels in visceral sensory pathways // Gastroenterology. 2008. V. 134. № 7. P. 2059–2069.
23. *Brink T.S., Hellman K.M., Lambert A.M., Mason P.* Raphe magnus neurons help protect reactions to visceral pain from interruption by cutaneous pain // J. Neurophysiol. 2006. V. 96. № 6. P. 3423–3432.
24. *Brink T.S., Mason P.* Raphe magnus neurons respond to noxious colorectal distension // J. Neurophysiol. 2003. V. 89. № 5. P. 2506–2015.
25. *Brookes S.J.H., Spencer N.J., Costa M., Zagorodnyuk V.P.* Extrinsic primary afferent signalling in the gut // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013. V. 10. № 3. P. 286–296.
26. *Cervero F.* Visceral versus somatic pain: similarities and differences // Dig. Dis. 2009. V. 27. Suppl 1. P. 3–10.
27. *Christianson J.A., Davis B.M.* The role of visceral afferents in disease // Translational pain research: from mouse to man / Edited by L. Kruger, A.R. Light. CRC Press/Taylor & Francis: Boca Raton (FL), 2010. Chapter 3.
28. *Christianson J.A., McIlwrath S.L., Koerber H.R., Davis B.M.* Transient receptor potential vanilloid 1-immunopositive neurons in the mouse are more prevalent within colon afferents compared to skin and muscle afferents // Neuroscience. 2006. V. 140. № 1. P. 247–257.
29. *Christianson J.A., Traub R.J., Davis B.M.* Differences in spinal distribution and neurochemical phenotype of colonic afferents in mouse and rat // J. Comp. Neurol. 2006. V. 494. № 2. P. 246–259.
30. *Claassen J., Koenen L.R., Ernst T.M., Labrenz F., Theysohn N., Forsting M., Bingel U., Timmann D., Elsenbruch S.* Cerebellum is more concerned about vis-

- ceral than somatic pain // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2020. V. 91. № 2. P. 218–219.
31. *Derbyshire S.W.* A systematic review of neuroimaging data during visceral stimulation // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. V. 98. № 1. P. 12–20.
 32. *Derbyshire S.W.* Imaging visceral pain // *Curr. Pain Headache Rep.* 2007. V. 11. № 3. P. 178–182.
 33. *Dunckley P., Wise R.G., Aziz Q., Painter D., Brooks J., Tracey I.* Cortical processing of visceral and somatic stimulation: Differentiating pain intensity from unpleasantness // *Neuroscience*. 2005. V. 133. № 3. P. 533–542.
 34. *Dunckley P., Wise R.G., Fairhurst M., Hobden P., Aziz Q., Chang L.* A comparison of visceral and somatic pain processing in the human brainstem using functional magnetic resonance imaging // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 3. P. 7333–7341.
 35. *Elsenbruch S., Icenhour A., Enck P.* Visceral pain – a biopsychological perspective // *Neuroforum*. 2017. V. 23. № 3. P. A105–A110.
 36. *Fang Y., Han S., Li X., Xie Y., Zhu B., Gao X., Ma C.* Cutaneous hypersensitivity as an indicator of visceral inflammation via C-nociceptor axon bifurcation // *Neurosci. Bull.* 2021. V. 37. № 1. P. 45–54.
 37. *Farrell K.E., Callister R.J., Keely S.* Understanding and targeting centrally mediated visceral pain in inflammatory bowel disease // *Front. Pharmacol.* 2014. V. 5. P. 27.
 38. *Farrell K., Keely S., Graham B., Callister R.* A systematic review of the evidence for central nervous system plasticity in animal models of inflammatory-mediated gastrointestinal pain // *Inflamm. Bowel Dis.* 2014. V. 20. № 1. P. 176–195.
 39. *Feng B., Guo T.* Visceral pain from colon and rectum: the echanotransduction and biomechanics // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2020. V. 127. № 4. P. 415–429.
 40. *Feng B., La J.H., Schwartz E.S., Tanaka T., McMurray T.P., Gebhart G.F.* Long-term sensitization of mechanosensitive and –insensitive afferents in mice with persistent colorectal hypersensitivity // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2012. V. 302. № 7. P. G676–G683.
 41. *Filippova L.V., Nozdrachev A.D.* Modern concepts on the mechanisms of encoding visceral nociceptive stimuli // *Human Physiology*. 2010. V. 36. № 1. P. 107–117.
 42. *Galan A., Laird J.M.A., Cervero F.* In vivo recruitment by painful stimuli of AMPA receptor subunits to the plasma membrane of spinal cord neurons // *Pain*. 2004. V. 112. № 3. P. 315–323.
 43. *Gebhart G.F., Bielefeldt K.* Physiology of visceral pain // *Compr. Physiol.* 2016. V. 6. № 4. P. 1609–1633.
 44. *Grundy D.* Neuroanatomy of visceral nociception: vagal and splanchnic afferent // *Gut*. 2002. V. 51. Suppl 1. P. i2–i5.
 45. *Grundy D.* Signalling the state of the digestive tract // *Auton. Neurosci.* 2006. V. 125. № 1–2. P. 76–80.
 46. *Grundy L., Erickson A., Brierley S.M.* Visceral pain // *Annu. Rev. Physiol.* 2019. V. 81 P. 261–284.
 47. *Han F., Zhang Y.-F., Li Y.-Q.* Fos expression in tyrosine hydroxylase-containing neurons in rat brainstem after visceral noxious stimulation: an immunohistochemical study // *World J. Gastroenterol.* 2003. V. 9. № 5. P. 1045–1050.
 48. *Harrington A.M., Brierley S.M., Isaacs N., Hughes P.A., Castro J., Blackshaw L.A.* Sprouting of colonic afferent central terminals and increased spinal mitogen-activated protein kinase expression in a mouse model of chronic visceral hypersensitivity // *J. Comp. Neurol.* 2012. V. 520. № 10. P. 2241–2255.
 49. *Harrington A.M., Caraballo S.G., Maddern J.E., Grundy L., Castro J., Brierley S.M.* Colonic afferent input and dorsal horn neuron activation differs between the thoracolumbar and lumbosacral spinal cord // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2019 V. 317. № 3 P. G285–G303.
 50. *Hladnik A., Bicanic I., Petanjek Z.* Functional neuroanatomy of nociception and pain // *Periodicum Biologorum*. 2015. V. 117. № 2. P. 195–204.
 51. *Hockley J.R., González-Cano R., McMurray S., Tejada-Giraldez M.A., McGuire C., Torres A., Wilbrey A.L., Cibert-Goton V., Nieto F.R., Pitcher T., Knowles C.H., Baeyens J.M., Wood J.N., Winchester W.J., Bulmer D.C., Cendán C.M., McMurray G.* Visceral and somatic pain modalities reveal NaV 1.7-independent visceral nociceptive pathways // *J. Physiol.* 2017. V. 595. № 8. P. 2661–2679.
 52. *Hughes P.A., Brierley S.M., Martin C.M., Brookes S. J., Linden D.R., Blackshaw L.A.* Post-inflammatory colonic afferent sensitisation: different subtypes, different pathways and different timecourses // *Gut*. 2009. V. 58. № 10. P. 1333–1341.
 53. *Jain P., Hassan A.M., Koyani C.N., Mayerhofer R., Reichmann F., Farzi A., Schuligoi R., Malle E., Holzer P.* Behavioral and molecular processing of visceral pain in the brain of mice: impact of colitis and psychological stress // *Front. Behav. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 177.
 54. *Jain P., Materazzi S., De Logu, F., Rossi Degl'Innocenti D., Fusi C., Li Puma S., Marone I.M., Coppi E., Holzer P., Geppetti P., Nassini R.* Transient receptor potential ankyrin 1 contributes to somatic pain hypersensitivity in experimental colitis // *Sci. Rep.* 2020 V. 10. N 1. Art. No: 8632.
 55. *Johns E., Tracey I.* Neuroimaging of visceral pain // *Rev. Pain*. 2009. V. 3. N 2. P. 2–5.
 56. *Kansal A., Hughes J.* Visceral pain // *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2019. V. 20, Issue 10. P. 550–554. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2019.07.014>
 57. *Katz B.L., Van Houten T., Sabouri A.S.* Neuroanatomy and mechanisms of visceral pain // *Interventional Management of Chronic Visceral Pain Syndromes* / Edited by D.J. Pak, R.J. Yong, K.B. Shah. Elsevier. 2021. Chapter 2 P. 5–15.
 58. *Labus J.S., Naliboff B.N., Fallon J., Berman S.M., Suyenobu B., Bueller J.A.* Sex differences in brain activity during aversive visceral stimulation and its expectation in patients with chronic abdominal pain: A network analysis // *NeuroImage*. 2008. V. 41. № 3. P. 1032–1043.
 59. *Ladabaum U., Minoshima S., Owyang C.* Pathobiology of visceral pain: molecular mechanisms and therapeutic implications V. Central nervous system processing of somatic and visceral sensory signals // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2000. V. 279. № 1. P. G1–G6.

60. *Lamb K., Zhong F., Gebhart G.F., Bielefeldt K.* Experimental colitis in mice and sensitization of converging visceral and somatic afferent pathways // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006. V. 290. № 3. P. G451–G457.
61. *Lima D., Albino-Teixeira A., Tavares I.* The caudal medullary ventrolateral reticular formation in nociceptive-cardiovascular integration. An experimental study in the rat // *Exp. Physiol.* 2002. V. 8. № 7. P. 267–274.
62. *Liu Q., Ko C.Y., Zheng C., Ye L., Liu B., Gao H., Huang D., Chou D.* Decreased glutamatergic synaptic strength in the periaqueductal gray contributes to maintenance of visceral pain in male rats with experimental pancreatitis // *Neuroscience.* 2020. V. 428. P. 60–69.
63. *Luz L.L., Fernandes E.C., Miklos Sivado M., Kokai E., Szucs P., Safronov B.V.* Monosynaptic convergence of somatic and visceral C-fiber afferents on projection and local circuit neurons in lamina I: a substrate for referred pain // *Pain.* 2015. V. 156. P. 2042–2051.
64. *Lyubashina O.A., Sivachenko I.B.* The 5-HT₄ receptor-mediated inhibition of visceral nociceptive neurons in the rat caudal ventrolateral medulla // *Neuroscience.* 2017. V. 359. P. 277–288.
65. *Lyubashina O.A., Sivachenko I.B., Busygina I.I., Panteleev S.S.* Colitis-induced alterations in response properties of visceral nociceptive neurons in the rat caudal medulla oblongata and their modulation by 5-HT₃ receptor blockade // *Brain Res. Bull.* 2018. V. 142. P. 183–196.
66. *Lyubashina O.A., Sivachenko I.B., Sokolov A.Y.* Differential responses of neurons in the rat caudal ventrolateral medulla to visceral and somatic noxious stimuli and their alterations in colitis // *Brain Res. Bull.* 2019. V. 152. P. 299–310.
67. *Lyubashina O.A., Sivachenko I.B., Panteleev S.S., Nozdrachev A.D.* Effects of 5-HT₃ receptor blockade on visceral nociceptive neurons in the ventrolateral reticular field of the rat medulla oblongata // *J. Evol. Biochem. Phys.* 2016. V. 52. № 4. P. 313–325.
68. *Meerschaert K.A., Adelman P.C., Friedman R.L., Albers K.M., Koerber H.R., Davis B.M.* Unique molecular characteristics of visceral afferents arising from different levels of the neuraxis: location of afferent somata predicts function and stimulus detection modalities // *J. Neurosci.* 2020. V. 40. № 38. P. 7216–7228.
69. *Millham F.H.* Acute abdominal pain // *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management* / Edited by M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. Elsevier: Philadelphia, PA. 11th edition, 2021. Chapter 11. P. 144–157.
70. *Miranda A., Nordstrom E., Mannem A., Smith C., Banerjee B., Sengupta J.N.* The role of transient receptor potential vanilloid 1 in mechanical and chemical visceral hyperalgesia following experimental colitis // *Neuroscience.* 2007. V. 148. P. 1021–1032.
71. *Miranda A., Peles S., Rudolph C., Shaker R., Sengupta J.N.* Altered visceral sensation in response to somatic pain in the rat // *Gastroenterology.* 2004. V. 126. № 4. P. 1082–1189.
72. *Moisset X., Bouhassira D., Denis D., Dominique G., Benoit C., Sabate J.M.* Anatomical connections between brain areas activated during rectal distension in healthy volunteers: A visceral pain network // *Eur. J. Pain.* 2010. V. 14. № 2. P. 142–148.
73. *Monconduit L., Bourgeois L., Bernard J.F., Villanueva L.* Convergence of cutaneous, muscular and visceral noxious inputs onto ventromedial thalamic neurons in the rat // *Pain.* 2003. V. 103. № 1–2. P. 83–91.
74. *Moshiree B., Zhou Q., Price D.D., Verne G.N.* Central sensitization in visceral pain disorders // *Gut.* 2006. V. 55. № 7. P. 905–908.
75. *Nakagawa T., Katsuya A., Tanimoto S., Yamamoto J., Yamauchi Y., Minami M., Satoh M.* Differential patterns of c-fos mRNA expression in the amygdaloid nuclei induced by chemical somatic and visceral noxious stimuli in rats // *Neurosci Lett.* 2003. V. 344. № 3. P. 197–200.
76. *Ness T.J., Follett K.A., Piper J., Dirks B.A.* Characterization of neurons in the area of the medullary lateral reticular nucleus responsive to noxious visceral and cutaneous stimuli // *Brain Res.* 1998. V. 802. № 1–2. P. 163–174.
77. *Ness T.J., Gebhart G.F.* Inflammation enhances reflex and spinal neuron responses to noxious visceral stimulation in rats // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2001. V. 280. № 4. P. G649–G657.
78. *Pacheco-Carroza E.A.* Visceral pain, mechanisms, and implications in musculoskeletal clinical practice // *Med. Hypotheses.* 2021. V. 153. Art. No: 110624.
79. *Panteleev S.S., Sivachenko I.B., Lyubashina O.A.* The central effects of buspirone on abdominal pain in rats // *Neurogastroenterol. Motil.* 2018. V. 30. № 11. P. e13431. <https://doi.org/10.1111/nmo.13431>
80. *Panteleev S.S., Sivachenko I.B., Lyubashina O.A.* The buspirone-dependent abdominal pain transmission within the nucleus tractus solitarius in the rat // *Neuroscience.* 2021. V. 452. P. 326–334.
81. *Parry D.M., Semenenko F.M., Conley R.K., Lumb B.M.* Noxious somatic inputs to hypothalamic-midbrain projection neurones: a comparison of the columnar organisation of somatic and visceral inputs to the periaqueductal grey in the rat // *Exp. Physiol.* 2002. V. 87. № 2. P. 117–122.
82. *Pinto-Ribeiro F., Ansah O.S., Almeida A., Pertovaara A.* Response properties of nociceptive neurons in the caudal ventrolateral medulla (CVLM) in monoarthritic and healthy control rats: Modulation of responses by the paraventricular nucleus of the hypothalamus (PVN) // *Brain Res. Bull.* 2011. V. 86. № 1–2. P. 82–90.
83. *Price D.D., Zhou Q., Moshiree B., Robinson M.E., Verne G.N.* Peripheral and central contribution to hyperalgesia in irritable bowel syndrome // *J. Pain.* 2006. V. 7. № 8. P. 529–535.
84. *Qin C., Farber J.P., Linderth B., Shahid A., Foreman R.D.* Neuromodulation of thoracic intraspinal visceroreceptive transmission by electrical stimulation of spinal dorsal column and somatic afferents in rats // *J. Pain.* 2008. V. 9. № 1. P. 71–78.
85. *Robinson D.R., Gebhart G.F.* Inside information – The unique features of visceral sensation // *Mol. Interv.* 2008. V. 8. № 5. P. 242–253.
86. *Sanoja R., Tortorici V., Fernandez C., Price T.J., Cervero F.* Role of RVM neurons in capsaicin-evoked visceral nociception and referred hyperalgesia // *Eur. J. Pain.* 2010. V. 14. № 2. P. 120.e1–120.e9.

87. *Sengupta J.N.* Visceral pain: the neurophysiological mechanism // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2009. V. 194. P. 31–74.
88. *Sikandar S., Dickenson A.H.* Visceral Pain – the ins and outs, the ups and downs // *Curr. Opin. Support. Palliat. Care.* 2012. V. 6. № 1. P. 17–26.
89. *Snowball R.K., Semenenko F.M., Lumb B.M.* Visceral inputs to neurones in the anterior hypothalamus including those that project to the periaqueductal gray: a functional anatomical and electrophysiological study // *Neuroscience.* 2000. V. 99. № 2. P. 351–361.
90. *Strigo I.A., Duncan G.H., Boivin M., Bushnell M.C.* Differentiation of visceral and cutaneous pain in the human brain // *J. Neurophysiol.* 2003. V. 89. № 3. P. 3294–3303.
91. *Sun Y.-N., Luo J.-Y.* Effects of tegaserod on Fos, substance P and calcitonin gene-related peptide expression induced by colon inflammation in lumbar-sacral spinal cord // *World J. Gastroenterol.* 2004. V. 10. № 12. P. 1830–1833.
92. *Traub R.J., Murphy A.* Colonic inflammation induces fos expression in the thoracolumbar spinal cord increasing activity in the spinoparabrachial pathway // *Pain.* 2002. V. 95. № 1–2. P. 93–102.
93. *Verne G.N., Himes N.C., Robinson M.E., Gopinath K.S., Briggs R.W., Crosson B.* Central representation of visceral and cutaneous hypersensitivity in the irritable bowel syndrome // *Pain.* 2003. V. 103. № 1–2. P. 99–110.
94. *Wang G., Tang B., Traub R.J.* Differential processing of noxious colonic input by thoracolumbar and lumbosacral dorsal horn neurons in the rat // *J. Neurophysiol.* 2005. V. 94. № 6. P. 3788–3794.
95. *Willis W.D. Jr, Coggeshall R.E.* Sensory mechanisms of the spinal cord: Ascending sensory tracts and their descending control. Kluwer Academic / Plenum Publishers: New York, 2004.
96. *Yarze J.C., Friedman L.S.* Chronic abdominal pain // *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management* / Edited by M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. Elsevier: Philadelphia, PA. 11th edition, 2021. Chapter 12. P. 158–167.
97. *Zhang H.Q., Al-Chaer E.D., Willis W.D.* Effect of tactile inputs on thalamic responses to noxious colorectal distension in rat // *J. Neurophysiol.* 2002. V. 88. № 3. P. 1185–1196.
98. *Zhang H.Q., Rong P.J., Zhang S.P., Al-Chaer E.D., Willis W.D.* Noxious visceral inputs enhance cutaneous tactile response in rat thalamus // *Neurosci. Lett.* 2003. V. 336. № 2. P. 109–112.
99. *Zhou Q., Price D.D., Caudle R.M., Verne G.N.* Visceral and somatic hypersensitivity in a subset of rats following TNBS-induced colitis // *Pain.* 2008. V. 134. № 1–2. P. 9–15.

Neurophysiological Features of Visceral and Somatic Pain

O. A. Lyubashina^{1, *}, I. B. Sivachenko^{1, **}, and I. I. Busygina^{1, ***}

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

*e-mail: lyubashinaoa@infran.ru

**e-mail: sivachenkoib@infran.ru

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

Abstract—The bulk of currently available information about pain neurophysiology has been obtained in studies of somatic pain syndromes. Until recently, the processes described were considered common for different types of pain sensation and therefore were fully extrapolated to the pain occurring in internal organs—visceral pain. However, more detailed investigation of visceral pain has revealed its significant differences from the somatic counterpart not only in clinical characteristics, but also in the underlying neurophysiological mechanisms. In this review, we summarize recently obtained data on the structural and functional differences between visceral and somatic nociceptive afferents, the organization of their spinal projections, and the features of the spinal dorsal horn neuronal responses to different noxious stimuli. A special attention is paid to the experimental and clinical evidences in favor of the differential processing of visceral and somatic pain information by supraspinal structures. The spinal and supraspinal neurophysiological mechanisms underlying interaction between the visceral and somatic nociceptive systems during the development of referred pain are considered.

Keywords: visceral pain, somatic pain, nociceptive afferents, spinal mechanisms, supraspinal control, referred pain

УДК 612.42:616-005.9

ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

© 2022 г. Г. И. Лобов*

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

*e-mail: LobovGI@infran.ru

Поступила в редакцию 27.11.2021 г.

После доработки 01.12.2021 г.

Принята к публикации 21.12.2021 г.

Лимфатическая система представляет собой сеть лимфатических сосудов, начинающуюся в тканях и заканчивающуюся лимфатическими протоками, впадающими в крупные вены шеи. В состав лимфатической системы входят также лимфоидные органы. Лимфатические сосуды выполняют важнейшую функцию по поддержанию гомеостаза внеклеточной жидкости посредством удаления из тканей продуктов метаболизма, клеток и клеточного детрита. Лимфатическая система обеспечивает абсорбцию липидов и их доставку в кровь. Она также является структурной основой иммунной системы и имеет важное значение для развития и поддержания иммунных реакций. В этом обзоре представлены данные о строении и функциях лимфатической сосудистой сети, сформировавшиеся за последнее столетие, а также результаты исследований последних лет, существенно дополнивших и изменивших наши представления о функциях лимфатической системы в физиологических условиях и при некоторых патологических состояниях.

Ключевые слова: лимфатические сосуды, лимфатические узлы, лимфангион, эндотелиальные клетки, гладкомышечные клетки, лимфатическая система

DOI: 10.31857/S0301179822020060

ВВЕДЕНИЕ

Млекопитающие имеют две специализированные сосудистые системы: кровеносную и лимфатическую. В отличие от кровеносной системы, лимфатическая сосудистая сеть представляет собой однонаправленный канал, по которому отфильтрованная интерстициальная жидкость, тканевые метаболиты и некоторые клетки возвращаются в кровяной ток. Сердечно-сосудистая система для непрерывной циркуляции крови использует централизованный насос — сердце, создающий постоянный градиент давления для движения крови по сосудам. В лимфатической системе подобного насоса нет и движение лимфы по сети лимфатических сосудов (ЛС) опосредуется несколькими силами: 1) силами лимфообразования, 2) механизмами внутреннего насоса (собственная сократительная активность ЛС, продвигающая лимфу от корней лимфатической системы до места впадения лимфатических протоков в вены шеи и 3) колебаниями тканевого давления в органах, подвергающихся периодической компрессии. Не менее важно отметить, что, в отличие от крови, лимфа не циркулирует сама по себе, а представляет собой фильтрат плазмы, образовавшийся в тканях и перемещаемый в центральный кровяной ток. Движение лимфы по сосудам довольно медленное, у человека не превышает 10 л в сутки,

половина из которых возвращается в системный кровяной ток в лимфатических узлах (ЛУ), а другая половина поступает через грудной и правый лимфатический протоки в крупные вены шеи [66, 83]. Лимфа является, с одной стороны, дополнительным резервуаром жидкости, а с другой, образцом отфильтрованной плазмы и интерстициальной жидкости, доступным для наблюдения иммунной системой в локальных дренирующих ЛУ, распределенных по всей системе.

ЛС имеются практически в каждой ткани. Плотность лимфатической сосудистой сети особенно высока в коже, дыхательной и пищеварительной системах, что свидетельствует о важности лимфатической системы для иммунного наблюдения за чужеродными антигенами и микроорганизмами, поступающими из внешней среды. Некоторые ткани (костный мозг, хрящ, роговица и центральная нервная система) до недавнего времени традиционно считали не имеющими ЛС. Однако в последнее время в этих тканях были обнаружены доказательства существования лимфодренажа в нормальных условиях или лимфангиогенеза при патологических состояниях. Было доказано наличие ЛС в длинных костях [100], выявлен рост ЛС в роговице при травме или инфекции [67]. Но наиболее значимым открытием является обнаружение лимфатической системы, обеспечиваю-

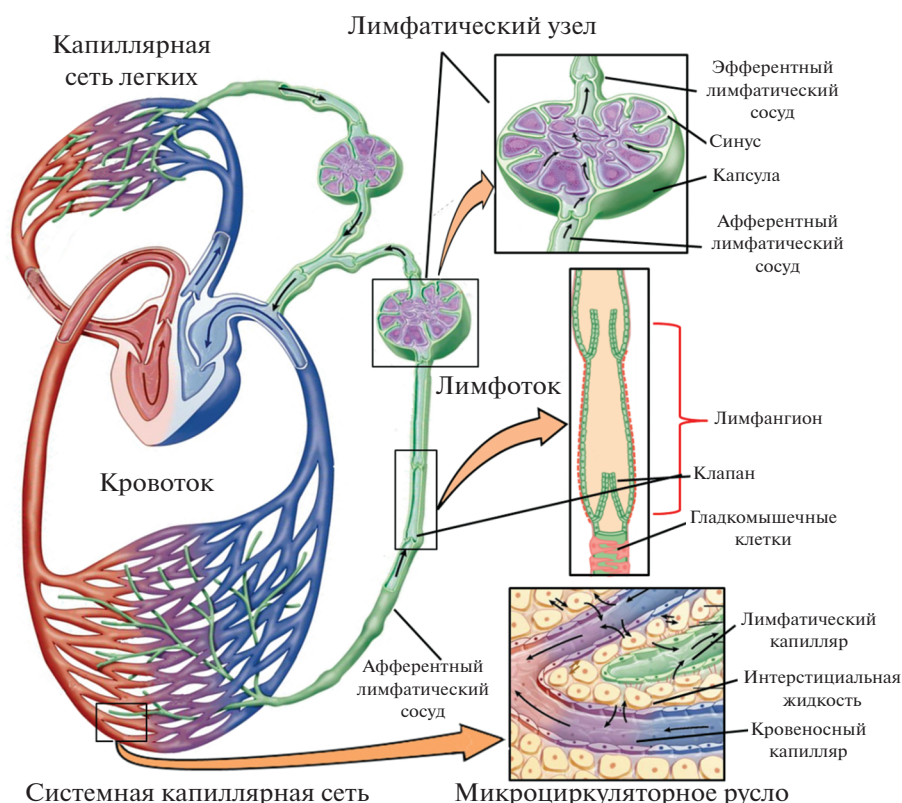


Рис. 1. Схема лимфатической системы.

Жидкость из кровеносных капилляров поступает в интерстициальное пространство и в дальнейшем переходит под действием градиента гидростатического давления в лимфатические капилляры. Затем жидкость (лимфа) транспортируется лимфатическими сосудами в лимфатические узлы и в последующем поступает в лимфатические протоки, которые впадают в крупные вены шеи и таким образом возвращается в системный кровоток.

шей дренаж ткани мозга и отведение части цереброспинальной жидкости в ЛС твердой мозговой оболочки [9, 88, 95].

Традиционно ЛС считались пассивными коллекторами, обеспечивающими отток избытка интерстициальной жидкости из тканей, транспорт иммунных клеток и абсорбцию продуктов переработки жиров в желудочно-кишечном тракте [103]. Также складывалось мнение, в т.ч. и среди практикующих врачей, что нарушения лимфотока встречаются нечасто и обычно проявляются в виде лимфедемы [109]. Однако к настоящему времени показано, что структурные или функциональные дефекты лимфатической сосудистой сети лежат или в основе развития некоторых заболеваний, или способствуют их прогрессированию. Состояния, в которые вовлечены ЛС, включают ожирение, болезнь Крона, атеросклероз, инфаркт миокарда, глаукому и ряд неврологических заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, инсульты, рассеянный склероз, а также возрастное снижение когнитивных функций) [28, 120]. Таким образом, в последние 10–15 лет выявлено множество новых функциональных ролей лимфатической сосудистой сети в здоровом орга-

низме и при развитии болезней, и есть все основания полагать, что подобные открытия продолжатся и в будущем [99].

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СОСУДИСТОЙ СЕТИ

Гомеостаз интерстициальной жидкости у позвоночных в значительной степени определяется лимфатической системой, образующей сложную иерархическую сеть лимфатических капилляров (ЛК) и ЛС, элиминирующих из межклеточного пространства жидкость, макромолекулы и клетки (рис. 1).

ОБРАЗОВАНИЕ И СОСТАВ ЛИМФЫ

В сосудах микроциркуляторного русла (МЦР) (в основном, в кровеносных капиллярах и посткапиллярных венулах) постоянно происходит утечка жидкости за пределы сосудистого русла. Объем плазмы, профильтрованной через стенку сосудов МЦР, определяется проницаемостью стенки капилляров и посткапиллярных венул и соотношением гидростатического и осмотиче-

ского давлений, известном как уравнение Старлинга. Несмотря на то, что с течением времени уравнение Старлинга было несколько изменено и в него внесено много уточняющих дополнений, общие принципы закона остались неизменными: основной механизм образования интерстициальной жидкости — это преобладание фильтрации плазмы над реабсорбцией в сосудах МЦР [90].

ЛК располагаются в непосредственной близости от кровеносных капилляров и постоянная утечка плазмы из кровеносных сосудов МЦР создает градиент давления для формирования потока интерстициальной жидкости от кровеносных капилляров и венул к ЛК [18]. В органах, подвергающихся периодической компрессии (сердце, легкие, органы брюшной полости) функционирует дополнительный механизм лимфообразования — колебания гидростатического давления обеспечивают движение интерстициальной жидкости от кровеносных капилляров к лимфатическим [114]. Учитывая специфическое строение стенки ЛК, интерстициальная жидкость беспрепятственно поступает через открытые первичные лимфатические клапаны в просвет ЛК. Перемещение жидкости из интерстиция в ЛК по градиенту гидростатического давления, по-видимому, является основным механизмом образования лимфы. В дополнение к этому параклеточному пути поступления жидкости, в ЛЭК ЛК выражена экспрессия водного канала aquaporin-1, указывая на то, что трансцеллюлярный транспорт воды через стенку ЛК также может вносить вклад в образование лимфы [42]. Определенный вклад в лимфообразование вносит активный транспорт жидкости и веществ через ЛЭК, осуществляемый транспортными везикулами, переносящими различные вещества. В наибольшей степени этот механизм представлен в млечных сосудах микроворсинок тонкой кишки, где в ЛС поступает большое количество хиломикронов [38]. Физиологический резерв ЛК и ЛС для удаления выходящей в интерстиций плазмы в 10 раз превышает обычное количество плазмы, поступающей из сосудов МЦР, тем самым обеспечивая защиту тканей от развития отека даже в случаях, когда проницаемость микрососудов существенно повышена (например, при воспалении) [46].

Концентрация ионов в лимфе практически не отличается от таковой в плазме крови и интерстициальной жидкости. Аминокислоты, глюкоза и другие небольшие молекулы в лимфе также имеют концентрации, близкие к концентрации в плазме [22, 111]. В ЛУ концентрация белка в лимфе увеличивается, поскольку значительное количество воды из лимфы реабсорбируется в вены с высоким эндотелием [15]. Протеомический анализ лимфы показал, что состав белков в лимфе отличается от состава белков в плазме, в лимфе выявляются белки и пептиды, которых нет в

плазме крови (белки, высвобождаемые клетками тканей в процессе их апоптоза или некроза, в т.ч. и продукты катаболизма органелл, а также белки экстраклеточного матрикса). Лимфатический протеом обеспечивает таким образом богатый источник пептидов для презентации аутоантигенов в дренирующих ЛУ и формирования аутоотолерантности. В наибольшей степени протеом лимфы изменяется при патологических состояниях. Так, при моделировании септического перитонита у крыс в лимфе брыжеечных ЛС было обнаружено более 150 специфических белков и пептидов, которых не было у контрольных животных [113]. В лимфе, оттекающей от тонкого кишечника, содержится значительное количество липопротеинов, образованных из абсорбированных длинноцепочечных жирных кислот и холестерина. Большая часть липидов находится в виде хиломикронов и ЛПОНП (до 90%), а остальная часть — во фракциях ЛПВП и ЛПНП [117].

Афферентная лимфа содержит Т-лимфоциты (в основном CD4+), некоторое количество В-лимфоцитов и антигенпрезентирующие дендритные клетки (ДК). Основной популяцией клеточных элементов периферической лимфы являются лимфоциты — до 80–90% общего числа клеток. В лимфе, прошедшей через ЛУ, число лимфоцитов возрастает в сотни раз. При исследовании клеточного состава афферентной и эфферентной лимфы у овец было установлено, что с афферентной лимфой в ЛУ поступало $2-5 \times 10^5$ кл./ч, при этом 85% из них составляли Т-лимфоциты, 5% — В-лимфоциты и 10% — ДК. Число клеток в эфферентной лимфе возрастало и составляло $2-5 \times 10^7$ кл./ч, из них Т-лимфоциты составляли 75%, а В-лимфоциты — 25%. При стимуляции ЛУ липополисахаридом количество лимфоцитов в лимфе увеличивалось в 10 раз [5, 85].

ДК — это важнейшая группа клеток лимфы, они представляют собой гетерогенную популяцию клеток врожденного иммунитета, состоящую из клеток Лангерганса, видоизмененных моноцитов и плазматоцитидных ДК. ДК участвуют как в поддержании толерантности к комменсальной микробиоте и компонентам пищи, так и в генерации защитных иммунных ответов против патогенов. ДК в значительных количествах присутствуют в тканях, в которых осуществляется контакт с большим количеством антигенов (кожа и слизистые оболочки). Все ДК способны захватывать, обрабатывать и представлять антигены наивным Т-лимфоцитам. После активации на периферии ДК мобилизуются и по ЛС поступают в дренирующие ЛУ. Внутри ЛУ ДК, несущие антигены, приобретенные на периферии, занимают стратегическое положение в стромальной сети ЛУ для сканирования наивными Т-клетками [13, 61]. ДК не только представляют антигены, но и

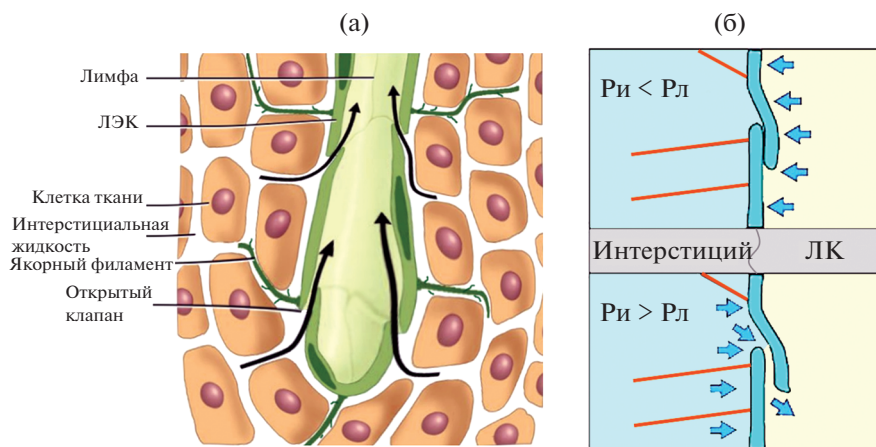


Рис. 2. Лимфатический капилляр. Образован одним слоем ЛЭК, черепицеобразно перекрывающих друг друга. Определенные фрагменты мембран соседних ЛЭК не прикреплены друг к другу и под действием градиента гидростатического давления отклоняются в просвет ЛК (первичный лимфатический клапан) и пропускают интерстициальную жидкость в ЛК (б, внизу). При повышении давления в ЛК клапан закрывается и не пропускает лимфу обратно (б, вверху). ЛЭК прикреплены к экстраклеточному матриксу якорными филаментами, что не позволяет ЛК спадаться при значительном повышении интерстициального давления (например, при отеке).

передают важные сигналы компонентам стромы, которые необходимы для инициирования ремоделирования ЛУ в начале иммунного ответа, что приводит к значительному увеличению размеров ЛУ [6]. ДК не выходят из ЛУ с эфферентной лимфой, они накапливаются и погибают в паренхиме ЛУ [49].

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ КАПИЛЛЯРЫ

Начинается лимфатическая сосудистая сеть с дистально расположенных многочисленных ЛК, имеющих большую площадь и служащих местом образования лимфы. В большинстве органов и тканей ЛК имеют общие черты: они представляют собой сосуды диаметром 10–200 мкм с закрытыми с одной стороны концами. ЛК обычно не имеют базальной мембраны и состоят из одного слоя черепицеобразно расположенных ЛЭК, имеющих форму “дубовых листьев” (рис. 2). ЛЭК в ЛК перекрывают друг друга, перекрывающиеся части клеток соединены только в отдельных местах специализированными структурами, называемыми “кнопками”. Между кнопками имеются неприкрепленные участки мембраны ЛЭК, важность которых заключается в том, что они способствуют одностороннему движению жидкости и клеток, т.е. являются первичными лимфатическими клапанами, через которые жидкость по градиенту давления поступает из интерстициального пространства в просвет ЛК [12]. Через эти же структуры осуществляется трансмиграция иммунных клеток из интерстиция в просвет ЛК [55, 59]. Аблюминальная сторона ЛЭК фиксирована к экстраклеточному матриксу закрепляющими нитями (якорными филаментами) [44]. Якорные

филаменты не позволяют ЛК спадаться и таким образом обеспечивают свободный поток жидкости через первичные клапаны, а при повышенном интерстициальном давлении (отек ткани) они растягивают ЛК и увеличивают просвет первичных клапанов [44, 123]. Когда гидростатическое давление жидкости внутри ЛК превышает давление межклеточной жидкости, фрагменты мембран ЛЭК в области первичных клапанов плотно прижимаются друг к другу, герметизируя первичные клапаны и лимфа не может выйти обратно в интерстиций [40, 41].

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ ПОСТКАПИЛЛЯРЫ

Ряд авторов выделяет в лимфатической сосудистой сети группу сосудов, следующих за ЛК. Их называют лимфатическими посткапиллярами или преколлекторами [112]. Лимфатические посткапилляры так же, как и ЛК, имеют стенку, состоящую из одного слоя эндотелиальных клеток, но при этом они имеют вторичные лимфатические клапаны для предотвращения обратного оттока лимфы в ЛК. ЛЭК посткапилляров имеют более ромбическую форму, подобную эндотелиальным клеткам классических ЛС [132]. Поскольку в стенке лимфатических посткапилляров нет ГМК, движение лимфы по посткапиллярам сильно зависит от давлений в ЛК и первом лимфангионе [12].

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ СОСУДЫ

Лимфатические посткапилляры переходят в ЛС, стенка которых, в отличие от посткапилляров, более толстая, имеет явно выраженный со-

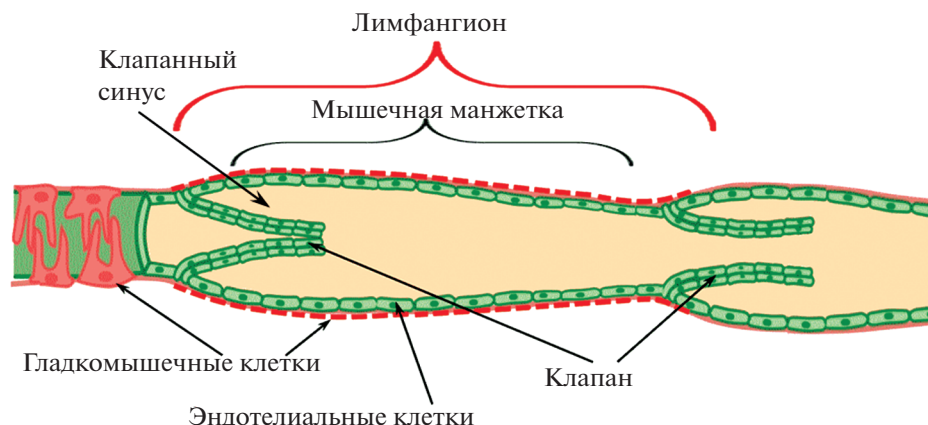


Рис. 3. Схематическое строение лимфатического сосуда. Показаны основные элементы стенки лимфатического сосуда (в т.ч. и его структурно-функциональная единица – лимфангион с мышечной манжеткой и клапанами).

единительнотканый каркас и гладкомышечные клетки (ГМК). В мелких ЛС небольшое количество ГМК, которые расположены неупорядоченно. По мере увеличения просвета ЛС ГМК становится больше. Стенка ЛС состоит из трех оболочек: внутренней (интима), средней (медиа) и внешней (адвентиция) [30]. Интима представляет собой слой плотно уложенных эндотелиальных клеток, поддерживаемых субэндотелиальной соединительной тканью шириной до 5 мкм, переходящей в среднюю оболочку. Коллагеновые волокна базальной мембраны расположены продольно и переходят в субэндотелиальную пластинку и медию. Продольное расположение коллагеновых волокон позволяет ЛС значительно увеличивать свой диаметр даже при небольшом повышении давления в его просвете.

Медиа – это слой ГМК толщиной 25–70 мкм. Клетки сильно различаются по диаметру (от 1 до 10 мкм), и длине (от 40 до 200 мкм). ГМК плотно контактируют друг с другом, образуя нексусы (участки слияния мембран, через которые потенциалы действия распространяются с клетки на клетку). В клетках много митохондрий, разбросанных по всей цитоплазме. Коллагеновые волокна в медию также расположены преимущественно продольно. В мелких ЛС нет деления ГМК на продольные и циркулярные пучки. В более крупных брыжеечных ЛС быка четко выражены три слоя ГМК: наружный и внутренний – преимущественно с продольной ориентацией ГМК и средний – с круговым расположением пучков ГМК [75, 96].

Главный компонент адвентиции – коллагеновые волокна, по большей части они расположены продольно, но некоторые идут наклонно и по окружности. Имеются также эластические волокна, ориентированные в разных направлениях. Соединительнотканые волокна адвентиции пе-

реходят, с одной стороны – в среднюю оболочку, с другой – в окружающую соединительную ткань. В стенке ЛС проходят многочисленные немиелинизированные нервные волокна, диаметр которых варьирует от 30 нм до 1 мкм.

Важными производными стенки ЛС являются вторичные клапаны, которые разделяют сосуд на отдельные структурно-функциональные единицы – лимфангионы (рис. 3) [23]. Клапаны чаще всего бывают двустворчатые, створки клапанов довольно толстые и способны выдержать давление в десятки см H_2O . Соединительнотканые волокна стенки ЛС переходят в створки клапанов, формируя выраженное основание створки, обладающее довольно высокой жесткостью, что исключает развитие клапанной недостаточности даже при высоких градиентах давления [76, 77]. Положение створок клапанов определяется градиентом давления и потоком жидкости по ЛС. Если давление на входе лимфангиона выше, то створки клапана открываются для обеспечения прямого потока, если давление на выходе выше, чем на входе, клапан закрывается, чтобы предотвратить обратный поток лимфы. Клапаны выполняют ряд важных функций: сводят к минимуму обратный отток лимфы, помогают уменьшить гравитационное влияние на давление в ЛС, разрывая гидростатический столб лимфы на множество маленьких отсеков (при отсутствии клапанов в ЛС стопы человека было бы очень высокое гидростатическое давление (более 120 см H_2O), и позволяют последовательно наращивать (лимфангион за лимфангионом) давление лимфы с целью преодоления любых возможных противоположных градиентов давления [77].

По мере слияния ЛС увеличиваются в диаметре и в дальнейшем впадают в региональные ЛУ. В узел обычно впадает несколько (до 12) прено-

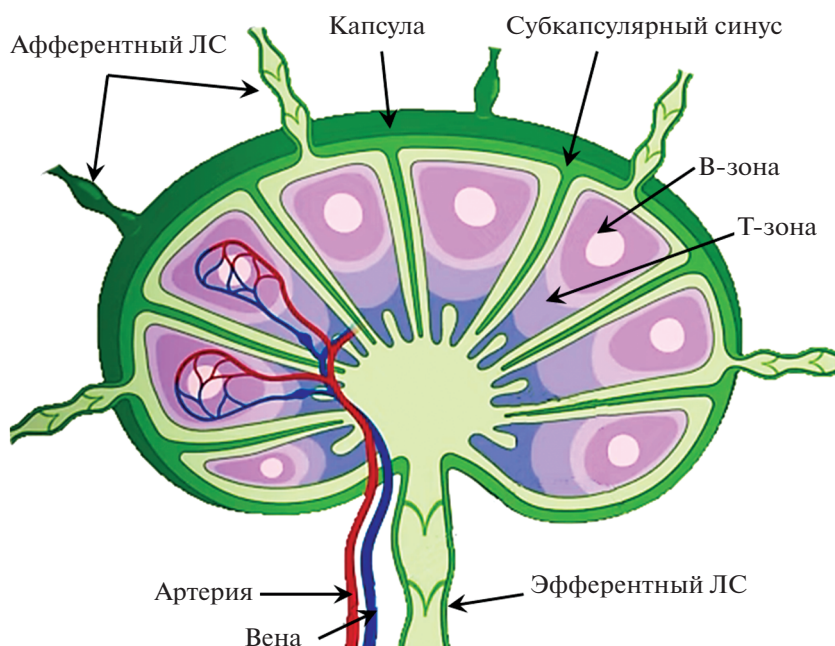


Рис. 4. Лимфатический узел (пояснения в тексте).

дальных ЛС. Из узла выходят один–два крупных постнодальных ЛС, которые впадают в крупные лимфатические коллекторы или в следующие ЛУ. Лимфатические стволы и протоки имеют такую же структуру, как и пренодальные ЛС. Их стенка более толстая, в медию хорошо выражены три слоя ГМК, в среднем слое ГМК ориентированы циркулярно, а во внутреннем и наружном – продольно или по пологой спирали [61]. Лимфа от большей части тела по лимфатическим стволам поступает в грудной проток, лимфа из правой половины грудной клетки, правой руки, правой стороны головы и шеи – в правый лимфатический проток. Оба протока впадают в подключичные вены [2]. Таким образом, лимфа, образовавшаяся из интерстициальной жидкости (которая представляет собой фильтрат плазмы крови), возвращается в систему кровообращения (рис. 1).

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

ЛУ, будучи элементами лимфатической сосудистой системы и принимая участие в транспорте лимфы, одновременно являются важнейшими органами иммунной системы, ключевой функцией которых является формирование особого комплекса клеток, способного стимулировать взаимодействие между ДК и В- и Т-лимфоцитами и управлять гуморальными и клеточными иммунными ответами. ЛУ представляет собой своеобразный перекресток, созданный эволюцией для встречи ДК и антигенов, доставляемых лимфой, с лимфоцитами, рекрутированными в ЛУ из крови

[97]. У человека насчитывается от 450 до 600 ЛУ, стратегически расположенных в определенных местах по всему телу [1, 2]. ЛУ представляют собой сложно организованные инкапсулированные органы, состоящие из стромы и паренхимы. Снаружи ЛУ покрыт капсулой, основу которой составляет соединительнотканый каркас с пучками ГМК, ориентированными в разных направлениях. Ультраструктура ГМК капсулы ЛУ принципиально не отличается от ультраструктуры миоцитов в ЛС: вытянутая клетка с центрально расположенным ядром, многочисленными митохондриями (подтверждающие способность клеток к высокой активности) располагаются в цитоплазме вблизи полюсов ядра. Между соседними клетками часто выявляются плотные контакты (нексусы), позволяющие быстро передавать возбуждение с клетки на клетку, что создает условия для функционирования ГМК капсулы ЛУ как единого целого [97].

От капсулы внутрь ЛУ отходят трабекулы, к которым прикреплены стромальные клетки, формирующие трехмерную сеть, создающую каркас для размещения фолликулов и организации транспорта лимфы внутри ЛУ и путей миграции лимфоцитов. В строме принято выделять субкапсулярный синус (СС), синусы в глубокой коре, трабекулярные и медуллярные синусы (рис. 4). Губчатый каркас паренхимы узла состоит из коллагеновых и эластических волокон, к которым прикреплены ретикулярные клетки. Анатомически и функционально ЛУ включает 3 различные области (кору, паракортикальную зону и мозговое вещество), каждая из которых выполняет

определенные функции в процессе инициации и развития иммунного ответа.

Синусы ЛУ заполнены эндотелиальными клетками (ЛЭК), образующими сложную трехмерную сеть. К ЛЭК на дне СС прикреплены многочисленные макрофаги (CD169+), которые настолько важны для развития иммунных реакций, что получили специальное название – макрофаги субкапсулярного синуса. С помощью технологий интравитальной визуализации и секвенирования установлено, что СС содержит разнообразные клетки врожденной и адаптивной памяти [83]. Макрофаги СС, ЛЭК и ретикулярные клетки создают на “дне” СС клеточно-молекулярный слой, который действует как барьер для проникновения патогена. Здесь же расположены врожденные эффекторные клетки и клетки памяти. Макрофаги СС предотвращают системное распространение патогена с лимфой, иницируя воспалительный иммунный ответ в субкапсулярном регионе ЛУ для привлечения и активации клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Макрофаги СС CD169+ имеют множество выступов и отростков и стратегически расположены так, что их “голова” выступают в СС с целью контакта с антигеном в лимфе. Другие отростки макрофага проникают в фолликулы с В-лимфоцитами. Такая особенность позволяет им эффективно захватывать и переносить антиген через “дно” СС. Макрофаги СС представляют антигены наивным В-лимфоцитам, CD8⁺-Т-лимфоцитам и естественным Т-клеткам-киллерам для развития первичного ответа [19]. Макрофаги СС также продуцируют несколько цитокинов, в т.ч. различные виды интерферонов [68, 94].

Рядом с синусами проходят венулы с высоким эндотелием, через которые циркулирующие в крови лимфоциты попадают в паренхиму ЛУ. Высокий эндотелий венул экспрессирует большое количество аквапоринов-1, участвующих в абсорбции воды из лимфы в кровь. Поступающая в узел лимфа протекает по синусам ЛУ, а также может проникать в кору ЛУ через щели между эндотелиальными клетками на дне СС и в дальнейшем через фолликулы, контактируя с большим количеством лимфоцитов [68]. ЛЭК синусов ЛУ способны управлять органогенезом ЛУ. При развитии адаптивных иммунных реакций под влиянием ряда сигнальных молекул, продуцируемых ЛЭК ЛУ, происходит быстрое и обширное увеличение ЛУ. Объем и количество клеток в воспаленных ЛУ могут возрасти в 20 раз. При этом сохраняется сложная внутренняя структура органов, что свидетельствует о существовании механизмов, способных сбалансировать целостность ЛУ со структурной гибкостью [68].

МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА ЛИМФЫ ПО ЛИМФАТИЧЕСКИМ СОСУДАМ И УЗЛАМ

Механизмы транспорта лимфы по ЛС принципиально отличаются от такового в сердечно-сосудистой системе. В лимфатической системе нет централизованного насоса, и продвижение лимфы от мест образования до места впадения лимфатических протоков в крупные вены шеи осуществляется сегментами ЛС – лимфангионами. Благодаря наличию клапанов ЛС разделены на множество отсеков и, как уже было описано выше, все ЛС представляют собой цепочки лимфангионов – структурно-функциональных единиц ЛС (рис. 1 и 3) [23, 133]. Подобное строение ЛС приводит к тому, что у стоящего человека в физиологических условиях в ЛС столб жидкости и, соответственно, создаваемое им давление, разделены клапанами на множество частей. Каждый из многих тысяч лимфангионов выполняет работу по перекачиванию лимфы только в следующий лимфангион. Экспериментальные данные *in vitro* показали, что для эффективного перемещения лимфы из одного лимфангиона в другой достаточно градиента давления в 0.5–1.5 см H₂O [77, 96, 133]. Позднее примерно такие же результаты были получены *in vivo* при исследовании лимфотока у крыс с помощью неинвазивной визуализации в ближнем инфракрасном диапазоне [108].

В зависимости от ткани, лимфангионы могут использовать для транспорта лимфы как внешние силы, так и внутреннюю. В органах, подвергающихся периодической компрессии (органы брюшной и грудной полостей, скелетные мышцы) поток лимфы по ЛС может обеспечиваться внешними силами. Периодическое повышение интерстициального давления сопровождается сдавлением лимфангиона, гидростатическое давление в нем повышается, что приводит к закрытию дистального клапана и открытию проксимального. В результате часть лимфы перемещается в следующий по ходу ЛС лимфангион. Этот механизм транспорта лимфы достаточно эффективен и обеспечивает значительный лимфоток, но имеет один серьезный недостаток – отсутствуют механизмы регуляции лимфотока, что при повышенном лимфообразовании на пике активности органа может приводить к замедлению оттока лимфы и накоплению интерстициальной жидкости в тканях.

Второй (важнейший) механизм лимфотока реализуется за счет внутренних сил – быстрых фазных сокращений лимфатических гладких мышц – собственный лимфатический насос [71]. Сужение лимфангиона, создаваемое синхронным сокращением ГМК, повышает внутрилимфатическое давление, что приводит к закрыванию дистального и открыванию проксимального клапанов лим-

фангиона и обеспечивает пульсирующее перемещение значительного объема лимфы (до 70% от конечнодиастолического объема лимфангиона) в проксимальный лимфангион. Таким образом реализуется основная функция ЛС – эффективно удалять из интерстициального пространства избыточное количество межклеточной жидкости, экстравазированные белков и липиды с целью поддержания гомеостаза ткани [71].

ГМК ЛС отличаются как от ГМК висцеральных органов, так и от ГМК артерий и вен. Они представляют собой уникальный фенотип, который является промежуточным между фенотипами сосудистых ГМК и сердечной мышцы. Скорость укорочения лимфатических ГМК находится в промежутке между скоростями укорочения сосудистых ГМК и кардиомиоцитов. Подобно сердечной мышце, ГМК ЛС экспрессируют сердечные изоформы актина и тропонина С, а также α -тропомиозин, характерный для поперечно-полосатых мышц [129]. Сократительные филаменты лимфатических ГМК высоко организованы, хотя и не имеют отчетливой поперечной исчерченности, характерной для кардиомиоцитов. Все вышесказанные особенности ГМК ЛС имеют решающее значение для обеспечения относительно высокой скорости укорочения, что позволяет всем ГМК лимфангиона синхронно сокращаться, обеспечивая эффективное прокачивание лимфы и высокую фракцию выброса. При этом лимфатические ГМК демонстрируют также определенную схожесть с сосудистыми ГМК. В частности, реакция на растяжение ЛС сходна с реакциями артерий и вен. Общим является также механизм эндотелийзависимой релаксации [127]. Кроме того, ЛС, так же, как и кровеносные, способны изменять и поддерживать тонус. Механизмы, контролирующие тонус ЛС, имеют сходство с гладкой мускулатурой кровеносных сосудов, такие как активация киназы легкой цепи миозина путем повышения уровня цитоплазматического $[Ca^{2+}]$ в интервалах между фазными сокращениями.

Ритмические сокращения сегментов ЛС вызываются потенциалами действия (ПД), имеющими сложную конфигурацию и не менее сложную ионную природу [70]. Величина мембранного потенциала (МП) ГМК ЛС была измерена лишь в нескольких работах, полученные данные сильно отличаются (от -65 до -40 мВ) [125]. Практически во всех исследованных ЛС МП не был стабильным, в фазу расслабления наблюдалось медленное уменьшение МП (медленная диастолическая деполяризация (МДД) [14, 75]. При низком трансмуральном давлении, приближающемся к нулю, мембрана ГМК не растянута, МП ГМК максимален и держится постоянным. Небольшое увеличение давления в просвете лимфангиона (которое растягивает мембрану ГМК) приводит к появлению медленного деполяризующего тока.

В условиях, максимально приближенным к физиологическим, так же, как в клетках синоатриального сердца, МП ГМК ЛС медленно уменьшается). МДД практически не зависит от активности нервных волокон и наличия эндотелия в стенке ЛС, т.е. этот процесс имеет миогенное происхождение [75, 128]. МДД уменьшает МП до критического уровня, в результате генерируется ПД сложной формы, напоминающий ПД кардиомиоцитов с хорошо выраженными фазами МДД, быстрой деполяризации, плато и быстрой реполяризации (рис. 5б) [70]. Механизм МДД недостаточно изучен. Полагают, что одной из причин является медленное высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ с последующей активацией Ca^{2+} -каналов мембраны ГМК и генерацией ПД [125]. Также имеются данные, свидетельствующие об участии в МДД Ca^{2+} -активируемого Cl^- -тока [14]. Однако изменение скорости МДД при растяжении сегментов ЛС позволяет предположить наличие в мембране ГМК ЛС механочувствительных ионных каналов, активируемых растяжением. Доказательствами участия механочувствительных ионных каналов в формировании МДД является также факт прекращения спонтанной активности и стабилизация МП на максимальном уровне при снижении трансмурального давления до величин, близких к 0 (рис. 5а), а также возрастание скорости МДД при увеличении растяжения стенки ЛС (рис. 5б и 5в) [76].

Важнейшей составляющей ПД ГМК ЛС является фаза плато, представляющая собой наиболее вариабельную часть ПД. При низком трансмуральном давлении плато имеет небольшую продолжительность, соответственно, фазное сокращение имеет низкую амплитуду и небольшую продолжительность. При повышении давления и увеличении растяжения ГМК длительность фазы плато ПД возрастает, при этом увеличиваются амплитуда и продолжительность фазного сокращения (рис. 5б и 5в). Более того, при значительном трансмуральном давлении на плато генерируются дополнительные пиковые потенциалы, появление которых также приводит к увеличению амплитуды и продолжительности фазных сокращений. В экспериментах с применением блокаторов Ca^{2+} - и K^+ -каналов было доказано, что фаза плато создается выходящим K^+ -током, при этом также имеет место входящий Ca^{2+} -ток. Установлено также, что пиковые потенциалы имеют Ca^{2+} -природу [70].

Вопрос о специализированных ГМК, выполняющих в лимфангионе функцию пейсмекеров, до конца не изучен. Результаты специально проведенной серии экспериментов на брыжеечных ЛС быка показали, что функцию пейсмекеров потенциально способны выполнять все ГМК

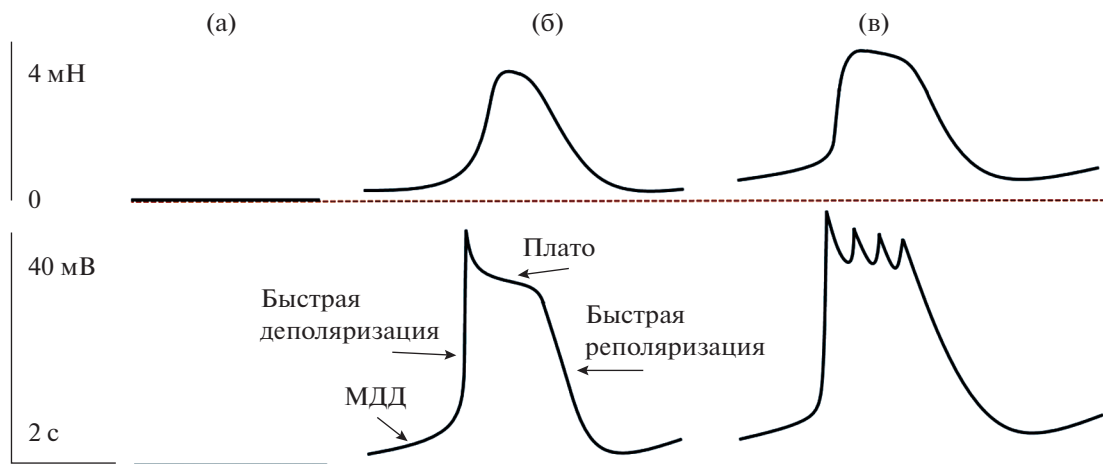


Рис. 5. Потенциалы действия (нижние кривые и фазные сокращения (верхние кривые)) ГМК брыжеечного ЛС быка. Синяя пунктирная линия – максимальный уровень мембранного потенциала при отсутствии растяжения препарата, коричневая пунктирная линия – уровень тонуса препарата при отсутствии растяжения. (а) – МП ГМК и тонус при отсутствии растяжения, (б) – ПД и фазное сокращение при растяжении, соответствующем трансмуральному давлению 4 см H_2O , (в) – ПД и фазное сокращение при растяжении, соответствующем трансмуральному давлению 10 см H_2O .

лимфангиона. В стандартных условиях при исследовании целого лимфангиона была зарегистрирована максимальная частота фазных сокращений. При удалении клапанного участка в аналогичных экспериментальных условиях оставшаяся часть лимфангиона спонтанно сокращалась с меньшей частотой. При исследовании проксимальной части лимфангиона спонтанные сокращения имели наименьшую частоту. Подобный градиент автоматии (максимальная частота спонтанных сокращений в дистальной части лимфангиона и минимальная – в проксимальной) обусловлен различным строением стенки лимфангиона. В области клапанного синуса стенка тонкая, в ее составе больше эластина и меньше коллагена. Как следствие, эта часть лимфангиона при заполнении лимфой растягивается сильнее остальных. Растяжение ГМК активирует механочувствительные ионные каналы в мембране ГМК, что ведет к деполяризации и генерации ПД. Возникнув в этой области, ПД быстро распространяется по мио-миоцитарным контактам по всей мышечной массе лимфангиона и вызывает синхронное сокращение ГМК. ГМК других частей лимфангиона потенциально способны генерировать ПД, однако в естественных условиях они генерируют ПД с ритмом, навязанным ГМК клапанного синуса. Удаление клапанного синуса приводит к растормаживанию клеток, расположенных проксимальнее, и они начинают генерировать ПД в своем, более медленном ритме [76].

Лимфа, транспортируемая афферентными ЛС, поступает в ЛУ. В некоторых органах лимфа по пути следования к месту впадения грудного лимфатического протока в крупные вены шеи

проходит через несколько ЛУ. Сложная организация ЛУ (синусы узлов имеют значительную протяженность и узкие просветы (20–60 мкм), они пронизаны многочисленными, проходящими в разных направлениях отростками эндотелиальных клеток), является причиной их высокого гидродинамического сопротивления. В работах лаборатории Ю.И. Бородина было показано, что кратковременное повышение давления в афферентном ЛС (близкое по величине и продолжительности к естественному увеличению давления при сокращении ЛС) в непосредственной близости от ЛУ не приводит к увеличению лимфотока в эфферентном ЛС [1]. Из этих данных был сделан вывод о том, что перемещение лимфы по синусам ЛУ от места впадения в ЛУ афферентных ЛС до эфферентного ЛС осуществляется за счет каких-то дополнительных сил. В нескольких работах были описаны вызванные и спонтанные сокращения ЛУ [53, 121], а в последующем они были изучены более детально [78, 79]. Было установлено, что капсула ЛУ обладает высокой растяжимостью, что значительно облегчает приток лимфы в ЛУ по афферентным ЛС. Расчеты показали, что последние лимфангионы афферентных ЛС, развивающиеся в процессе фазных сокращений достаточно высокоамплитудные колебания трансмурального давления, способны эффективно закачивать лимфу в ЛУ [83]. Дальнейшее медленное перемещение лимфы по синусам ЛУ осуществляется за счет фазных сокращений ГМК капсулы ЛУ. Фазные сокращения капсулы ЛУ приводят к волнообразному повышению трансмурального давления в ЛУ (до 5–7 см H_2O). Волны повышенного давления в ЛУ имеют большую продолжи-

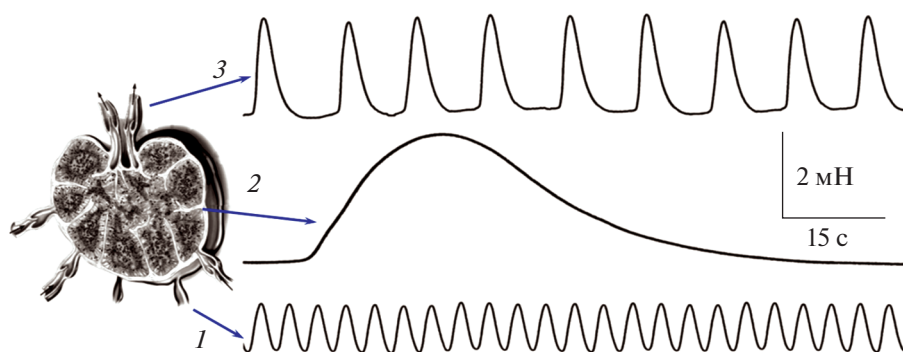


Рис. 6. Фазные сокращения гладких мышц: 1 – афферентного лимфатического сосуда, 2 – капсулы лимфатического узла, 3 – эфферентного лимфатического сосуда. Исходное натяжение препаратов соответствовало трансмуральному давлению 4 см H_2O .

тельность (до 70 с), что, несмотря на относительно невысокие подъемы внутриузловое давления, обеспечивает эффективное перемещение лимфы по синусам ЛУ от афферентных ЛС к воротам ЛУ (рис. 6) [83].

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОЙ ТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ И УЗЛОВ

Количество лимфы, оттекающей от органов и тканей, определяется интенсивностью метаболизма и может существенно изменяться. Так, в физиологических условиях при возрастании скорости метаболизма в тканях увеличивается кровоток, соответственно повышается количество профильтрованной в интерстициальное пространство плазмы и увеличивается количество образующейся лимфы. При воспалении проницаемость кровеносных сосудов МЦР значительно повышается, что приводит к увеличению количества профильтрованной плазмы и, соответственно, к значительному увеличению объема лимфы. Чтобы поддерживать жидкостный гомеостаз ткани и обеспечивать отток необходимого количества лимфы, ЛС должны одновременно выполнять по меньшей мере две функции: функцию коллекторов и функцию активных насосов. Данные, полученные в разных лабораториях, показывают, что ЛС способны контролировать как тонус (медленные, длительные сокращения), которые изменяют сопротивление потоку, так и быстрые фазные сокращения, способствующие продвижению лимфы в центрипетальном направлении. В процессе эволюции сформировалось несколько регуляторных механизмов, позволяющих поддерживать оптимальную гидратацию тканей посредством изменения лимфооттока от них.

Основным механизмом регуляции лимфотока является *миогенный (ауторегуляция)*. При исследовании

насосной функции ЛС было показано, что по мере заполнения сосудов жидкостью увеличивается их диаметр и возрастает амплитуда сокращений, приводя к возрастанию систолического объема лимфангиона [76, 128]. Одновременно возрастает и частота фазных сокращений. В результате существенно увеличивается минутный объем лимфангиона, являющийся показателем его эффективности как микронасоса. При исследовании брыжеечных ЛС быка диаметром 1.5 мм было показано, что фазная сократительная активность начинает проявляться при трансмуральном давлении 0.6 см H_2O , при этом частота сокращений низкая и минутный объем лимфангиона минимален. По мере повышения давления минутный объем лимфангиона возрастает как за счет увеличения систолического объема, так и частоты фазных сокращений, максимальная производительность лимфангиона наблюдается при трансмуральном давлении 8–10 см H_2O (что в 5–6 раз превышает давление в физиологических условиях – резерв лимфооттока). Дальнейшее повышение давления сопровождается снижением минутного объема лимфангиона в основном за счет уменьшения систолического объема, частота фазных сокращений при этом остается высокой [76, 77]. Подобные изменения параметров фазных сокращений ГМК лимфангиона наблюдаются также в деэндотелизированных ЛС (исключалась эндотелийзависимая регуляция) и на фоне применения тетродотоксина (блокировалось проведение возбуждения по нервным волокнам), что свидетельствует о миогенном характере регуляции, т.е. ПД ЛС не только запускают фазные сокращения ГМК, но и управляют их параметрами – амплитудой и длительностью (рис. 3) [83]. По мере увеличения растяжения стенки лимфангиона (и входящих в ее состав ГМК) возрастает длительность фазы плато ПД. Поскольку фаза плато ПД обусловлена входом в ГМК Ca^{2+} , длительное плато способствует повышению концен-

трации цитозольного Ca^{2+} и дополнительной активации сократительного аппарата ГМК, что приводит к увеличению амплитуды и длительности фазных сокращений, возрастанию систолического давления и систолического объема лимфангиона. С учетом повышения частоты фазных сокращений под действием растяжения значительно возрастает минутный объем лимфангиона [71, 76].

Не менее важной представляется и *эндотелий-зависимая регуляция сокращений ЛС*. Параметры фазных сокращений и тонус гладких мышц ЛС изменяются под действием веществ, продуцируемых ЛЭК при действии механических стимулов (растяжение, увеличение линейной скорости лимфотока), а также химических факторов, образующихся в ткани или приносимых в ткань с кровью (агонисты α -адренергических рецепторов, простаноиды, натрийуретический фактор, брадикинин, гистамин, вещество Р и др.) [39, 62, 81]. Эндотелиальные клетки ЛС продуцируют разнообразные химические вещества, в т.ч. и важнейший регуляторный фактор – оксид азота (NO). Его роль в регуляции частоты и амплитуды фазных сокращений ЛС быка показана во многих работах [39, 78]. Ингибирование эндотелиальной NO-синтазы сопровождается повышением тонуса и гидродинамического сопротивления ЛС, а также увеличением частоты фазных сокращений. Роль NO в регуляции сократительной функции ЛС показана также при исследовании брыжеечных ЛС морской свинки [63]. Было установлено, что введенный в омывающий раствор ацетилхолин приводит к выделению эндотелиоцитами NO, который замедляет МДД мембраны ГМК и вызывает урежение ПД и ритма сокращений. Такие же данные были получены и в других исследованиях [16]. Механизм действия NO на ГМК ЛС идентичен таковому в артериях: NO стимулирует растворимую гуанилатциклазу в ГМК, что приводит к образованию цГМФ, открыванию АТФ-чувствительных K^+ -каналов, гиперполяризации мембраны ГМК и их расслаблению.

Вторая группа веществ, продуцируемых эндотелиальными клетками при химической стимуляции и при воспалении – простаноиды. В ряде случаев это простагландины, обладающие констрикторным эффектом на ГМК, но чаще – вазодилатирующие [62]. В последние годы показано, что при некоторых воздействиях эндотелиоциты ЛС продуцируют вещества, обладающие способностью гиперполяризовать ГМК ЛС, что приводит к их расслаблению [74]. Имеются данные, что одним из таких веществ может быть сероводород (H_2S) [73].

Другие виды регуляции сократительной функции ЛС. Сократительная функция ГМК ЛС, лежащая в основе их транспортной функции, подвержена

многоконтурной регуляции. Помимо описанных выше миогенной и эндотелийзависимой регуляции, на ЛС также оказывают выраженное влияние биологические субстанции, образующиеся в физиологических условиях в окружающих ЛС тканях (в особенности – в тучных клетках: гистамин, гепарин, серотонин) [81], а также, синтезируемые различными клетками при воспалении (интерфероны, интерлейкины и др. цитокины) [124]. Модулирующий эффект на сократительную функцию ЛС оказывают и некоторые гормоны, доставляемые кровью из других тканей, в частности – глюкокортикоиды [82].

Определенное влияние на лимфоток оказывает и нервная система. В стенке ЛС ноги человека обнаружены многочисленные нервные волокна, большая часть которых является катехоламинергическими, а в некоторых нервных окончаниях был идентифицирован нейропептид Y [31]. На мембране ГМК ЛС мыши и человека были обнаружены α_1 - и α_2 -адренорецепторы, избирательная стимуляция которых вызывала разнонаправленные эффекты [10, 80, 119]. В стенке ЛС человека и морской свинки были обнаружены также холинергические волокна [10, 31]. Было установлено, что дилатация ЛС при действии АХ зависит от эндотелия и опосредовано продукцией эндотелиальными клетками NO [26]. Анализ данных исследований по иннервации ЛС и эффектов при стимуляции нервных волокон и окончаний свидетельствует, что функциональный вклад всех вышеуказанных видов иннервации в регуляцию лимфотока, по-видимому, относительно невелик по сравнению с внутренними миогенным и эндотелийзависимым механизмами, контролирующими лимфоток [26, 83].

Как уже указывалось выше, ЛУ с их редкими, но длительными и высокоамплитудными сокращениями капсулы, обеспечивают продвижение лимфы по многочисленным синусам ЛУ в сторону ворот. Было установлено, что активный транспорт лимфы по ЛУ модулируется несколькими механизмами. Основным видом регуляции в ЛУ так же, как и в ЛС, является *миогенная регуляция (ауторегуляция)*, реализуемая за счет высокой механочувствительности ГМК капсулы ЛУ: чем больше растяжение ГМК (до определенных пределов), тем большая сила развивается ими в процессе сокращения [79]. При этом также возрастает и продолжительность фазных сокращений. Подобный механизм ауторегуляции позволяет изменять параметры активной транспортной функции ЛУ в соответствии с объемом лимфы, поступающей по афферентным ЛС [83]. Частота, амплитуда и длительность фазных сокращений ГМК капсулы ЛУ модулируется также химическими веществами, продуцируемыми многочисленными эндотелиальными клетками субкапсулярного синуса ЛУ (NO, простагландины, эндотелиальный гиперпо-

ляризирующий фактор) [72, 83]. Установлено также, что важным модулятором сократительной функции ГМК капсулы ЛУ является H_2S , образующийся в эндотелиоцитах и ГМК как в физиологических условиях [72], так и при воспалении [3]. Важную роль в модуляции сократительной функции ГМК капсулы ЛУ играют также местные факторы. Продуцируемые клетками окружающих тканей (и в частности многочисленными тучными клетками, окружающими ЛУ) физиологически активные вещества (гепарин, гистамин, брадикинин) изменяют параметры сократительной функции ГМК капсулы ЛУ [81]. При воспалении в модуляции активной транспортной функции ЛУ принимают различные цитокины, как приносимые с поступающей лимфой, так и образующиеся непосредственно в тканях ЛУ [82].

В ЛУ найдены нервные волокна, которые, по мнению ряда исследователей, являются норадренергическими. Некоторые волокна демонстрируют тесную связь с фолликулами В-клеток и группами дендритных клеток, что доказывает тесную связь вегетативной нервной системы с иммунной системой [52]. Нервные волокна, входящие в капсулу ЛУ, модулируют сократительную функцию ГМК капсулы. Химическая природа медиаторов, выделяемых в нервных окончаниях, до настоящего времени недостаточно изучена. Доказано наличие на мембране ГМК капсулы ЛУ α -адренорецепторов [53, 80]. Имеющиеся данные позволяют предположить, что нервные волокна в капсуле ЛУ выполняют преимущественно трофическую функцию, оказывая при этом слабое и кратковременное влияние на сократительную функцию ГМК капсулы.

ФУНКЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СОСУДИСТОЙ СЕТИ ПРИ НЕКОТОРЫХ ВИДАХ ПАТОЛОГИИ

Традиционно многие годы превалировало мнение, что ЛС являются пассивными коллекторами для транспорта жидкости и иммунных клеток, абсорбции продуктов переваривания жиров в желудочно-кишечном тракте и служат каналами для метастазирования опухолей [64, 98]. В последние годы эти традиционные представления о ЛС были существенно дополнены. Было установлено, что нарушения функций лимфатической сосудистой системы наблюдаются при многих заболеваниях. Ниже в сжатом виде представлена информация о традиционных видах патологии ЛС и о новых, недавно выявленных нарушениях функции ЛС при некоторых широко распространенных заболеваниях человека.

ТРАДИЦИОННЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ С УЧАСТИЕМ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ И УЗЛОВ

Лимфедема

Лимфедема представляет собой хронический прогрессирующий отек ткани, возникающий в результате нарушения оттока лимфы и задержки жидкости в интерстициальном пространстве. В мире зарегистрировано более 200 млн пациентов с лимфедемой. В зависимости от этиологии выделяют первичную и вторичную лимфедему.

Первичная лимфедема

Первичная лимфедема встречается относительно редко, ее распространенность составляет 1 случай на 100000 человек, обычно развивается в детстве, но также может проявиться в любом возрасте [45]. Первичная лимфедема имеет генетическое происхождение, хотя некоторые авторы более осторожны и предлагают говорить о генетической предрасположенности к развитию лимфедемы. Одна разновидность первичной лимфедемы проявляется в виде аномально увеличенных ЛС, активная транспортная функция которых существенно нарушена (болезнь Мейнджа), вторая — характеризуется гипоплазией ЛС (болезнь Милроя). В обоих случаях транспорт лимфы нарушен, наблюдается лимфостаз, приводящий к отеку тканей и последующему фиброзу с накоплением подкожного жира. Сдавление кровеносных сосудов приводит к гипоперфузии и гипоксии тканей, что провоцирует развитие хронического воспаления и дальнейший реактивный фиброз тканей. В далеко зашедшей стадии этих заболеваний органы и конечности существенно деформируются, нарушается заживление ран и возрастает восприимчивость к инфекционным повреждениям тканей [45, 47]. К настоящему времени выявлено более двух десятков генов, дефекты которых лежат в основе развития первичной лимфедемы.

Вторичная лимфедема

Вторичная лимфедема встречается в 100 раз чаще первичной и возникает в результате повреждения лимфатической сосудистой сети вследствие различных патологических процессов (рецидивирующая инфекция, травма, хирургическое вмешательство, последствия злокачественных новообразований) [47]. В развитых странах среди пациентов со вторичной лимфедемой преобладают пациенты со злокачественными опухолями и пациенты, которым было проведено хирургическое лечение новообразований с лимфаденоэктомией [35]. Вторичная лимфедема поражает до 20% женщин, проходивших лечения рака груди, в т.ч. и методом

лучевой терапии [126]. Причиной вторичной лимфедемы может быть также венозная гипертензия различной этиологии. В тропических странах причиной вторичной лимфедемы чаще всего является филяриатоз. Это заболевание вызывается нематодами, переносимыми комарами. Попав на кожу, личинки нематод проникают в ЛС, размножаются и блокируют лимфоток. Рецидивирующий целлюлит и рожа также могут приводить к повреждению ЛС кожи и вызывать одностороннюю лимфедему.

Радикальных методов лечения лимфедемы до настоящего времени не разработано. Как первичная, так и вторичная лимфедема являются хроническими, прогрессирующими заболеваниями, требующими пожизненного лечения. Однако некоторые доклинические исследования вселяют определенный оптимизм. Применение пролифангиогенных факторов, таких как VEGF-C может быть положено в ближайшем будущем в основу альтернативного лечения вторичной лимфедемы [34].

Лимфатическая сосудистая сеть в иммунитете

Важнейшей функцией лимфатической системы является ее критическая роль в адаптивных иммунных ответах и обеспечении удаления из тканей чужеродных веществ и антигенов, способных повреждать ткань. В последние годы иммунологи рассматривают ЛС, в первую очередь, как информационную магистраль, постоянно доставляющую “отчет о состоянии ткани” к конкретным дренирующим ЛУ [21]. Хотя система ЛС длительное время считалась лишь проводящей системой, ответственной за поддержание баланса тканевой жидкости, в 70-х гг. XX века была признана ее иммунологическая функция. С тех пор понимание значимости лимфатического транспорта в доставке антигенов из периферических тканей, цитокинов и хемокинов, иммуномодулирующих частиц и иммунных клеток, способных модулировать иммунологическое микроокружение дренирующих ЛУ и влиять на адаптивный иммунный ответ множеством способов, значительно улучшилось. Новые данные показывают, что лимфатическая система может контролировать окончательный иммунный ответ несколькими способами, которые включают: 1) управление входом антигена и ДК в ЛК на периферии; 2) перемещение антигена и ДК по афферентным ЛС посредством их активной насосной функции; 3) обеспечение презентации антигена в ЛУ через сеть ЛЭК и стромальных клеток ЛУ и, 4) регулирования выхода лимфоцитов из ЛУ.

Доказано, что в организме важнейшим постоянным процессом является лимфодренаж аутоантигенов к ЛУ, что обеспечивает поддержание ауто толерантности. При отсутствии патогена пря-

мое взаимодействие ЛЭК ЛК, ЛЭК ЛС и Т-лимфоцитов и перенос антигена в ДК приводят к усилению апоптоза CD4⁺ Т-лимфоцитов и нарушению активации CD8⁺ Т-лимфоцитов, что способствует толерантности. Эти механизмы подчеркивают способность ЛЭК действовать как негативный регулятор иммунного ответа посредством модуляции ДК. При воспалении транспорт экзоантигенов, ДК, цитокинов и хемокинов из поврежденной ткани управляет ремоделированием дренирующих ЛУ [110]. Во время воспаления ЛЭК продуцируют NO и некоторые другие факторы, которые регулируют пролиферацию Т-клеток. ЛЭК также активируют молекулы адгезии и молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) [115]. Недавно также установлено, что после разрешения воспаления ЛЭК могут удерживать антигены в течение длительного времени (архивирование антигенов) и передавать их ДК, тем самым способствуя поддержанию иммунологической памяти [86].

Дальнейшие процессы, направленные на защиту от чужеродных антигенов, происходят в ЛУ, встроенных во все основные лимфатические пути. В эмбриогенезе в качестве основы многочисленных синусов ЛУ выступают ЛЭК ЛС, вокруг которых создается каркас из ретикулярных клеток, фибробластов и ГМК [24]. В ЛУ ЛЭК тесно взаимодействуют со стромальными клетками мезенхимального или эндотелиального происхождения. Именно стромальные клетки, а конкретно ретикулярные клетки Т-клеточной зоны (ТРК), представляющие собой сократительные миофибробласты, формируют границы зоны Т-клеток и физически поддерживают миграцию лимфоцитов. ТРК также продуцируют множество хемокинов, регулирующих миграцию лимфоцитов в эту зону, а также их выживание и позиционирование в ЛУ [36]. ТРК выполняют также важнейшую функцию ремоделирования ЛУ при воспалении.

ЛЭК ЛУ осуществляют ряд важнейших функций, модулирующих иммунный ответ. В процессе созревания ЛЭК ЛУ проходят этапы специализации, в результате которой в ЛУ формируются до 6 фенотипов ЛЭК, играющих различную функциональную роль в разных регионах ЛУ [118]. В итоге ЛЭК в ЛУ служат не только выстилкой для каналов, по которым протекает лимфа, но скорее отвечают за модуляцию адаптивных иммунных ответов посредством захвата, презентации и архивирования антигена, а также за поддержание толерантности [86]. Антигенный груз, доставляемый лимфой в ЛУ, эффективно сортируется различными ЛЭК, расположенными на “полу” СС и субкапсулярными макрофагами и в последующем направляется в соответствии с градиентами хемокинов в разные локусы ЛУ в места наивысшей концентрации иммунных клеток [29]. ЛЭК,

продуцируя определенные хемокины, привлекают в ЛУ нейтрофилы из крови, протекающей по венам с высоким эндотелием. Нейтрофилы, накапливающиеся в реактивных ЛУ, играют важную роль в способности ЛУ сдерживать и инактивировать инфекционные агенты [118].

Ремоделирование ЛУ обычно происходит в несколько последовательных фаз. Оно инициируется увеличением афферентного потока лимфы с активированными ДК и поступлением медиаторов воспаления, таких как провоспалительные цитокины. Через активированные вены с высоким эндотелием в паренхиму ЛУ входит большое количество лимфоцитов, что приводит к растяжению ретикулярной сети, а в последующем – к расширению стромальных отсеков и релаксационно-растяжению капсулы ЛУ. Растяжение и пролиферация стромальных клеток индуцируются и поддерживаются различными цитокинами и хемокинами из очага воспаления и продуцируемыми ДК в ЛУ. Этот процесс длится на протяжении первой недели воспаления и особенно выражен в Т- и В-клеточных областях [29].

Наивные лимфоциты попадают в ЛУ через вены с высоким эндотелием. Другие иммунные клетки (ДК, Т-клетки памяти и эффектор-ные Т-клетки) проникают в ЛУ через афферентные ЛС. Рекрутирование лимфоцитов в ЛУ создает идеальную возможность их контактирования с ДК. Лимфоциты при входе в ткань ЛУ теряют с поверхности клетки рецептор S1P1, в результате чего они не могут выйти из ЛУ и длительно взаимодействуют с ДК. Через определенное время (иногда это продолжается до 96 часов) лимфоциты, поступающие в воротный синус, восстанавливают экспрессию S1P1 и могут покинуть ЛУ в составе эфферентной лимфы. Затем они поступают в кровяной поток, рециркулируют и накапливаются предпочтительно в том органе, от которого оттекает лимфа, вызвавшая реакцию ЛУ. В отличие от Т-лимфоцитов, большинство ДК не могут покинуть ЛУ [60]. Это крайне важно – максимально удерживать в ЛУ клетки, которые сначала фагоцитировали или заразились инфекционным агентом в периферических тканях хозяина. Их быстрый выход из ЛУ мог бы способствовать распространению инфекции по всему организму. ДК, несущие антигены, также активируют молекулы, которые инициируют свертывание крови в окружающих капиллярах, предупреждая таким образом возможное распространение инфекции гематогенным путем [48].

Регресс стромального компартмента ЛУ совпадает по времени с разрешением периферического воспаления. Устранение патогенов на периферии и заживление поврежденных тканей уменьшают приток продуктов деградации микробов и медиаторов воспаления в дренирующие ЛУ,

в результате чего резко возрастает апоптоз стромальных клеток. Количество мигрирующих ДК возвращается к гомеостатическому уровню. Поскольку ДК продуцируют критические медиаторы, необходимые для роста стромальных клеток, это способствует прекращению роста ЛУ и индукции инволюции. В это время резко снижается рекрутирование лимфоцитов, их число в ЛУ значительно уменьшается, что также приводит к апоптозу стромальных клеток. Процессу апоптоза стромальных клеток способствуют и резидентные макрофаги Т-зоны ЛУ. Эти макрофаги Т-зоны действуют как профессиональные мусорщики этого отсека, они очищают апоптотический мусор, образующийся в паренхиме LN, которого особенно много бывает после иммунного ответа [17].

Лимфатические сосуды и узлы при раке

Длительное время предполагалось, что ЛС играют только пассивную роль в метастазировании опухолей, выступая в роли каналов для перемещения опухолевых клеток. Однако за последние 20 лет в области биологии ЛС был достигнут значительный прогресс. Были получены данные, которые привели к признанию важной роли лимфатической сосудистой сети в способствовании метастазированию рака и к новым концепциям опухолевого лимфангиогенеза и лимфангиогенеза в ЛУ. Установлено, что метастазирование регулируется на нескольких уровнях от проникновения раковых клеток в ЛС до внедрения в дренирующие ЛУ [104]. Сólидные опухоли обычно вызывают расширение окружающей лимфатической сети, при этом ЛС располагаются по краям опухоли. Поскольку внутри опухоли отсутствуют ЛС, давление интерстициальной жидкости в ней повышается, что ускоряет ее поток к ЛК, окружающим опухоль и усиливает лимфообразование. В составе интерстициальной жидкости в лимфу поступают различные химические вещества, образующиеся в опухоли. Повышенное интерстициальное давление внутри опухоли способствует механическому проникновению раковых клеток в ЛС на краю опухоли. Помимо пассивного перемещения, опосредованного интерстициальным потоком, раковые клетки также могут активно двигаться к ЛС и внедряться в них, используя градиенты некоторых хемокинов, продуцируемых ЛЭК [102]. Усиленное лимфообразование способствует повышению лимфотока от ткани с опухолью к дренирующим ЛУ. Кроме этого, полученные из опухоли VEGF-C и VEGF-D усиливают сокращения ЛС и потенциально увеличивают лимфоток [131].

Длительное время было непонятно, как раковые клетки могут заселить орган, наполненный иммунными клетками, и избежать разрушения.

Лишь после открытия и изучения лимфангиогенных факторов стало понятно, что усиленный лимфангиогенез и расширение лимфатических синусов в дренирующих ЛУ происходят задолго до метастазирования опухоли [116]. Фундаментальные открытия последнего десятилетия показали, что опухоли вызывают образование специфической микросреды в отдаленных органах, которая способствует выживанию и росту опухолевых клеток до их прибытия в эти органы. Эту микросреду принято называть “дометастатической нишей”. Растворимые молекулы, секретируемые опухолью, играют решающую роль в подготовке отдаленных органов для образования дометастатических ниш *de novo*, тем самым подготавливая почву для метастазов. Эти первичные молекулярные компоненты опухоли включают секретируемые факторы опухоли и внеклеточные везикулы: экзосомы (диаметром 30–100 нм), микровезикулы (диаметром 100–1000 нм) и “большие онкосомы” (диаметром 1–10 мкм). Экзосомы содержат белки, мРНК, микроРНК, малые РНК и/или фрагменты ДНК и способствуют образованию дометастатической ниши, опосредуя связь между опухолевыми клетками и окружающими клеточными компонентами ЛУ [92]. Цитокины и хемокины, воспалительные факторы, продуцируемые опухолевыми клетками, также играют значимую роль в формировании дометастатической ниши. Комплекс тканевых структур, называемый дометастатической нишей, обеспечивает колонизацию опухолевых клеток, способствует метастазированию и характеризуется следующими признаками: воспаление, ангиогенез, сосудистая проницаемость, лимфангиогенез, органотропизм и перепрограммирование [65].

Среди компонентов, участвующих в образовании дометастатической ниши, в последние годы в клинике все большее внимание уделяется экзосомам. Преимуществами экзосом является их повсеместное присутствие, их особый профиль ДНК//РНК/белок и их наиболее эффективный перенос в клетки-мишени. Идентификация геномных профилей экзосом имеет большой потенциал для применения в качестве биомаркеров для раннего обнаружения опухоли. Выяснение точного биологического состава экзосом будет иметь решающее значение для определения их роли в развитии рака и, вероятно, поможет в разработке методов лечения. Потенциальное применение экзосом в качестве носителей лекарств для эффективной терапии рака, является перспективным направлением в биологии и медицине. Исследование молекулярного груза экзосом позволит также контролировать эффект противоопухолевой терапии.

НОВЫЕ ФУНКЦИИ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СОСУДИСТОЙ СЕТИ

Исследования последних десятилетий изменили наши общепринятые взгляды на роль ЛС в физиологических условиях и при патологии, позволили выявить важную роль лимфатической сосудистой сети в некоторых нормальных и патологических процессах, о чем не было известно ранее. Состояния, в которые вовлечены ЛС, включают ожирение, болезнь Крона, сердечно-сосудистые и неврологические заболевания. Эти новые данные свидетельствуют о том, что при широком спектре заболеваний человека неожиданно выявляются морфологические или функциональные дефекты лимфатической сосудистой сети и новые знания в этой области будут способствовать развитию новых методов диагностики и терапии.

Ожирение

В настоящее время считается, что развитию ожирения способствуют не только чрезмерное потребление пищи и (или) низкая физическая активность, но и ряд других факторов. Ожирение само по себе не представляет особой опасности, но является ключевым фактором риска метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, включая диабет 2 типа, гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца и инсульт [8].

В отличие от большинства питательных веществ, всасываемых кровеносными сосудами, всасывание жиров и жирорастворимых витаминов осуществляется особыми лимфатическими капиллярами тонкой кишки (млечными сосудами). У млекопитающих триглицериды и жирорастворимые витамины упаковываются в энтероцитах в хиломикроны, которые поступают в млечные сосуды. Последние транспортируют их к собирающим ЛС стенки тонкой кишки. В дальнейшем лимфа с продуктами всасывания пищевых жиров поступает по брыжеечным ЛС к ЛУ и далее в грудной проток [28].

Совсем недавно появились доказательства, указывающие на то, что между ЛС и жировой тканью возникает перекрестное взаимодействие и что лимфатическая функция связана с метаболическими заболеваниями и ожирением. Первоначальные данные, подтверждающие существование взаимосвязи между дефектными ЛС и ожирением, были предоставлены на моделях мышей с лимфатическими дефектами. У взрослых мышей, гетерозиготных по *Prox1* (*Prox1* +/-) и характеризующихся чрезмерным накоплением жира, выявлены дефектные ЛС, через стенку которых из ЛС лимфа просачивается в окружающие ткани, при этом в максимальной степени протекание выявляется в брыжеечных ЛС. Эта модель и ряд других привели к предположению, что аномальная утечка

лимфы из ЛС способствует гипертрофии адипоцитов и/или адипогенезу в окружающих тканях. Представляется интересным отметить, что лимфа этих мышей способствовала адипогенезу *in vitro*, а выявленный адипогенный фактор в лимфе был идентифицирован как липид [37]. Эти исследования предоставили убедительные экспериментальные результаты, которые показали связь нарушений функции ЛС с ожирением. Одновременно было показано, что у мышей с ожирением лимфатическая дисфункция характеризуется не только протеканием лимфы из ЛС, но и пониженной насосной способностью ЛС. Установлено, что одних диетических изменений недостаточно, чтобы вызвать лимфатическую дисфункцию, и что эта лимфатическая дисфункция в основном вызвана воспалением, спровоцированным ожирением [43].

Было установлено также, что жировая ткань людей с ожирением содержит больше насыщенных жирных кислот, которые могут не только способствовать воспалению, но и отвечать за дефекты ЛС, приводящие к утечке лимфы и ожирению [37]. Полученные экспериментальные данные о том, что лимфа может вызывать адипогенез, согласуется с клиническими исследованиями, которые демонстрируют, что вторичная лимфедема вызывает локальное накопление жира в пораженной ткани [27].

Таким образом, растущее количество данных свидетельствует о том, что утечка свободных жирных кислот из протекающих ЛС может вызвать дифференциацию адипоцитов и ожирение и представляет собой новый фактор риска ожирения. Это также означает, что ожирение может регулироваться локальным накоплением факторов, высвобождаемых лимфатической сосудистой сетью. Эти данные могут способствовать разработке эффективных терапевтических средств, направленных на обеспечение целостности лимфатического эндотелия и предотвращение высвобождения адипогенных факторов из ЛС как профилактики ожирения.

БОЛЕЗНЬ КРОНА

Болезнь Крона (БК) – воспалительное заболевание кишечника, которое обычно поражает терминальную часть тонкой кишки. Хотя патофизиология БК остается неизвестной, изменения в ЛС кишечника являются общепризнанным признаком БК [106]. Усиленный лимфангиогенез, лимфангиэктазия и застой лимфоцитов в ЛС являются важнейшими признаками БК. Недавно было высказано предположение, что жирные кислоты, высвобождаемые из адипоцитов и из протекающих ЛС у пациентов с БК, непосредственно изменяют метаболическое состояние мышечных клеток в наружной мышечной обо-

лочке кишечника, что приводит к пролиферации и фиброзу мышц в стенке кишки, вызывая тем самым стриктуры [107]. Лимфатические дефекты и утечка жира в брыжейку связаны с воспалительной реакцией и приводят к накоплению жира, ожирению и прогрессированию патологических изменений кишечника. Полагают, что такие дефекты связаны с нарушением плотности соединений ЛЭК в брыжеечных ЛС [50].

В физиологических условиях млечные сосуды реагируют на высокие уровни VEGF-A уплотнением соединений ЛЭК, что не позволяет хиломикронам выходить за пределы ЛС. При БК складывается ситуация, когда утечка жира в брыжейку стимулирует воспаление, а воспаление, в свою очередь активизирует лимфангиогенез. При этом, несмотря на возрастание плотности ЛС у пациентов с БК, эти ЛС оказываются дефектными, так что они не могут способствовать эффективному дренированию и разрешению воспаления. Учитывая адипогенные свойства лимфы и роль воспаления в разрастании жировой ткани, можно предположить, что именно хроническая утечка лимфы при БК способствует образованию так называемого “ползучего жира”. Механизмы развития БК похожи на механизмы развития ожирения, однако в последнем случае соединения ЛЭК в млечных сосудах остаются нормальными и воспалительный процесс проявляется слабее.

Накопление в настоящее время новых данных о роли лимфатической сосудистой сети как фактора, способствующего развитию БК, приведет к более детальной характеристике этих сосудов у пациентов с БК, что, возможно, позволит в будущем рекомендовать стимулирование роста ЛС у этих пациентов на ранних стадиях развития болезни.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В последние 15 лет были открыты основные гены, ответственные за развитие и функционирование ЛС, разработаны методы визуализации функции ЛС и ее количественной оценки и установлена важность лимфатической сосудистой сети в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертоническую болезнь, атеросклероз и инфаркт миокарда.

Атеросклероз

Атеросклероз характеризуется появлением бляшек, содержащих жир, холестерин и иммунные клетки внутри стенки артерий. Развитие бляшек приводит к сужению просвета артерий и жесткости их стенки, ограничивая таким образом кровотоки. Атеросклероз часто приводит к развитию инфаркта миокарда и инсульта – основным причинам смертности во всем мире. Установле-

но, что в атеросклеротических участках адвентициального слоя артерий имеются ЛС, расположенные рядом с кровеносными (*vasa vasorum*) [25]. В одной из недавних работ на мышинных моделях показано, что ЛС являются основным путем транспортировки холестерина из стенки артерий в кровоток (обратный транспорт холестерина) [93]. В этих моделях было установлено, что нарушение функций ЛС серьезно ослабляет обратный транспорт холестерина, в то время как стимуляция лимфангиогенеза снижает содержание холестерина в стенке артерий [91]. Было показано также, что плотность ЛС в стенке артерий человека и мыши с атеросклеротическими поражениями, увеличивается по мере прогрессирования бляшек. Кроме того, блокирование при атеросклерозе лимфатического дренажа или ингибирование VEGFR-3-зависимого лимфангиогенеза усугубляет образование атеросклеротических бляшек и увеличивает толщину интимы артерий. Эти результаты доказывают, что периадвентициальные ЛС играют важную роль в ограничении накопления холестерина и воспалительных изменений бляшек при атеросклерозе [105]. Дальнейшие исследования покажут, возможно ли терапевтически стимулировать лимфангиогенез в стенках артерий и замедлить отложение холестерина и воспалительный процесс, обеспечивая тем самым защиту людей от атеросклероза

Инфаркт миокарда

Инфаркт миокарда (ИМ) — наиболее частое повреждение сердца, представляет собой опасное для жизни состояние, которое возникает при резком ограничении кровотока в сердце, обычно в результате закупорки коронарных артерий. Результатом гипоперфузии миокарда является гибель большого количества кардиомиоцитов, некроз с последующим образованием фиброзной ткани и ремоделированием, что в конечном итоге приводит к развитию сердечной недостаточности. ИМ обычно сопровождается отеком. Многие сердечно-сосудистые заболевания, в т.ч. и ИМ со временем сопровождаются изменениями функций лимфатической системы [25]. Недавние исследования показали, что ослабление лимфотока в сердце способствуют отеку миокарда и что ИМ является пусковым механизмом для образования новых сердечных ЛС [57]. Также установлено, что усиление лимфангиогенеза сопровождается улучшением систолической функции сердца после ИМ, способствуя разрешению отека миокарда и воспаления.

На моделях ИМ грызунов и при введении микросфер установлено, что применение белка VEGFC-S156S (активатор лимфангиогенеза) улучшало баланс жидкости в миокарде, умень-

шало воспаление и в определенной степени восстанавливало функцию миокарда. Во время ИМ ранний нелимфангиогенез важен для рекрутирования в область инфаркта лейкоцитов и макрофагов, а также для удаления избытка интерстициальной жидкости, погибших клеток и клеточно-детрита, что облегчает процесс заживления и ремоделирования. Устойчивый лимфангиогенез после инфаркта миокарда наблюдается также и у людей. Новообразованные ЛК и ЛС можно обнаружить в зоне инфаркта уже на второй неделе [69].

Сообщается, что наряду с VEGF-C и другие сигнальные факторы и пути также улучшают сердечную функцию после ИМ посредством лимфангиогенеза. Например, сверхэкспрессия гена, кодирующего у мышей синтез адrenomедуллина, о котором ранее сообщалось, что он необходим для правильного развития сердечно-сосудистой и лимфатической систем, увеличивает плотность и калибр ЛС в сердце после ИМ, улучшает сердечную функцию и уменьшает отек миокарда [122]. В некоторых работах задокументировано, что стимуляция лимфангиогенеза после ИМ приводила к значительному возрастанию притока моноцитов и активированных макрофагов, которые проявляли высокую фагоцитарную активность в области инфаркта, способствовали разрушению и удалению погибших клеток сердца и высвобождали хемокины, необходимые для ремоделирования сердца [51].

Таким образом, результаты этих исследований показывают, что стимуляция лимфангиогенеза при ИМ может быть ценным терапевтическим подходом для улучшения сердечной функции и предотвращения неблагоприятного ремоделирования сердца. Некоторые аспекты эффектов VEGF-C-индуцированного лимфангиогенеза еще предстоит изучить, но его положительные терапевтические эффекты, включающие улучшение клиренса жидкости и уменьшение отека, а также облегчение трансмиграции иммунных клеток через эндотелий дают основания надеяться на применение в будущем этого подхода в клинической практике.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

Мозг — орган с высоким уровнем метаболизма, и продукты его жизнедеятельности необходимо быстро удалять. В отличие от других органов, мозг окружен несколькими оболочками, покрывающими его со всех сторон, и цереброспинальной жидкостью (ЦСЖ), которая заполняет желудочки мозга и пространства на его внешней поверхности. ЦСЖ выполняет несколько функций, включая защиту от механических повреждений, амортизацию колебаний объема крови в черепе во время сердечного цикла и путь для удаления из мозга вы-

сокомолекулярных метаболитов. Количество ЦСЖ, производимой ежедневно у людей, составляет от 400 до 500 мл, но в любой момент времени только 150 мл ЦСЖ заполняют субарахноидальное пространство черепа и позвоночника, включая желудочки. ЦСЖ быстро реабсорбируется и заменяется у людей от 4 до 5 раз в сутки, при этом механизмы реабсорбции ЦСЖ недостаточно изучены и дискуссия по этому вопросу продолжается до настоящего времени [58].

В 2013 г. Pliff J.J. и Nedergaard M. выдвинули новую гипотезу о перемещении жидкостей в мозге. Эта гипотеза не представляет собой открытие ранее неизвестной анатомической структуры, а скорее демонстрирует новую функцию периваскулярных пространств Вирхова–Робина в мозге для обмена ЦСЖ и интерстициальной жидкости, которая обеспечивает эффективное удаление растворенных веществ и метаболитов из мозга. Суть гипотезы заключается в том, что периваскулярные пространства в головном мозге представляют собой систему, эквивалентную лимфатической системе. Авторы назвали эти структуры лимфатической системой, подчеркивая факт объединения в мозге глиальной и лимфатической систем [95]. Их гипотеза сводится к следующему: 1) ЦСЖ вырабатывается эпителиальными клетками сосудистого сплетения желудочков мозга и циркулирует в субарахноидальном пространстве; 2) ЦСЖ по периартериальным пространствам Вирхова–Робина паренхиматозных артерий стекает в паренхиму мозга, при этом движущей силой является пульсация артерий; 3) ЦСЖ попадает в интерстиций ткани мозга через водные каналы аквапорина-4 (AQP4) в отростках астроцитов, которые составляют внешнюю стенку периваскулярного пространства; 4) ЦСЖ, смешанная с интерстициальной жидкостью, захватывает метаболиты, белковые агрегаты и другие продукты жизнедеятельности клеток мозга и посредством конвективного механизма перемещается к мозговым венам и далее поступает в перивенозное пространство; 5) жидкость, поступившая в перивенозное пространство затем выводится в ЦСЖ, при этом часть этой жидкости попадает в менингеальные ЛС твердой мозговой оболочки и далее в глубокие шейные ЛС.

Данная гипотеза подтверждена многочисленными экспериментальными данными. В частности, с помощью двухфотонной микроскопии показано, что крупномолекулярные индикаторы, вводимые в паренхиму мозга, через час обнаруживаются в периартериальном пространстве, а через 3 ч – в перивенозном [89]. В некоторых работах эта гипотеза отвергается, но, несмотря на противоречия, концепция лимфатической системы помогает исследователям лучше понять динамику жидкостей и транспорт метаболитов в мозге.

Болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера (БА) – это тяжелое повреждение ЦНС, нейропатологически характеризующееся внеклеточным накоплением амилоида- β в форме бляшек и внутриклеточным накоплением гиперфосфорилированного тау белка [87]. Амилоид- β формирует амилоидные бляшки между клетками и нарушает таким образом движение интерстициальной жидкости в мозге. На модели мышей с нокаутом AQP4 показано, что клиренс введенного в мозг амилоида- β значительно замедляется. Это указывает на то, что лимфатическая система, включая водный канал AQP4, участвует в клиренсе амилоида- β . Накопление амилоида- β вызывает дисфункцию лимфатической системы, что приводит к дальнейшему его накоплению. Этот порочный круг способствует прогрессированию заболевания.

Несмотря на то, что имеется множество доказательств важной роли лимфатической системы в паренхиматозном клиренсе амилоида- β и тау белка [54], сообщений о попытках оценки и стимуляции функции лимфатической системы у пациентов с БА немного. Требуются дополнительные исследования и получение доказательств безопасности предлагаемых методов. В то же время с целью профилактики БА у людей с семейным анамнезом раннего начала развития этого заболевания рекомендуется лечение с помощью VEGF-C для стимуляции развития ЛС с целью усиления лимфатического дренажа [32].

Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) характеризуется отчетливым набором клинических симптомов, включая как моторные, так и немоторные нарушения. Моторные нарушения проявляются в виде брадикинезии в сочетании с тремором покоя, мышечной ригидностью и постуральной неустойчивостью [56], в то время как немоторные симптомы обычно включают когнитивную дисфункцию и нарушения сна [11]. Основной причиной развития БП служит накопление в межклеточном пространстве α -синуклеина, при этом структуры мозга с высокими концентрациями дофаминергических синапсов, включая черную субстанцию, демонстрируют повышенную уязвимость к накоплению α -синуклеина [7].

В различных исследованиях показано, что сон выполняет защитную функцию в мозге, особенно в отношении крупных белков, обладающих токсическими свойствами. Лимфатическая система работает естественным образом во время сна, в это время интерстициальное пространство в мозге расширяется, и возросшие потоки ЦСЖ и интерстициальной жидкости через паренхиму головного мозга очищают мозг от естественно на-

копившихся отходов (в т.ч. и от α -синуклеина) путем вымывания в ЦСЖ и ЛС [26, 54]. Существует мнение, что нарушение сна приводит к ослаблению транспортной функции лимфатической системы, что сопровождается накоплением α -синуклеина, а последнее в еще большей степени ингибирует потоки жидкости в паренхиме мозга.

Менингеальные ЛС также играют определенную роль в развитии БП, что подтверждается в экспериментах, когда у мышей лигировали менингеальные ЛС и это значительно ухудшало потоки жидкости в паренхиме мозга [32]. Эти данные позволяют рассматривать менингеальные ЛС в качестве терапевтической мишени при лечении неврологических расстройств, связанных с накоплением/агрегацией α -синуклеина и других белков. Исследователи сходятся во мнении, что следует развивать неинвазивные методы визуализации мозга у людей с БП, поскольку идентификация *in vivo* биомаркеров функционирования лимфатической системы может улучшить клиническую диагностику и лечение этого тяжелого заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытия последних лет значительно улучшают наши представления о физиологии и патологии лимфатической системы. Недавние достижения в области исследований лимфатической системы показали, что даже небольшие и малозаметные изменения функций лимфатической сосудистой сети могут запускать патологические процессы, приводящие к тяжелым сердечно-сосудистым и неврологическим заболеваниям. С другой стороны, установлена роль ЛС в восстановлении миокарда после инфаркта, а также в ограничении формирования атеросклеротических бляшек в артериях. Есть основания надеяться, что темпы исследований лимфатической системы в ближайшем будущем не ослабнут, а наоборот, будут нарастать. Новые методы, используемые при изучении лимфатической системы (генетически модифицированные мыши, новые молекулярные инструменты и др.) позволяют более детально раскрывать роль ЛС в обеспечении гомеостаза тканей в физиологических условиях и их функции при разного рода патологии.

Детальное изучение тонких механизмов транспорта лимфы, включая насосную функцию лимфангионов, функции клапанов, роль местных сигналов в стимуляции или ингибировании лимфотока остается и должно оставаться в будущем приоритетом в исследованиях лимфатической системы специалистами разного профиля (физиологами, иммунологами, молекулярными биологами, микробиологами и др.). Успехи недавних лет позволяют надеяться на разработку в ближай-

шее время новых стратегий и новых фармакологических препаратов для лечения патологических изменений ЛС. Перспективными направлениями являются использование экзосом при лечении рака, применение наночастиц, разработка методов доставки диагностических средств и лекарств непосредственно в ЛС, что позволит облегчить диагностику и улучшить способы лечения ряда патологий человека.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке Госпрограммы 47 ГП “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (2019–2030), тема 0134-2019-0001.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бородин Ю.И., Григорьев В.Н.* Лимфатический узел при циркуляторных нарушениях. Москва. Наука, 1986. 332 с.
2. *Жданов Д.А.* Общая анатомия и физиология лимфатической системы. Москва. Медгиз, 1952. 336 с.
3. *Лобов Г.И.* Роль сероводорода в релаксации капсулы лимфатических узлов при ЛПС-индуцированном воспалении // *Росс. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова.* 2021. Т. 107. № 11. С. 1372.
4. *Лобов Г.И., Панькова М.Н.* Транспорт лимфы по лимфатическим узлам: механизмы регуляции // *Росс. физиол. Журн. им. И.М. Сеченова.* 2012. Т. 98. № 11. С. 1350.
5. *Цыб А.Ф., Е.Г. Кузьмина Е.Г. Дорошенко Л.Н.* Сравнительный анализ некоторых показателей венозной крови и периферической лимфы у здоровых людей // *Вестн. АМН СССР.* 1989. № 12. С. 82.
6. *Acton S.E., Reis e Sousa C.* Dendritic cells in remodeling of lymph nodes during immune responses // *Immunol. Rev.* 2016. V. 271. № 1. 221. <https://doi.org/10.1111/imr.12414>.
7. *Alberico S.L., Cassell M.D., Narayanan N.S.* The vulnerable ventral tegmental area in Parkinson's disease. *Basal Ganglia* // 2015. V. 5. P. 51. <https://doi.org/10.1016/j.baga.2015.06.001>.
8. *Antoniak K., Hansdorfer-Korzon R., Mrugacz M., Zorena K.* Adipose Tissue and Biological Factors. Possible Link between Lymphatic System Dysfunction and Obesity // *Metabolites.* 2021. V. 11. № 9. 617. <https://doi.org/10.3390/metabo11090617>.
9. *Aspelund A., Antila S., Proulx S.T., Karlsten T.V., Karman S., Detmar M., Wiig H., Alitalo K.* A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules // *J. Exp. Med.* 2015. V. 212. P. 991. <https://doi.org/10.1084/jem.20142290>
10. *Bachmann S.B., Gsponer D., Montoya-Zegarra J.A., Schneider M., Scholkmann F., Tacconi C., Noerrellykke S.F., Proulx S.T., Detmar M.A.* Distinct Role of

- the Autonomic Nervous System in Modulating the Function of Lymphatic Vessels under Physiological and Tumor-Draining Conditions // *Cell Rep.* 2019. V. 11. № 27. P. 3305. e13.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.050>
11. *Balestrino R., Schapira A.H.V.* Parkinson disease // *Eur. J. Neurol.* 2020. V. 27. № 1. P. 27.
<https://doi.org/10.1111/ene.14108>
 12. *Baluk P., Fuxe J., Hashizume H., Romano T., Lashnits E., Butz S., Vestweber D., Corada M., Molendini C., Dejana E., McDonald D.M.* Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels // *J. Exp. Med.* 2007. V. 204. P. 2349.
<https://doi.org/10.1084/jem.20062596>
 13. *Banchereau J., Steinman R.M.* Dendritic cells and the control of immunity // *Nature.* 1998. V. 392. № 6673. P. 245.
<https://doi.org/10.1038/32588>
 14. *Beckett E.A.H., Hollywood M.A., Thornbury K.D., McHale N.G.* Spontaneous electrical activity in sheep mesenteric lymphatics // *Lymphat. Res. Biol.* 2007. V. 5. № 1. P. 29.
<https://doi.org/10.1089/lrb.2007.5104>
 15. *Beh K.J., Watson D.L., Lascelles A.K.* Concentrations of immunoglobulins and albumin in lymph collected from various regions of the body of the sheep // *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 1974. V. 52. № 1. P. 81.
<https://doi.org/10.1038/icb.1974.6>
 16. *Behringer E.J., Scallan J.P., Jafarnejad M., Castorena-Gonzalez J.A., Zawieja S.D., Moore J.E. Jr., Davis M.J., Segal S.S.* Calcium and electrical dynamics in lymphatic endothelium // *J. Physiol.* 2017. V. 595. № 24. P. 7347.
<https://doi.org/10.1113/JP274842>
 17. *Bellomo A., Gentek R., Bajénoff M., Baratin M.* Lymph node macrophages: Scavengers, immune sentinels and trophic effectors // *Cell Immunol.* 2018. V. 330. P. 168.
<https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.01.010>
 18. *Bert J.L., Reed R.K.* Flow conductivity of rat dermis is determined by hydration // *Biorheology.* 1995. V. 32. № 1. P. 17.
<https://doi.org/10.3233/bir-1995-32102>
 19. *Boehm T., Hess I., Swann J.B.* Evolution of lymphoid tissues // *Trends Immunol.* 2012. V. 33. № 6. P. 315.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2012.02.005>
 20. *Boggon R.P., Palfrey A.J.* The microscopic anatomy of human lymphatic trunks // *J. Anat.* 1973. V. 114. Pt. 3. P. 389.
 21. *Bogoslowski A., Kubes P.* Lymph Nodes: The Unrecognized Barrier against Pathogens // *ACS Infect. Dis.* 2018. V. 4. № 8. P. 1158.
<https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.8b00111>
 22. *Bohlen H.G., Unthank J.L.* Rat intestinal lymph osmolarity during glucose and oleic acid absorption // *Am. J. Physiol.* 1989. V. 257. № 3. Pt. 1. P. G438.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.1989.257.3.G438>
 23. *Borisov A.V.* Functional anatomy of lymphangion // *Morfologiya.* 2005. V. 128. № 6. P. 18. (in Russian).
 24. *Bovay E., Sabine A., Prat-Luri B., Kim S., Son K., Willrodt A.H., Olsson C., Halin C., Kiefer F., Betsholtz C., Jeon N.L., Luther S.A., Petrova T.V.* Multiple roles of lymphatic vessels in peripheral lymph node development // *J. Exp. Med.* 2018. V. 215. № 11. P. 2760.
<https://doi.org/10.1084/jem.20180217>
 25. *Brakenhielm E., Alitalo K.* Cardiac lymphatics in health and disease // *Nat. Rev. Cardiol.* 2019. V. 16. P. 56.
<https://doi.org/10.1038/s41569-018-0087-8>
 26. *Breslin J.W., Yang Y., Scallan J.P., Sweat R.S., Adlerley S.P., Murfee W.L.* Lymphatic Vessel Network Structure and Physiology // *Compr. Physiol.* 2018. V. 9 (1). P. 207–299.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c180015>
 27. *Brorson H.* Liposuction in Lymphedema Treatment // *J. Reconstr. Microsurg.* 2016. V. 32. P. 56.
<https://doi.org/10.1055/s-0035-1549158>
 28. *Cifarelli V., Eichmann A.* The Intestinal Lymphatic System: Functions and Metabolic Implications // *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. V. 7. № 3. P. 503.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.12.002>
 29. *Czepielewski R.S., Randolph G.J.* Lymph nodes go with the flow // *J. Exp. Med.* 2018. V. 215. № 11. P. 2699.
<https://doi.org/10.1084/jem.20181898>
 30. *D'Andrea V., Bianchi E., Taurone S., Mignini F., Cavallotti C., Artico M.* Cholinergic innervation of human mesenteric lymphatic vessels // *Folia Morphol. (Warsz).* 2013. V. 72. № 4. P. 322.
<https://doi.org/10.5603/fm.2013.0054>
 31. *D'Andrea V., Panarese A., Taurone S., Coppola L., Cavallotti C., Artico M.* Human lymphatic mesenteric vessels: morphology and possible function of aminergic and NPY-ergic nerve fibers // *Lymphat. Res. Biol.* 2015. V. 13. № 3. P. 170.
<https://doi.org/10.1089/lrb.2015.0018>
 32. *Da Mesquita S., Louveau A., Vaccari A., Smirnov I., Cornelison R.C., Kingsmore K.M., Contarino C., Onengut-Gumuscu S., Farber E., Raper D.* Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease // *Nature.* 2018. V. 560. P. 185.
<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0368-8>
 33. *Dasoveanu D.C., Shipman W.D., Chia J.J., Chyou S., Lu T.T.* Regulation of Lymph Node Vascular-Stromal Compartment by Dendritic Cells // *Trends Immunol.* 2016. V. 37. № 11. P. 764.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2016.08.013>
 34. *Dayan J.H., Ly C.L., Kataru R.P., Mehrara B.J.* Lymphedema: Pathogenesis and Novel Therapies // *Annu. Rev. Med.* 2018. V. 69. P. 263.
<https://doi.org/10.1146/annurev-med-060116-022900>
 35. *Dessources K., Aviki E., Leitao M.M. Jr.* Lower extremity lymphedema in patients with gynecologic malignancies // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2020. V. 30. № 2. P. 252.
<https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-001032>
 36. *Eckert N., Permanyer M., Yu K., Werth K., Förster R.* Chemokines and other mediators in the development and functional organization of lymph nodes // *Immunol. Rev.* 2019. V. 289. № 1. P. 62.
<https://doi.org/10.1111/immr.12746>
 37. *Escobedo N., Oliver G.* The Lymphatic Vasculature: Its Role in Adipose Metabolism and Obesity // *Cell Metab.* 2017. V. 26. P. 598.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.020>
 38. *Dixon J.B., Raghunathan S., Swartz M.A.* A tissue-engineered model of the intestinal lacteal for evaluating

- lipid transport by lymphatics // *Biotechnol. Bioeng.* 2009. V. 103. № 6. P. 1224.
<https://doi.org/10.1002/bit.22337>.
39. *Ferguson M.K., De Filippi V.J.* Nitric oxide and endothelium-dependent relaxation in tracheobronchial lymph vessels // *Microvasc. Res.* 1994. V. 47. № 3. P. 308.
<https://doi.org/10.1006/mvres.1994.1024>.
 40. *Fischer M., Franzeck U.K., Herrig I., Costanzo U., Wen S., Schiesser M., Hoffmann U., Bollinger A.* Flow velocity of single lymphatic capillaries in human skin // *Am. J. Physiol.* 1996. V. 270. № 1. Pt. 2. P. H358.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1996.270.1.H358>.
 41. *Galie P., Spilker R.L.* A two-dimensional computational model of lymph transport across primary lymphatic valves // *J. Biomech. Eng.* 2009. V. 131:111004.
<https://doi.org/10.1115/1.3212108>.
 42. *Gannon B.J., Carati C.J.* Endothelial distribution of the membrane water channel molecule aquaporin-1: implications for tissue and lymph fluid physiology? // *Lymphat. Res. Biol.* 2003. V. 1. № 1. P. 55.
<https://doi.org/10.1089/15396850360495709>.
 43. *Garcia Nores G.D., Cuzzone D.A., Albano N.J., Hespe G.E., Kataru R.P., Torrisi J.S., Gardenier J.C., Savetsky I.L., Aschen S.Z., Nitti M.D.* Obesity but not high-fat diet impairs lymphatic function // *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2016. V. 40. P. 1582.
<https://doi.org/10.1038/ijo.2016.96>.
 44. *Gerli R., Solito R., Weber E., Agliano M.* Specific adhesion molecules bind anchoring filaments and endothelial cells in human skin initial lymphatics // *Lymphology*. 2000. V. 33. P. 148.
 45. *Grada A.A., Phillips T.J.* Lymphedema: Pathophysiology and clinical manifestations // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017. V. 77. № 6. P. 1009.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.03.022>.
 46. *Granger H.J.* Role of the interstitial matrix and lymphatic pump in regulation of transcapillary fluid balance // *Microvasc. Res.* 1979. V. 18. P. 209.
[https://doi.org/10.1016/0026-2862\(79\)90029-3](https://doi.org/10.1016/0026-2862(79)90029-3).
 47. *Greene A.K., Slavin S.A., Brorson H., Håkan B.* Lymphedema: Presentation, Diagnosis, and Treatment. Cham, Switzerland: Springer. 2015. 353 p.
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-14493-1>.
 48. *Grover S.P., Mackman N.* Tissue Factor: An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018. V. 38. P. 709.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.309846>.
 49. *Haig D.M., Hopkins J., Miller H.R.* Local immune responses in afferent and efferent lymph // *Immunology*. 1999. V. 96. № 2. P. 155.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.1999.00681.x>.
 50. *Harvey N.L., Srinivasan R.S., Dillard M.E., Johnson N.C., Witte M.H., Boyd K., Sleeman M.W., Oliver G.* Lymphatic vascular defects promoted by Prox1 haploinsufficiency cause adult-onset obesity // *Nat. Genet.* 2005. V. 37. P. 1072.
<https://doi.org/10.1038/ng1642>.
 51. *Henri O., Pouehe C., Houssari M., Galas L., Nicol L., Edwards-Lévy F., Henry J.P., Dumesnil A., Boukhalifa I., Banquet S., Schapman D., Thuillez C., Richard V., Mulder P., Brakenhielm E.* Selective Stimulation of Cardiac Lymphangiogenesis Reduces Myocardial Edema and Fibrosis Leading to Improved Cardiac Function Following Myocardial Infarction // *Circulation*. 2016. V. 133. № 15. P. 1484.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020143>.
 52. *Hu D., Nicholls P.K., Claus M., Wu Y., Shi Z., Greene W.K., Ma B.* Immunofluorescence characterization of innervation and nerve-immune cell interactions in mouse lymph nodes // *Eur. J. Histochem.* 2019. V. 63. № 4. P. 3059.
<https://doi.org/10.4081/ejh.2019.3059>.
 53. *Hughes G.A., Allen J.M.* Neural modulation of bovine mesenteric lymph node contraction // *Exp. Physiol.* 1993. V. 78. № 5. P. 663.
<https://doi.org/10.1113/expphysiol.1993.sp003714>.
 54. *Ilyff J.J., Wang M., Liao Y., Plogg B.A., Peng W., Gundersen G.A., Benveniste H., Vates G.E., Deane R., Goldman S.A., Nagelhus E.A., Nedergaard M.* A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β // *Sci. Transl. Med.* 2012. V. 4. 147ra111.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>.
 55. *Jackson D.G.* Leucocyte trafficking via the lymphatic vasculature- mechanisms and consequences // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. P. 471.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00471>.
 56. *Jankovic J.* Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2008. V. 79. P. 368.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>.
 57. *Ji R.C.* The role of lymphangiogenesis in cardiovascular diseases and heart transplantation // *Heart Fail. Rev.* 2021.
<https://doi.org/10.1007/s10741-021-10188-5>.
 58. *Johanson C.E., Duncan J.A. 3rd, Klinge P.M., Brinker T., Stopa E.G., Silverberg G.D.* Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: new challenges in health and disease // *Cerebrospinal Fluid Res.* 2008. V. 5.10.
<https://doi.org/10.1186/1743-8454-5-10>.
 59. *Johnson L.A., Banerji S., Lawrance W., Gileadi U., Prota G., Holder K.A.* Dendritic cells enter lymph vessels by hyaluronan-mediated docking to the endothelial receptor LYVE-1 // *Nat. Immunol.* 2017. V. 18. P. 762.
<https://doi.org/10.1038/ni.3750>.
 60. *Johnson L.A., Jackson D.G.* Hyaluronan and Its Receptors: Key Mediators of Immune Cell Entry and Trafficking in the Lymphatic System // *Cells*. 2021. V. 10. № 8. P. 2061.
<https://doi.org/10.3390/cells10082061>.
 61. *Katakai T., Hara T., Lee J.-H., Gonda H., Sugai M., Shimizu A.* A novel reticular stromal structure in lymph node cortex: an immuno-platform for interactions among dendritic cells, T cells and B cells // *Int. Immunol.* 2004. V. 16. P. 1133.
<https://doi.org/10.1093/intimm/dxh113>.
 62. *Koller A., Mizuno R., Kaley G.* Flow reduces the amplitude and increases the frequency of lymphatic vasomotion: role of endothelial prostanoids // *Am. J. Physiol.* 1999. V. 277. № 6. P. R1683.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.277.6.R1683>.
 63. *Leak L.V., Cadet J.L., Griffin C.P., Richardson K.* Nitric oxide production by lymphatic endothelial cells in vitro // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1995.

- V. 217. № 1. P. 96.
<https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.2750>.
64. *Leclers D., Durand K., Dutour A., Barrière G., Monteil J., Rigaud M., Sturtz F.* Lymphatic vessels and cancer // *Med. Sci. (Paris)*. 2005. V. 21. № 10. P. 839.
<https://doi.org/10.1051/medsci/20052110839>.
 65. *Lee W., Ko S.Y., Mohamed M.S., Kenny H.A., Lengyel E., Naora H.* Neutrophils facilitate ovarian cancer premetastatic niche formation in the omentum // *J. Exp. Med.* 2019. V. 216. P. 176.
<https://doi.org/10.1084/jem.20181170>.
 66. *Levick J.R., Michel C.C.* Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle // *Cardiovasc. Res.* 2010. V. 87. P. 198.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvq062>.
 67. *Ling S., Lin H., Liang L., Xu J., Xu C., Zhao W., Liu Z.* Development of new lymphatic vessels in alkali-burned corneas // *Acta Ophthalmol.* 2009. V. 87. P. 315.
<https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01349.x>
 68. *Liu Y., Xia Y., Qiu C.H.* Functions of CD169 positive macrophages in human diseases (Review) // *Biomed. Rep.* 2021. V. 14. № 2. P. 26.
<https://doi.org/10.3892/br.2020.1402>.
 69. *Liu X., De la Cruz E., Gu X., Balint L., Oxendine-Burns M., Terrones T., Ma W., Kuo H.H., Lantz C., Bansal T., Thorp E., Burr ridge P., Jakus Z., Herz J., Cleaver O., Torres M., Oliver G.* Lymphoangiocrine signals promote cardiac growth and repair // *Nature*. 2020. V. 588. № 7839. P. 705.
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2998-x>
 70. *Lobov G.I.* Electrophysiological properties of the smooth muscle cell membrane in lymphatic vessels // *Doklady Biol. Sciences*. 1984. T. 277. № 1–6. C. 499.
 71. *Lobov G.I.* The Rheological Properties of the Large Lymphatic Vessels // *Fiziol. Zh. SSSR Im. I. M. Sechenova*. 1990. V. 76. № 3. P. 371. (in Russian).
 72. *Lobov G.I.* Relaxing Effect of Hydrogen Sulfide on Isolated Bovine Mesenteric Lymph Nodes // *Bull Exp. Biol Med.* 2020. V. 169. № 2. P. 192.
<https://doi.org/10.1007/s10517-020-04848-z>
 73. *Lobov G.I.* The Role of Hydrogen Sulfide in the Dilatation of Mesenteric Lymphatic Vessels in Bulls // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020. V. 169. № 3. P. 302.
<https://doi.org/10.1007/s10517-020-04874-x>
 74. *Lobov G.I., Dvoretzki D.P.* Endothelium-dependent hyperpolarization-mediated relaxation pathway in bovine mesenteric lymph nodes // *Dokl. Biol. Sci.* 2019. V. 484. № 1. P. 10.
<https://doi.org/10.1134/S001249661901006X>.
 75. *Lobov G.I., Orlov R.S.* Electrical and contractile activity of the lymphangions of the mesenteric lymphatic vessels // *Fiziol. Zh. SSSR Im. I.M. Sechenova*. 1983. V. 69. № 12. P. 1614. (in Russian).
 76. *Lobov G.I., Orlov R.S.* Self-regulation of the pump function of the lymphangion // *Fiziol. Zh. SSSR Im. I.M. Sechenova*. 1988. V. 74. № 7. P. 977. (in Russian).
 77. *Lobov G.I., Orlov R.S., Kostikova M.A.* Active and passive mechanical properties of the wall of the lymphangion // *Fiziol. Zh. SSSR Im. I.M. Sechenova*. 1989. V. 75. № 2. P. 218. (in Russian).
 78. *Lobov G.I., Pan'kova M.N.* NO-dependent Modulation of Contractile Function in Capsule of Lymph Nodes // *Russ. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova*. 2010. V. 96. № 5. P. 489 (in Russian).
 79. *Lobov G.I., Pan'kova M.N., Dvoretzki D.P., Sergeev I.V.* Characteristic of the active and passive mechanical properties of the lymph node capsule // *Dokl. Biol. Sci.* 2010. V. 434. P. 310.
<https://doi.org/10.1134/S0012496610050054>.
 80. *Lobov G.I., Pan'kova M.N.* Effects of stimulation of nervous fibres upon contractile activity of the tracheo-bronchial lymphatic node capsules' smooth muscles // *Russ. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova*. 2011. V. 97. № 11. P. 1215. (in Russian).
 81. *Lobov G.I., Pan'kova M.N.* Effect of histamine on contractile activity of smooth muscles in bovine mesenteric lymph nodes // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012. V. 152. № 4. P. 406.
<https://doi.org/10.1007/s10517-012-1539-5>.
 82. *Lobov G.I., Unt D.V.* Protective effect of dexamethasone on lipopolysaccharide-induced inhibition of contractile function of isolated lymphatic vessels and nodes // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018. V. 165. № 5. P. 602.
<https://doi.org/10.1007/s10517-018-4222-7>.
 83. *Lobov G.I., Nepiyushchikh Z.V.* Structure and physiology of the lymphatic vasculature // *Regional blood circulation and microcirculation*. 2020. V. 19. № 3. P. 5–18. (in Russian.)
<https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-5-18>
 84. *Louie D.A.P., Liao S.* Lymph Node Subcapsular Sinus Macrophages as the Frontline of Lymphatic Immune Defense // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. 347.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00347>.
 85. *Mackay C.R., Kimpton W.G., Brandon M.R., Cahill R.N.* Lymphocyte subsets show marked differences in their distribution between blood and the afferent and efferent lymph of peripheral lymph nodes // *J. Exp. Med.* 1988. V. 167. № 6. P. 1755.
<https://doi.org/10.1084/jem.167.6.1755>.
 86. *Maisel K., Sasso M.S., Potin L., Swartz M.A.* Exploiting lymphatic vessels for immunomodulation: Rationale, opportunities, and challenges // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017. V. 114. P. 43.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.005>.
 87. *Matsuda H., Shigemoto Y., Sato N.* Neuroimaging of Alzheimer's disease: focus on amyloid and tau PET // *Jpn. J. Radiol.* 2019. V. 37. P. 735.
<https://doi.org/10.1007/s11604-019-00867-7>.
 88. *Mestre H., Mori Y., Nedergaard M.* The Brain's Glymphatic System: Current Controversies // *Trends Neurosci.* 2020. V. 43. № 7. P. 458.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.04.003>.
 89. *Mestre H., Hablitz L. M., Xavier A. L., Feng W., Zou W., Pu T.* Aquaporin-4-dependent glymphatic solute transport in the rodent brain // *eLife*. 2018. 7. e40070.
<https://doi.org/10.7554/eLife.40070>.
 90. *Michel C.C.* Starling: the formulation of his hypothesis of microvascular fluid exchange and its significance after 100 years // *Exp. Physiol.* 1997. V. 82. P. 1.
<https://doi.org/10.1113/expphysiol.1997.sp004000>.
 91. *Milasan A., Smaani A., Martel C.* Early rescue of lymphatic function limits atherosclerosis progression in

- Ldlr(—/—) mice // *Atherosclerosis*. 2019. V. 283. P. 106.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.031>.
92. *Minciacci V.R., Freeman M.R., Di Vizio D.* Extracellular vesicles in cancer: exosomes, microvesicles and the emerging role of large oncosomes // *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2015. V. 40. P. 41.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.02.010>.
93. *Miyazaki T., Miyazaki A.* Hypercholesterolemia and Lymphatic Defects: The Chicken or the Egg? // *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. V. 23. № 8. 701229.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.701229>.
94. *Moran I., Grootveld A.K., Nguyen A., Phan T.G.* Subcapsular Sinus Macrophages: The Seat of Innate and Adaptive Memory in Murine Lymph Nodes // *Trends Immunol.* 2019. V. 40. № 1. P. 35.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2018.11.004>.
95. *Nedergaard M., Goldman S.A.* Brain drain // *Sci. Am.* 2016. V. 314. № 3. P. 44.
<https://doi.org/10.1038/scientificamerican0316-44>.
96. *Ohhashi T., Azuma T., Sakaguchi M.* Active and passive mechanical characteristics of bovine mesenteric lymphatics // *Am. J. Physiol.* 1980. V. 239. № 1. P. H88.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.1980.239.1.H88>.
97. *Ohtani O., Ohtani Y.* Structure and function of rat lymph nodes // *Arch. Histol. Cytol.* 2008. V. 71. № 2. P. 69–76.
<https://doi.org/10.1679/aohc.71.69>.
98. *Oliver G., Alitalo K.* The lymphatic vasculature: recent progress and paradigms // *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 2005. V. 21. P. 457–83.
<https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.21.012704.132338>.
99. *Oliver G., Kipnis J., Randolph G.J., Harvey N.L.* The Lymphatic Vasculature in the 21(st) Century: Novel Functional Roles in Homeostasis and Disease // *Cell.* 2020. V. 182. № 2. P. 270.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.039>.
100. *Olszewski W.L., Sawicki Z.* Radiological evidence of lymphatic drainage of bone marrow cavity in long bones // *Lymphology.* 1977. V. 10. P. 1.
101. *Pan'kova M.N., Lobov G.I.* Effect of Heparin on Contractile Activity of Lymph Node Capsule // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015. V. 159. № 5. P. 632.
<https://doi.org/10.1007/s10517-015-3033-3>.
102. *Paudyal R., LoCastro E., Reyngold M., Do R.K., Konar A.S., Oh J.H., Dave A., Yu K., Goodman K.A., Shukla-Dave A.* Longitudinal Monitoring of Simulated Interstitial Fluid Pressure for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients Treated with Stereotactic Body Radiotherapy // *Cancers (Basel)*. 2021. V. 13. № 17. 4319.
<https://doi.org/10.3390/cancers13174319>.
103. *Petrova T.V., Koh G.Y.* Biological functions of lymphatic vessels // *Science*. 2020. V. 10. 369(6500):eaax4063.
<https://doi.org/10.1126/science.aax4063>.
104. *Podgrabinska S., Skobe M.* Role of lymphatic vasculature in regional and distant metastases // *Microvasc. Res.* 2014. V. 95. P. 46.
<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2014.07.004>.
105. *Rademakers T., van der Vorst E.P., Daissormont I.T., Otten J.J., Theodorou K., Theelen T.L., Gijbels M., Anisimov A., Nurmi H., Lindeman J.H.* Adventitial lymphatic capillary expansion impacts on plaque T cell accumulation in atherosclerosis // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. 45263.
<https://doi.org/10.1038/srep45263>.
106. *Rahier J.F., Dubuquoy L., Colombel J.F., Jouret-Mourin A., Delos M., Ferrante M., Sokol H., Hertogh G.D., Salleron J., Geboes K.* Decreased lymphatic vessel density is associated with postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease // *Inflamm. Bowel. Dis.* 2013. V. 19. P. 2084.
<https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182971cec>.
107. *Randolph G.J., Bala S., Rahier J.F., Johnson M.W., Wang P.L., Nalbantoglu I., Dubuquoy L., Chau A., Pariente B., Kartheuser A.* Lymphoid Aggregates Remodel Lymphatic Collecting Vessels that Serve Mesenteric Lymph Nodes in Crohn Disease // *Am. J. Pathol.* 2016. V. 186. P. 3066.
<https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.07.026>.
108. *Razavi M.S., Nelson T.S., Nepiyushchikh Z., Gleason R.L., Dixon J.B.* The relationship between lymph-angion chain length and maximum pressure generation established through in vivo imaging and computational modeling // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017. V. 313. № 6. P. H1249.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00003.2017>.
109. *Rockson S.G.* Lymphedema // *Am. J. Med.* 2001. V. 110. P. 288.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00727-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00727-0).
110. *Rohner N.A., McClain J., Tuell S.L., Warner A., Smith B., Yun Y., Mohan A., Sushniitha M., Thomas S.N.* Lymph node biophysical remodeling is associated with melanoma lymphatic drainage // *FASEB J.* 2015. V. 11. P. 4512.
<https://doi.org/10.1096/fj.15-274761>.
111. *Rutili G., Arfors K.E.* Protein concentration in interstitial and lymphatic fluids from the subcutaneous tissue // *Acta Physiol. Scand.* 1977. V. 99. № 1. P. 1.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1977.tb10345.x>.
112. *Sacchi G., Weber E., Aglianò M., Cavina N., Comparini L.* Lymphatic vessels of the human heart: precollectors and collecting vessels. A morpho-structural study // *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* 1999. V. 31. № 4. P. 515.
113. *Santambrogio L.* The Lymphatic Fluid // *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2018. V. 337. P. 111.
<https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2017.12.002>.
114. *Schmid-Schonbein G.W.* Microlymphatics and lymph flow // *Physiol. Rev.* 1990. V. 70. № 4. P. 987.
<https://doi.org/10.1152/physrev.1990.70.4.987>.
115. *Sibler E., He Y., Ducoli L., Keller N., Fujimoto N., Dieterich L.C., Detmar M.* Single-Cell Transcriptional Heterogeneity of Lymphatic Endothelial Cells in Normal and Inflamed Murine Lymph Nodes // *Cells*. 2021. V. 10. № 6. 1371.
<https://doi.org/10.3390/cells10061371>.
116. *Sleeman J.P.* The lymph node pre-metastatic niche // *J. Mol. Med. (Berl.)*. 2015. V. 93. P. 1173.
<https://doi.org/10.1007/s00109-015-1351-6>.
117. *Sloop C.H., Dory L., Roheim P.S.* Interstitial fluid lipoproteins // *J. Lipid Res.* 1987. V. 28. № 3. P. 225.
118. *Takeda A., Hollmen M., Dermadi D., Pan J., Brulois K.F., Kaukonen R., Lonnberg T., Bostrom P., Koskivuo I., Irjala H., Miyasaka M., Salmi M., Butcher E.C., Jalakanen S.* Single-Cell Survey of Human Lymphatics

- Unveils Marked Endothelial Cell Heterogeneity and Mechanisms of Homing for Neutrophils // *Immunity*. 2019. V. 51. P. 561. e565.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.06.027>.
119. *Telinius N., Baandrup U., Rumessen J., Pilegaard H., Hjortdal V., Aalkjaer C., Boedtkjer D.B.* The human thoracic duct is functionally innervated by adrenergic nerves // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2014. V. 306. P. H206.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00517.2013>.
 120. *Thomas J.L., Jacob L., Boisserand L.* Lymphatic system in central nervous system // *Med. Sci (Paris)*. 2019. V. 35. № 1. P. 55.
<https://doi.org/10.1051/medsci/2018309>.
 121. *Thornbury K.D., McHale N.G., Allen J.M., Hughes G.* Nerve-mediated contractions of sheep mesenteric lymph node capsules // *J. Physiol.* 1990. V. 422. P. 513.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1990.sp017998>.
 122. *Trincot C.E., Xu W., Zhang H., Kulikauskas M.R., Caranasos T.G., Jensen B.C., Sabine A., Petrova T.V., Caron K.M.* Adrenomedullin Induces Cardiac Lymphangiogenesis After Myocardial Infarction and Regulates Cardiac Edema Via Connexin 43 // *Circ. Res.* 2019. V. 124. P. 101.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313835>.
 123. *Trzewik J, Mallipattu S.K, Artmann G.M., Delano F.A., Schmid-Schönbein G. W.* Evidence for a second valve system in lymphatics: endothelial microvalves // *The FASEB J.* 2001. V. 15. P. 1711.
<https://doi.org/10.1096/fj.01-0067com>.
 124. *Unt D.V., Lobov G.I.* Inhibitory effect of interferons on contractive activity of bovine mesenteric lymphatic vessels and nodes // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017. V. 164. № 2. P. 123.
<https://doi.org/10.1007/s10517-017-3939-z>.
 125. *Van Helden D.F.* Pacemaker potentials in lymphatic smooth muscle of the guinea-pig mesentery // *J. Physiol.* 1993. V. 471. P. 465.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1993.sp019910>
 126. *Vignes S.* Lymphedema: From diagnosis to treatment // *Rev. Med. Interne.* 2017. V. 38. № 2. P. 97.
<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2016.07.005>.
 127. *von der Weid P.Y., Crowe M.J., Van Helden D.F.* Endothelium-dependent modulation of pacemaking in lymphatic vessels of the guinea-pig mesentery // *J. Physiol.* 1996. V. 493. Pt 2. P. 563.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1996.sp021404>.
 128. *von der Weid P.Y., Zhao J., Van Helden D.F.* Nitric oxide decreases pacemaker activity in lymphatic vessels of guinea pig mesentery // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001. V. 280. № 6. P. H2707.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.6.H2707>.
 129. *von der Weid P.Y., Muthuchamy M.* Regulatory mechanisms in lymphatic vessel contraction under normal and inflammatory conditions // *Pathophysiology.* 2010. V. 17. № 4. P. 263.
<https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2009.10.005>
 130. *Wong B.W., Zecchin A., García-Caballero M., Carmeliet P.* Emerging Concepts in Organ-Specific Lymphatic Vessels and Metabolic Regulation of Lymphatic Development // *Dev. Cell.* 2018. V. 45. № 3. P. 289.
<https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.03.021>.
 131. *Zhou H., Lei P.J., Padera T.P.* Progression of Metastasis through Lymphatic System // *Cells.* 2021. V. 10. № 3. 627.
<https://doi.org/10.3390/cells10030627>.
 132. *Zoltzer H.* Morphology and Physiology of Lymphatic Endothelial Cells. In: *Microvasculature Research: Biology and Pathology.* Ed. by Shepro D., and D'Amore P.A. San Diego: Elsevier Academic Press. 2006. P. 535–544.
 133. *Zweifach B.W., Prather J.W.* Micromanipulation of pressure in terminal lymphatics in the mesentery // *Am. J. Physiol.* 1975. V. 228. № 5. P. 1326.
<https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1975.228.5.1326>.

Lymphatic System in Normal and in Pathology

G. I. Lobov*

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

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

Abstract—The lymphatic system is a network of lymphatic vessels that begins in the tissues and ends in lymphatic ducts that drain into the large veins in the neck. The lymphatic system also includes lymphoid organs. Lymphatic vessels perform the most important function of maintaining homeostasis of the extracellular fluid by removing metabolic products, cells and cellular debris from tissues. The lymphatic system is responsible for the absorption of lipids and their delivery into the blood. It is also the structural foundation of the immune system and is essential for the development and maintenance of immune responses. This review presents data on the structure and functions of the lymphatic vascular network that have formed over the last century, as well as the results of recent studies, which have significantly supplemented and changed our understanding of the functions of the lymphatic system under physiological conditions and under certain pathological conditions.

Keywords: lymphatic vessels, lymph nodes, lymphangion, endothelial cells, smooth muscle cells, glymphatic system

УДК 612.062

РОЛЬ САРКОМЕРНОГО БЕЛКА ТИТИНА В НАСОСНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА

© 2022 г. В. И. Капелько*

Институт экспериментальной кардиологии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ,
Москва, 121552 Россия

*e-mail: valk69@yandex.ru

Поступила в редакцию 20.03.2021 г.

После доработки 02.06.2021 г.

Принята к публикации 14.09.2021 г.

В обзоре рассмотрена история открытия саркомерного белка титина (коннектина), его участие в пассивном напряжении миокарда, роль в сократительной функции нормального сердца, при адаптации и патологии.

Ключевые слова: коннектин, миокард, диастола, растяжимость, расслабимость, кардиомиопатия, адаптация

DOI: 10.31857/S0301179822020059

ВВЕДЕНИЕ

Представления о механике мышц были заложены А. Хиллом еще в 1918 г. Он охарактеризовал механическую модель мышцы в виде трех компонентов — сократительного, последовательного эластического и параллельного эластического. Предполагалось, что сократительный элемент свободно растяжим, упругий последовательный эластический элемент растягивается при развитии силы сократительным элементом, а при расслаблении мышцы этот же элемент вытягивает сократительный элемент до прежней длины. Параллельный эластический элемент берет на себя нагрузку в покое и тем самым определяет длину сократительного элемента.

Эти представления были полностью подтверждены для сердечной мышцы [67] и позже дополнены введением вязкостного компонента, который позволяет мышце постепенно приспосабливаться к новой длине. Параллельный эластический компонент в структуре сердечной мышцы более упругий, чем в скелетной мышце, это защищает ее от перерастяжения саркомеров, теоретически возможного при избыточном притоке крови к сердцу. Первоначально думали, что роль эластических компонентов выполняют эластиновые и коллагеновые белки, составляющие каркас внеклеточного матрикса. Они оплетают кардиомиоциты, образуя своеобразные футляры, где клетки не могут сместиться друг относительно друга, и стабилизируют структуру миокарда. Однако эластиновые белки растягиваются только

при действии достаточно большой силы, а коллагеновые белки практически нерастяжимы.

Следовательно, растяжение волокон миокарда в физиологическом диапазоне внешней нагрузки должно происходить за счет параллельного эластического компонента, расположенного непосредственно в кардиомиоцитах, в частности, в саркомерах миофибрилл. Также наличие вязких свойств, характерных для миокарда, указывает на участие в этом компоненте неких белковых структур. Но помимо актиновых и миозиновых нитей, взаимодействие которых в ходе сокращения было открыто британскими учеными А. Нухлеу, Н. Нухлеу и J. Hanson и получило название “теории скользящих нитей” (1954–1957), не было известно наличие других белков, которые могли бы выполнять функции последовательного и параллельного эластических компонентов.

В 1976 г. группа японских биохимиков во главе с Магуама [56] идентифицировала крупный белок, локализованный в саркомерах преимущественно в диске I между диском A и линией Z. Он был назван коннектином, поскольку соединяет концы миозиновых волокон с границей саркомера и тем самым удерживает миозиновые нити в постоянном положении. Его масса составляла 18% от всех белков миокарда [57] и была в 3 раза больше, чем в скелетных мышцах. Вскоре группа из Техаса [78], применив другой метод, также выделила данный белок, но без упоминания о работе Магуама, и назвала его “титин” по аналогии с греческим “титан” (громадный), поскольку его масса (более 3 МДа) делает его наибольшим бел-

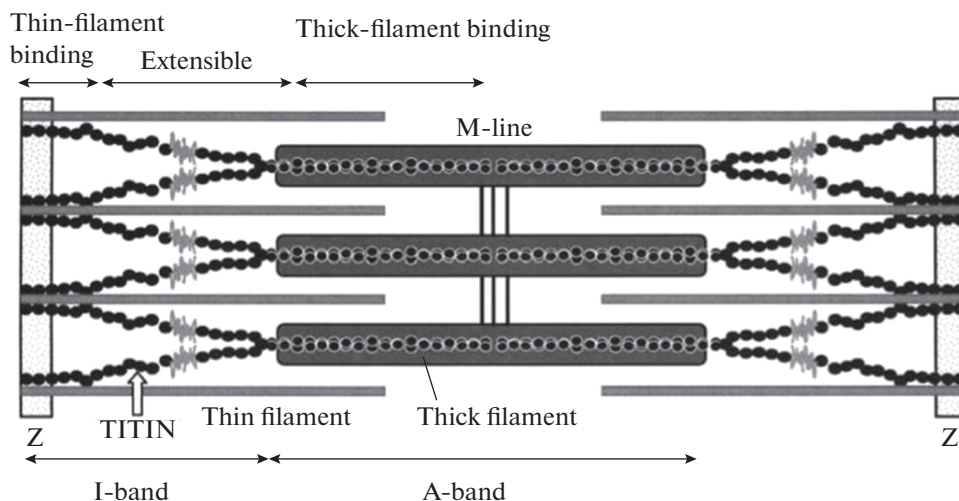


Рис. 1. Место титина в структуре саркомера сердечной мышцы. И тонкие актиновые нити, и толстые миозиновые нити фиксированы к границам саркомера – линиям Z [26].

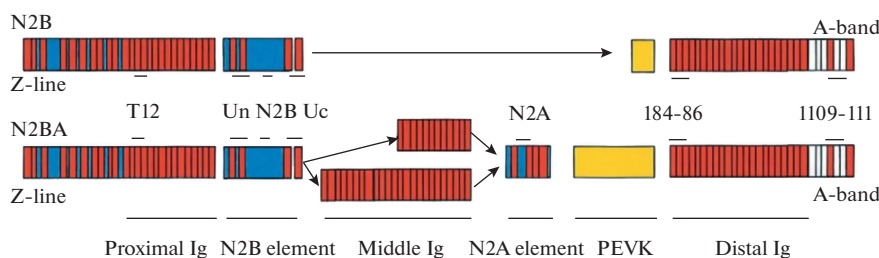


Рис. 2. Структура и локализация изоформ титина в саркомерах сердечной мышцы [73]. Изоформа N2B состоит из проксимального (слева) и дистального (справа) сегментов, собственно сегмента N2B и короткого PEVK сегмента. В структуре N2BA присутствуют те же элементы, только количество PEVK больше и, кроме того, добавлены изоформа N2A, аналогичная той, которая находится в скелетной мышце, и вставлен фрагмент Ig доменов с варьируемым (12–25) их количеством. Между изоформами показаны антитела, использованные для идентификации отдельных сегментов молекулы.

ком в организме млекопитающих. Японские авторы показали идентичность обоих белков [58], что подчеркивает их приоритет, но в силу большей цитируемости в США название “титин” упоминалось чаще и превалирует в наше время, хотя роли этого белка конечно лучше отвечает термин “коннектин”.

КОННЕКТИН/ТИТИН – СТРУКТУРА И СВОЙСТВА

Коннектин/титин – это гигантский белок, самый большой из всех белков в теле млекопитающих. Его молекулярная масса в скелетных мышцах превышает 3 МДа, в сердечной мышце по разным данным его масса составляет от 2.5 МДа [30] до 3.5 МДа [51]. Основная часть этого белка локализована в диске I, т.е. в той структуре саркомера, которая подвергается удлинению при растяжении мышцы (рис. 1).

Структура титина была установлена в 1995 г. [47]. Белок разделен на 3 сегмента, причем два из них являются общими в скелетной и сердечной мышцах, но различаются по наличию третьего сегмента. Общие сегменты – это 1) последовательно соединенные иммуноглобулин-подобные домены (Ig сегменты) и 2) сегмент, состоящий из остатков пролина, глутамата, валина и лизина (PEVK). Третий сегмент в скелетной мышце N2A, а в сердечной мышце – оригинальный N2B и смешанный N2BA сегменты. Примерная структура изоформ в миокарде показана на рис. 2.

Сегмент N2A состоит из 4 Ig доменов и 106 остатков PEVK уникальной последовательности. В сердечной мышце сегмент N2B состоит из 3 Ig доменов и 572 остатков уникальной последовательности, а его растяжимый фрагмент включает также 37 Ig доменов и сегмент PEVK, содержащий 163 остатка уникальной последовательности. Комбинированная изоформа N2BA [15, 22] со-

стоит из сегментов PEVK с 600–800 остатками и варьируемым количеством Ig доменов (12–25), которые разделяются на проксимальные (близкие к линии Z) и дистальные (близкие к диску A) участки [8]. Большое количество остатков PEVK а также Ig доменов повышает массу изоформы N2B приблизительно до 3.0 МДа, а для изоформы N2BA – до 3.3–3.5 МДа. Разница обусловлена наличием большего количества Ig доменов и сегментов PEVK [51]. В миокарде новорожденных присутствует и третья изоформа FST (10–12), она имеет наибольший размер – приблизительно 3.6–3.8 МДа, поскольку содержит еще большее количество Ig доменов и сегментов PEVK.

Все сегменты в миокарде удлиняются в физиологическом диапазоне длины саркомеров и поэтому могут рассматриваться как трехкомпонентная молекулярная пружина [53, 72], удлиняющаяся при растяжении и укорачивающаяся при устранении растяжения. Следовательно, чем более упругой является пружина, тем большее сопротивление она оказывает при растяжении и тем больше сжимается при снятии напряжения. А priori очевидно, что в сердечной мышце изоформы титина должны быть более упругие, поскольку нужно строго ограничивать степень растяжения саркомеров. Следовательно, изолированные кардиомиоциты должны сжиматься сильнее при снятии внешней нагрузки. Естественная их длина составляет около 1.85 мк, что составляет около 84% от длины, при которой достигается максимальная сила сокращений (2.2 мк). Упругость титина в миокарде более чем в 20 раз превышает таковую в скелетной мышце [30].

Упругость изоформы N2B, как было показано ранее, гораздо выше, чем упругость изоформы N2BA. Это различие обусловлено не только разными характеристиками собственно N2B и N2BA, но также различием сегментов Ig и PEVK. Изоформа N2BA содержит в несколько раз большее число Ig доменов, чем изоформа N2B; также в изоформе N2BA максимальная длина сегмента PEVK составляет около 200 нм, в то время как в изоформе N2B она составляет около 60 нм [29]. Соответственно, изоформа N2BA оказывает меньшее сопротивление при растяжении, что характеризует ее повышенную растяжимость.

Дальнейшее изучение структуры титина позволило установить характер связи миозиновых нитей с линией Z. Предлагается наличие двух компонентов молекулы в диске I. Один из них, длиной около 0.1 мк, “заякоривает” молекулу в линии Z, он располагается вдоль нитей актина, и его длина остается неизменной при растяжении саркомера [27]. Второй компонент связывает концы миозиновых нитей с первым компонентом, причем каждая миозиновая нить связывает 6 молекул титина [28]. Это позволяет удерживать

концы миозиновых нитей на постоянном месте, ограничивая диск A.

Также в работе этой группы [74] с помощью специфических антител и иммуноэлектронной микроскопии было впервые установлено сосуществование двух изоформ в одном саркомере. При этом каждая из этих изоформ функционировала самостоятельно, вне связи с другой. Свойства данного саркомера зависели, таким образом, от соотношения изоформ. В бычьем миокарде преобладала изоформа N2BA, а в крысином миокарде – N2B.

Соотношение изоформ N2BA/N2B сильно варьирует среди сердец млекопитающих [15]. У крупных животных, а также у человека оно колеблется от 80 : 20 до 60 : 40, а у мелких (крыс, мышей) оно гораздо ниже (20 : 80). Это эволюционно обусловлено не только различными размерами сердец, но главным образом частотой их сокращений. У крупных животных основным компонентом минутного объема является ударный объем, который формируется на основе повышенного растяжения саркомеров в диастоле, поэтому превалирует менее упругая и более растяжимая изоформа N2BA. У мелких животных главным компонентом минутного объема является высокая частота сокращений, длительность диастолической паузы короткая, что требует быстрого завершения расслабления, в котором должна принимать участие упругая изоформа N2B.

ТИТИН И ПАССИВНОЕ НАПРЯЖЕНИЕ МИОКАРДА

Очевидно, что более упругая изоформа N2B должна оказывать большее сопротивление при растяжении миокардиальных волокон, чем изоформа N2BA. Это демонстрирует рис. 3 [72]. Из рисунка видно, что именно изоформа N2B, имеющаяся только в сердечной мышце, создает гораздо большее сопротивление перерастяжению саркомеров, что крайне важно для сохранения сократительной функции миокарда.

В самой изоформе N2B растяжимость сегментов сильно различается. Наиболее растяжимыми являются сегменты иммуноглобулиновых доменов, они начинают растягиваться уже при длине саркомеров 1.8 мк, а другие сегменты – N2B и PEVK – растягиваются, начиная с 2.0 мк (рис. 4). При максимальной физиологической длине саркомера 2.2 мк длина Ig доменов в 4–5 раз больше, чем длина других сегментов. Следовательно, N2B и особенно PEVK являются наиболее упругими компонентами, сдерживающими перерастяжение саркомеров.

В свете данных о растяжимости изоформ N2B и N2BA очевидно, что обе изоформы участвуют в создании пассивного напряжения миокарда при

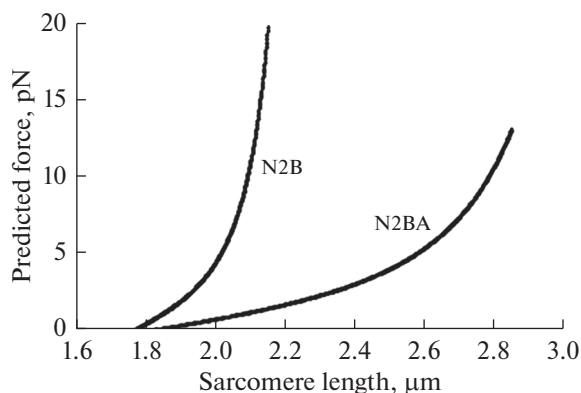


Рис. 3. Сопротивление изоформ титина из желудочка крысы (N2B) и предсердия быка (N2BA) при растяжении саркомеров миокарда. Наличие изоформы N2B (крыса) гарантирует саркомеры миокарда от перерастяжения [72].

его растяжении, но в разной степени. Сердца животных, характеризующихся различным соотношением N2BA/N2B, обнаруживают различное пассивное напряжение. Сердца крупных животных, в которых преобладает изоформа N2BA, характеризуются меньшим напряжением при наполнении желудочка [24]. Более того, в сердцах собаки и свиньи отношение N2BA/N2B на 30% выше в субэндокардиальных слоях по сравнению с субэпикардиальными [24, 37]. Отмечено также повышение этого соотношения в процессе онтогенеза [51]. Можно также отметить, что в миокарде N2B представляет трехкомпонентную пружину, а в скелетной мышца изоформа N2A содержит только тандем иммуноглобулинов и сегмент PEVK, именно они являются растяжимыми элементами. Таким образом, изоформа N2A является двухкомпонентной пружинной [72].

Любопытное сравнение растяжимости компонентов изоформ N2B и N2BA было проведено на миокарде крысы с преобладанием N2B и миокарде предсердия быка с преобладанием N2BA [73]. Иммуноглобулиновые сегменты растягивались одинаково, но из-за меньшей длины в изоформе N2B относительное растяжение было больше, создавая таким образом более высокое сопротивление. Тот же феномен наблюдали при сравнении растяжимости сегментов PEVK. Растяжение сегментов N2B начиналось сразу после длины 1.8 мк. Эти данные объясняют, почему миокард животных, содержащих преимущественно изоформу N2BA, характеризуется пониженным пассивным напряжением [15].

Применение циклов “растяжение—снятие растяжения” показало, что пассивное напряжение включает вязкий компонент [28]. Это проявляется наличием петли гистерезиса, при которой возврат к исходной длине происходит таким обра-

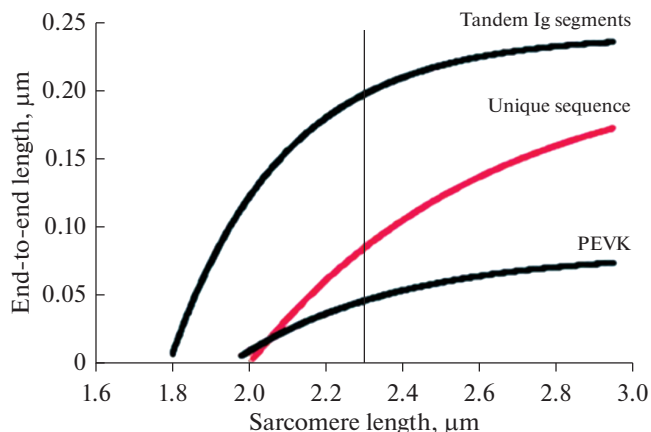


Рис. 4. Растяжимость компонентов изоформы N2B. Наиболее растяжимыми являются сегменты иммуноглобулиновых доменов, а наименее растяжимыми — собственно сегмента N2B (unique sequence) и сегмента PEVK [73].

зом, что при каждой повторной длине саркомера во время возврата к прежней длине его напряжение становится меньше, чем при растяжении. Другим проявлением вязкости является постепенное снижение пассивного напряжения после быстрого растяжения мышцы. Источник вязкости пока установить не удалось, возможно им могут быть связи титина с актином, связи сегментов N2B и PEVK с близлежащими молекулами или раскрытие Ig доменов [19].

Обнаружена зависимость пассивного напряжения миокарда от концентрации Ca^{++} [23, 46]. Ее связывают со способностью доменов PEVK связываться с актином при повышенной концентрации Ca^{++} и тем самым замедлять скольжение между титином и актином, повышая пассивное напряжение [45, 83]. Вместе с тем обнаружена разница в реагировании на Ca^{++} между миокардом быка и крысы, значительно отличающимися по соотношению N2BA/N2B. В миокарде быка с повышенным содержанием N2BA ионы Ca^{++} значительно повышали пассивное напряжение миокарда при его растяжении, а миокард крысы с повышенным содержанием N2B не реагировал на Ca^{++} [23].

В поддержании пассивного напряжения, кроме титина, участвуют и структуры коллагена. В физиологическом диапазоне длины саркомеров (1.9–2.1 мк) основным компонентом оказывается титин, вклад промежуточных нитей невелик — около 10%, а при длине 2.2–2.3 мк основное сопротивление оказывают коллагены внеклеточного матрикса [30]. Хотя обе структуры реагируют одинаково на растяжение, вклад коллагена относительно “запаздывает” по сравнению со включением титина, т.е. он включается при большей длине саркомеров.

Существует некоторая разница между видами животных. Так, у крысы коллаген включается уже с длины саркомера 2.1 мк, а у свиньи — с 2.2 мк [28], что свидетельствует о более высокой упругости миокарда крысы. Более высокое пассивное напряжение присуще сердцам мелких животных с высокой частотой сокращений, что важно для обеспечения быстрого возврата саркомеров в прежнее положение и обеспечения быстрого наполнения желудочка [28].

Интересный метод был применен для оценки относительного вклада титина и коллагена на изолированных сердцах, перфузируемых через аорту. Для устранения влияния сокращений применяли искусственное разрушение сарколеммы мышечных волокон, и в этих условиях определяли соотношение “объем–давление” в полости левого желудочка [19]. При полной экстракции мышечных белков выяснилось, что титин ответственен за 80% всего пассивного напряжения в желудочке. Вклад внеклеточного матрикса сравнивается со вкладом титина только при достижении длины саркомеров более 2.2 мк. Таким образом, в физиологических условиях пассивное напряжение миокарда определяется почти исключительно титином.

УЧАСТИЕ ТИТИНА В СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Первоначальное мнение о титине как только пассивной структуре сейчас пересмотрено. В ряде экспериментов на разных объектах показано, что титин влияет на сократительную способность миокарда. Удаление титина из трабекул сердца крысы снижало силу активируемого ионами Ca^{++} сокращения [25]. Скинированные (лишенные сарколеммы) миоциты сердца мыши выдерживали при длине саркомеров 2.0 и 2.3 мк и измеряли силу их сокращения в ответ на добавление максимальной концентрации Ca^{++} к среде. При каждой длине сравнивали чувствительность миофибрилл к Ca^{++} в условиях, когда пассивное напряжение было различно. Низкое напряжение наблюдали при длительном выдерживании миоцитов, а повышенное — сразу после растяжения до данной длины. При каждой длине величина pCa , характеризующая чувствительность миофибрилл, была ниже сразу после растяжения, при повышенном пассивном напряжении. Это означает повышение чувствительности миофибрилл к Ca^{++} [16].

Другим фактором, облегчающим актомиозиновое взаимодействие, является обнаруженное в этих опытах уменьшение толщины миоцитов при повышенном растяжении, что предполагает более тесный контакт между миозиновыми и актиновыми нитями. Кроме того, в данной ситуации может включаться и третий фактор — наличие в

структуре титина нитей, прикрепляющихся разными концами к актиновой и миозиновой нитям [28]. В ходе укорочения они естественно сжимаются, облегчая тем самым движение миозиновой нити вдоль актиновой.

Вероятно, эти факторы также участвуют в физиологическом эффекте увеличения силы сокращений сердца при увеличенном наполнении желудочка. Повышение диастолической упругости увеличивало способность миокарда развивать более высокое напряжение при увеличении объема изолированного сердца [50], т.е. повышается эффективность механизма Старлинга, что характерно для сердец крупных млекопитающих.

Другие экспериментальные данные согласуются с таким представлением. Изолированный фрагмент титина, находящийся в диске А, добавленный к миоцитам с гиперпроницаемой сарколеммой, не изменял чувствительность миофибрилл к Ca^{++} в уже растянутых саркомерах, но повышал при ненагруженной длине [16]. Эти данные можно интерпретировать как блокирование актомиозинового взаимодействия в расслабленной нерастянутой мышце. То же наблюдалось в саркомерах, сокращенных до длины, меньшей, чем в свободно лежащей мышце [36]. Применительно к сердцу это означает, что титин может ингибировать актомиозиновое взаимодействие при сильном сокращении в условиях малого наполнения желудочка. Напротив, при растяжении саркомеров зависимость силы сокращений от длины была тем больше, чем выше было пассивное напряжение миокарда [6]. Все эти данные позволили сделать вывод, что упругость титина — главный регулятор сократительной активности поперечнополосатых мышц [15, 24, 52].

Участие титина в процессе расслабления можно предполагать на основе его тесных связей с актиновыми и миозиновыми нитями. Основные данные получены на изолированных трабекулах, в которых можно измерять длину саркомеров. Недостатком этого метода является необходимость изучения работы мышцы в изометрическом режиме, который довольно далек от физиологического. Процесс изометрического расслабления был проанализирован в работе [69]. Сокращение и расслабление изучали при быстрой смене раствора с высокой и низкой концентрацией Ca^{++} . Процесс развития напряжения происходил довольно медленно, в течение 1–1.5 с, в то время как процесс расслабления после очень кратковременной задержки происходил гораздо быстрее — примерно за 0.2–0.3 с. Авторы пришли к выводу, что кинетика изометрического расслабления определяется константой размыкания актомиозиновых связей.

С таким заключением согласуются результаты работы, в которой удаление изоформы N2B не

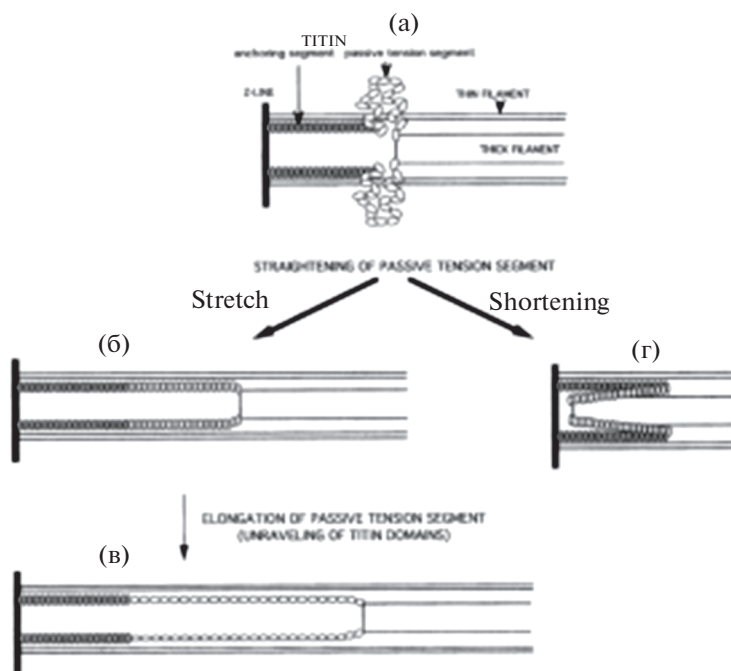


Рис. 5. Представления о структуре эластического компонента титина при изменении длины саркомеров. (а) “ненагруженная” (slack) длина; (б) изменения компонента при растяжении или чрезмерном сжатии саркомера; (в) сильное растяжение саркомера [27].

повлияло на кинетику изометрического расслабления [21]. Впрочем, вопрос о роли данной изоформы в расслаблении отнюдь не столь ясен. Дело в том, что, как было показано в той же работе, после удаления этой изоформы нокаутным способом миокард успевает компенсировать ее отсутствие иным образом, в результате чего пассивное напряжение миокарда не только не снижается, как можно было ожидать, но напротив, повышается. Вероятно, ее устранение привело к значительному повышению упругости другой изоформы N2BA.

Наиболее весомым аргументом в пользу участия титина в процессе расслабления является феномен эластической отдачи (elastic recoil), наблюдавшейся в изолированных сердцах. Данный феномен был открыт давно, еще в 1930 г. Льюисом Катцем [42] на изолированном сердце черепахи. В начальном периоде диастолы он наблюдал увеличение объема желудочка в момент, когда давление в нем продолжало падать. Он впервые определил сердце как присасывающий насос. Гораздо позже это явление было установлено для сердца млекопитающих Brecher [12]. Прекращая доступ крови в ЛЖ, он наблюдал снижение давления в нем ниже нуля. Он указал, что во время сокращения запасается эластическая энергия вследствие растяжения одних эластических элементов и сжатия других. Он же ввел понятие о нулевом давлении в ЛЖ и считал, что присасывание происходит всегда, когда объем ЛЖ в конце систолы меньше уравновешенно-

го объема, при котором не происходит ни растяжения, ни сжатия. В дальнейшем эти результаты были неоднократно подтверждены на разных объектах [60, 63, 70, 84].

Данный феномен наиболее естественно может быть объяснен наличием так называемой “восстанавливающей силы”, осуществляемой титином. Обработка миофибрилл трипсином, разрушающим титин, устраняла “восстанавливающую силу” [36]. Таким образом, подтверждается представление о титине как о двусторонней пружине, растягивающейся как при удлинении саркомера, так и при его укорочении меньше ненагруженной, “пассивной”, длины саркомера [27]. Эластический компонент титина полностью сжат при расслабленных саркомерах (slack длина = 1.85 мк), не испытывающих какого-либо напряжения. Молекула растягивается при увеличении длины до 2.2 мк или при ее уменьшении ниже slack длины. Относительно механизма такого преобразования была высказана гипотеза, ведущая роль в которой отводилась положению иммуноглобулиновых доменов [27]. В полностью расслабленных саркомерах данный компонент, связывающий молекулу титина с миозиновыми нитями, находится в сжатом состоянии, но при удлинении или чрезмерном укорочении саркомеров он распрямляется, создавая силу, направленную на возврат к ненагруженной длине саркомера (рис. 5).

Слабым местом этой гипотезы является относительная низкая упругость данного сегмента,

вряд ли способная обеспечить быстрое возвращение длины саркомеров к своему “нормальному” состоянию. В свете изложенных данных можно высказать альтернативную гипотезу. Основная роль в ней отводится упругим сегментам N2B и PEVK. Их “ненагруженное” состояние наблюдается при длине саркомера равной 2.0 мк (рис. 4). Следовательно, при удлинении саркомера они будут растягиваться, а при укорочении длины саркомеров меньше 2.0 мк сжиматься, создавая усилие, противодействующее дальнейшему укорочению саркомера. Когда же сокращение прекращается, данные сегменты N2B будут быстро отодвигать актиновые нити к линии Z, реализуя тем самым “восстанавливающую” силу.

В поддержку данной гипотезы можно привести данные, полученные на изолированных кардиомиоцитах, находившихся при своей естественной длине, т.е. полностью расслабленных [62]. Изучали миокард желудочков крысы и быка, а также предсердий быка. Известно, что содержание изоформы N2B наибольшее в миокарде крысы и наименьшее в миокарде предсердий быка. Выяснилось, что восстанавливающая сила была прямо пропорциональна пассивной упругости кардиомиоцитов, а она наибольшая в кардиомиоцитах миокарда крысы с повышенным уровнем изоформы N2B. Таким образом, подтверждается представление о N2B как самой упругой части титина, участвующей в реализации восстанавливающей силы. В одной из последних работ, выполненной на полностью расслабленных кардиомиоцитах из сердца человека было установлено, что расслабление происходило быстрее при повышенной упругости миофибрилл [17].

Изометрический режим, в котором изучали расслабление, не предполагает существенного изменения длины саркомеров. Более естественные условия создаются при работе изолированной мышцы в изотоническом режиме при малой нагрузке, когда укорочение максимально. В этих условиях скорость расслабления, т.е. возвращения мышцы к прежней длине после сокращения, всегда гораздо больше, чем скорость укорочения [1, 41]. Эта ситуация противоположна той, которая наблюдается при изометрическом сокращении, в котором скорость расслабления всегда меньше скорости сокращения.

Причина такого различия, по-видимому, состоит в различии исходной длины мышц. В изометрическом режиме опыты обычно выполняли при длине саркомеров близкой к максимальной, а в изотоническом режиме с малой нагрузкой длина саркомеров близка к ее естественной ненагруженной длине, и укорочение происходит в диапазоне, когда действует “восстанавливающая сила”. Согласно исследованиям японских авторов [71, 81] максимальное сокращение папилляр-

ной мышцы крысы или левого желудочка мышцы достигается при длине саркомеров 2.1 мк. Поскольку в изотоническом режиме с минимальной нагрузкой степень растяжения саркомеров вряд ли превышает 1.9 мк, можно полагать, что данный объект является удобным для исследования восстанавливающей силы.

Участие изоформы N2B в реализации восстанавливающей силы особенно важно для сердец мелких животных, таких как крысы и мыши. Высокая частота сокращений сердца (400–600/мин) сильно ограничивает длительность диастолической фазы, поэтому быстрое возвращение актиновых и миозиновых нитей в прежнее положение является критичным для выполнения насосной функции этих сердец. Не случайно поэтому они содержат повышенное количество изоформы N2B с высокой упругостью.

Изучение участия титина *in vivo* в фазе расслабления левого желудочка (ЛЖ) по естественным причинам весьма затруднено. Объектом изучения служит соотношение между объемом и давлением в нем. Дискуссионным и важным в настоящее время является вопрос – участвует ли “восстанавливающая” сила титина в каждом сокращении или только в тех, которые сопровождаются укорочением саркомеров ниже предела “ненагруженной длины”. Эта дискуссия [65, 85] возникла вначале из-за вопроса, какой момент считать состоянием, при котором на миофибрилле не действует никакая сила, а давление в левом предсердии и желудочке одинаково. Такой момент Brecher [12] определял как нулевое давление в ЛЖ. Но нулевой уровень давления наблюдается не всегда, чаще давление в течение всей диастолы остается на повышенном уровне. Nikolic et al. [60] развили это положение, уточнив его как значение объема, при котором проходит через 0 кривая, отражающая сумму силы отдачи и противоположно направленной пассивной силы, порождаемой растяжением стенок ЛЖ при его наполнении.

Это положение раскритиковали Shmuylovich et al. [65], они указали, что при нулевом уровне давления в ЛЖ сохраняются некие эластические силы и предложили альтернативный вариант – считать точкой диастазы некий “равновесный” объем ЛЖ, при котором нет эластических сил, т.е. саркомеры находятся близко к своей нерастянутой естественной длине. По понятным причинам такой момент гораздо сложнее определить, и в конечном итоге дискуссия свелась к вопросу – существует ли “восстанавливающая” сила в сокращениях, когда давление в диастоле ЛЖ не падает ниже нуля. Yellin and Nikolic возражают против этого, а Shmuylovich et al. считают, что давление в ЛЖ при этом не обязательно должно снижаться ниже 0, главное, чтобы оно было ниже давления в левом предсердии. Но такая ситуация естественна,

в том числе и при дилатационной кардиомиопатии, иначе насосная функция сердца не могла бы осуществляться. При этом величина присасывания должна характеризовать состояние миокарда – при дилатации она гораздо меньше. Эту величину можно определять по эхокардиограмме [54].

При рассмотрении этого вопроса следует опираться на сведения об упругости компонентов титина. Согласно вышеприведенным данным [27], восстанавливающая сила, реализуемая укорочением Ig доменов, возникает только при длине саркомеров меньше естественной, и это соответствует взглядам Yellin and Nikolic. Аргументация Shmuylovich et al. гораздо слабее, но мнение об участии восстанавливающей силы или эластической отдачи практически в каждом сокращении выглядит привлекательным, потому что трудно допустить, чтобы эволюция, предусмотревшая участие титина в акте сокращения, не предусмотрела его участия в механизме расслабления.

В самом деле, если максимальное напряжение достигается при длине саркомеров 2.1–2.2 мк, то в нормальных условиях работа сердца происходит в диапазоне длины саркомеров 1.9–2.0 мк. При этом саркомеры в работающем сердце укорачиваются приблизительно на 10% [71], следовательно, вполне возможно укорочение саркомеров до 1.8 мк, т.е. меньше естественной ненагруженной длины, и можно ожидать включения восстанавливающей силы. Наши данные, полученные в опытах с кратковременным пережатием нижней полой вены [2], вполне согласуются с таким представлением. Закономерное уменьшение конечного диастолического объема при ограничении притока сопровождалось ускоренным расслаблением и более глубоким снижением минимального диастолического давления. Степень этих изменений была тем больше, чем меньше был конечный систолический объем.

Согласно расчетам [30, 36], в кардиомиоцитах крысы в пределах длины саркомеров 1.6–2.1 мк титин ответственен за 90% пассивной силы и по крайней мере за 60% восстанавливающей силы. По мере уменьшения содержания титина вследствие обработки трипсином восстанавливающая сила постепенно снижалась. Отсутствие титина (после обработки трипсином) снимает ограничения на чувствительность саркомеров к Ca^{++} – укорочение при той же концентрации становится гораздо больше. Это означает, что возвращение саркомеров к прежней длине при расслаблении обеспечивается не только восстанавливающей силой [72], но и возникающей деактивацией миофибрилл. Результаты работы [68] показали, что удлинение саркомеров ненагруженной мышцы начинается, когда концентрация Ca^{++} в миоплазме составляет около 30–50% от максимальной ак-

тивирующей концентрации, т.е. когда уровень Ca^{++} еще достаточно высок.

Согласно представлениям [35], титин играет центральную роль во взаимосвязи между концентрацией Ca^{++} и длиной миокардиальных волокон в ходе всего цикла сокращения–расслабления, и сниженный уровень титина может служить одним из факторов, вызывающих диастолическую дисфункцию [35].

В целом можно заключить, что участие титина в каждом цикле расслабления является вероятным – ведь если структуры титина помогают развитию укорочения саркомеров, то почему не допустить, что они могут участвовать и в обратном процессе? Но требуются более конкретные данные. В этом плане весьма перспективной представляется недавно созданная методика опытов на изолированном кардиомиоците, позволяющая имитировать соотношения силы и длины, как это происходит на уровне целого сердца [35].

АДАПТАЦИЯ

В своих фундаментальных трудах Ф.З. Меерсон разделял адаптацию на кратковременную и долговременную. Кратковременная адаптация возникает при начале действия какого-либо фактора на работающую структуру, а долговременная – при длительном действии этого фактора. Наиболее естественным примером может служить физическая нагрузка, при которой сердцу нужно значительно увеличить интенсивность насосной функции. Это происходит за счет увеличения частоты сокращений и повышения растяжимости ЛЖ. Быстрая активация достигается за счет действия катехоламинов, которые через посредство адренорецепторов активируют усиленный вход Ca^{++} в сократительный аппарат, что повышает и частоту, и силу сокращений. Кроме того, активируется сигнальный путь через протеинкиназу А, которая наряду с тропонином I фосфорилирует также молекулу титина, прежде всего – изоформу N2B [83], в результате чего снижается ее упругость, а значит – увеличивается растяжимость миокарда, способствуя лучшему наполнению камеры желудочка [28].

Сравнительная эффективность действия адренормиметиков на миокард животных зависит от соотношения N2BA /N2B. В работе на скинированных волокнах миокарда, полученных от желудочков крысы и быка, а также предсердия быка было обнаружено преимущественное снижение упругости в миокарде крысы с повышенным содержанием N2B и наименьшее – в предсердиях быка, в которых преобладает изоформа N2BA [24]. Вместе с тем в этой работе также было установлено, что адренормиметики снижают восстанавливающую силу, которая, как известно, также

определяется изоформой N2B, что очевидно обусловлено снижением ее упругости.

Кроме протеинкиназы А несколько других протеинкиназ также фосфорилируют молекулы титина. Протеинкиназа G, зависящая от цГМФ, являющаяся вторичным мессенджером оксида азота и натрий-уретических пептидов, наряду с фосфорилированием саркомерных белков фосфорилирует также изоформу N2B титина [43], что сопровождается повышенной растяжимостью миокарда [13]. Вероятно, протеинкиназы А и G являются конкурентными, так как они фосфорилируют одинаковый сайт в структуре N2B. Кроме них, подобным действием обладает и протеинкиназа CaMKII [39]. Эта протеинкиназа фосфорилирует фосфоламбан и тем самым снимает его ингибирование с фермента SERCA2a, осуществляющего поглощение ионов Ca^{++} в саркоплазматический ретикулум.

Как известно, при действии катехоламинов увеличивается не только сила сокращений, но также повышается их частота. Неудивительно поэтому, что расслабление изолированных кардиомиоцитов из сердца человека происходило быстрее при повышенной частоте сокращений [17]. Миоциты исходно были полностью расслаблены, и таким образом укорочение происходило в пределах меньше ненагруженной длины, т.е. при участии восстанавливающей силы.

Титин является также объектом фосфорилирования протеинкиназой С [37]. Но, в отличие от протеинкиназ А и G, фосфорилирование титина протеинкиназой С сопровождается повышением упругости миокарда. Она так же, как и протеинкиназа G, фосфорилирует саркомерные белки, но и на этом объекте ее эффект оказывается противоположным — она повышает чувствительность тропонина I к ионам Ca^{++} . Таким образом, система регуляции свойств титина имеет широкий диапазон, позволяющий успешно приспосабливать растяжимость миокарда к изменившимся условиям нагрузки на сердце.

Изоформа N2BA также чувствительна к действию протеинкиназы А, но растяжимость этой изоформы ограничивается благодаря противоположному действию ионов Ca^{++} , концентрация которых в миоплазме значительно возрастает при действии катехоламинов. На миокарде с различным соотношением N2BA/N2B (бык и крыса) было показано повышение упругости миокарда быка под влиянием повышения концентрации Ca^{++} , и отсутствие эффекта на миокард крысы. Следовательно, именно изоформа N2BA чувствительна к ионам Ca^{++} [23]. Кроме того, поскольку связь сегмента PEVK изоформы N2B с актином является кальций-зависимой [46], эта изоформа также частично участвует в повышении пассивного напряжения [83].

Противоположное действие Ca^{++} по сравнению с катехоламинами оправдано необходимостью предотвратить перерастяжение саркомеров, поскольку изоформа N2BA также чувствительна к действию протеинкиназы А. Результат этих противоположных влияний обусловлен наличием более короткого растяжимого сегмента в молекуле N2B, что и определяет преобладающее влияние на растяжимость молекулы титина в сердцах с повышенным содержанием изоформы N2B [28]. Данная ситуация представляет пример сбалансированного влияния на функционирующую структуру, предотвращая ее избыточную активацию.

Дефосфорилирование титина осуществляется протеинфосфатазами, например, серинтреониновая фосфатаза 5 (PP5) дефосфорилирует изоформу N2B в миокарде. Обычно PP5 аутоингибируется, но может активироваться под влиянием некоторых факторов, например, шаперона Hsp90 [44]. Этим объясняется, почему под влиянием увеличенного образования пероксида водорода в молекуле титина образуются дисульфидные связи, в результате упругость молекулы возрастает. Кроме того, дефосфорилирование титина может возникать вследствие недостаточной активности NO-синтазы. В результате дефосфорилирования титина растет диастолическое давление и затрудняется наполнение сердца.

Долговременная адаптация осуществляется посредством структурной перестройки в том же направлении, как и кратковременная, и зависит от вида нагрузки. Если эта нагрузка требует увеличенного ударного объема, соотношение изоформ N2BA/N2B сдвигается влево [55]. Если же нагрузка имеет преимущественно силовой характер, как например при стенозе аорты или гипертонии, соотношение сдвигается вправо [34].

Очевидно, что эти изменения происходят на основе перестройки генетического аппарата. Титин кодируется одним геном TTN, содержащим 368 эксонов. Многочисленные варианты сплайсинга создают изоформы с различной структурой пружин [8]. Но перестройка сплайсинга требует соответствующей сигнализации. Титин уже давно рассматривается как сенсор механического напряжения миокарда [26]. Его ключевая роль обусловлена наличием тесной связи не только с сократительными, но и с белками цитоскелета (филамин, интегрин), а также с линией Z через телетонин и альфа-актинин, связывающий титин с частью актиновой нити, контактирующей с линией Z [7]. Особенно важно участие белков линии Z. Изоформа N2B непосредственно контактирует с двумя белками FHL1 и FHL2, локализованными в ядре и действующими как коактиваторы транскрипции. Именно через них проходит сигнал активации гипертрофии [7].

ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЦА

Титин — громадный белок, и это делает мутации его молекулы весьма вероятными. В настоящее время мутации титина у человека активно изучают, найдено около 20 мутаций. Эти формы получили название титинопатий. Подавляющее большинство из них (около 90%) реализуются в виде дилатационной кардиомиопатии, а оставшаяся часть — в виде гипертрофической кардиомиопатии [31]. Причина такого различия пока неясна. Можно высказать предположение, что нарушение структуры титина скорее скажется на снижении пассивной упругости, поскольку основной функцией титина является создание сопротивления растяжению волокон миокарда.

Мутации обычно изменяют соотношение N2BA/N2B. При дилатационной кардиомиопатии это соотношение значительно повышено [55], но на ранней стадии недостаточности, при сохраненной фракции выброса оно оказалось почти вдвое меньше — 17/83 против 35/65 [76]. Это позволяет думать, что указанное соотношение меняется в ходе развития недостаточности. Убедительные данные в пользу такого представления получены при анализе ХСН, развивающейся у собак при длительной искусственно вызванной тахикардии [9, 79]. На первой стадии соотношение N2BA/N2B уменьшалось — в соответствии с кратковременной адаптацией сердца к высокой частоте сокращений, а затем повышалось в конечной стадии процесса при формировании дилатационной кардиомиопатии. Эти данные были впоследствии подтверждены [40].

Изменения титина возникают при разных заболеваниях сердца почти всегда. Отмечено повышение пассивной упругости миокарда в образцах, взятых у пациентов с диастолической дисфункцией [11]. Применение протеинкиназы А устранило ее, что позволяет полагать снижение активности этой протеинкиназы *in vivo*. Повышение диастолической упругости в миокарде пациентов с ХСН, в том числе с диастолической дисфункцией [11], сочеталось с повышением активности протеинкиназы С, и ее ингибирование представляется одним из новых способов терапии ХСН [7]. Но в то же время соотношение N2BA/N2B у них не было снижено, как можно было ожидать, а, напротив, повышено, что позволяет предполагать повышенную растяжимость титина. Причина повышенного напряжения миокарда осталась невыясненной, удаление актина или прекращение актомиозинового взаимодействия не повлияли на упругость миокарда. Но применение протеинкиназ А или G нормализовало пассивное напряжение миокарда. Общее фосфорилирование титина не было изменено, но фосфорилирование N2B было меньше, чем N2BA, что вероятно и послужило причиной повышенного пассивного на-

пряжения миокарда. Другая причина может быть связана с повышенным фосфорилированием сегмента PEVK.

Наличие диабета обычно сочетается с повышенным пассивным напряжением миокарда у пациентов с ХСН, в том числе с диастолической дисфункцией [77]. При гипотиреозидизме, напротив, пассивное напряжение миокарда снижено, что сочеталось с повышенным содержанием изоформы N2BA [79].

В последнее время в структуре кардиологии выделяют отдельное направление — кардиоонкологию. Успехи в лечении опухолей, достигнутые главным образом применением антрациклиновых антибиотиков, в основном доксорубина, осложнены нередким развитием кардиомиопатии и ХСН. Доксорубин нарушает функцию митохондрий, вызывает окислительный стресс, при этом снижается сократимость миокарда. Наиболее естественным механизмом компенсации сниженной сократимости является мобилизация механизма Старлинга, основу которого составляет повышенная растяжимость миокарда. У крыс, получивших 4 инъекции доксорубина в небольшой дозе, было установлено снижение диастолической упругости миокарда за счет повышенного фосфорилирования титина [3]. Соотношение N2BA/N2B повысилось почти вдвое — с 14/86 до 26/74. Эти изменения способствовали поддержанию фракции изгнания на нормальном уровне, т.е. предотвратили наступление систолической дисфункции.

При разных видах возникновения патологии сердца важным, а возможно и обязательным компонентом патогенеза является окислительный стресс. При этом в молекуле титина усиленно образуются дисульфидные связи, в результате пассивное напряжение миокарда повышается, а растяжимость снижается [32]. В недавних работах на сердцах крыс, получавших доксорубин 2 или 4 нед., одновременно с доксорубином вводили митохондриально-ориентированный антиоксидант пластомитин [66]. Он успешно предотвратил развитие систолической дисфункции после 4 инъекций доксорубина [4] и развитие диастолической дисфункции после 2 инъекций доксорубина [5]. Вместе с тем следует отметить, что применение данного антиоксиданта в качестве терапевтического средства при уже развившейся кардиомиопатии сомнительно, поскольку окислительный стресс возникает при остром действии какого-либо повреждающего фактора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гигантский саркоплазматический белок коннектин был открыт в 1976 г. японскими биохимиками (Miyuyama et al.). В 1979 г. другая группа

биохимиков (Wang et al.) также выделила этот белок, но назвала его титином (от греческого “титан” – громадный). В силу более частой цитируемости в США данное название закрепилось, хотя термин “коннектин” больше соответствует роли этого белка, поскольку основное его местонахождение – в диске I саркомера, где он служит связующим звеном между концами миофибрилл и границей саркомера – линией Z.

Коннектин/титин обнаружен во всех мышцах. В скелетной мышце присутствует его изоформа N2A, а в сердечной N2B и N2BA. Основная роль титина состоит в поддержании пассивного напряжения миокарда, предотвращающего перерастяжение саркомеров. Для скелетной мышцы это не актуально, так как там перерастяжение невозможно из-за жестко закрепленных концов мышцы. В сердечной мышце таких ограничителей нет, и поэтому там присутствует более упругая изоформа N2B и смешанная N2BA. Каждая изоформа имеет в своем составе различное количество иммуноглобулиновых доменов и сегментов PEVK. Иммуноглобулиновые домены представляют “первую линию обороны” – они удлиняются уже при любом растяжении саркомеров. Более упругие пептиды – собственно N2B единицы и сегменты PEVK растягиваются уже при приближении длины саркомеров к максимально эффективной.

Соотношение изоформ варьирует в сердцах разных животных. Миокард мелких млекопитающих характеризуется низким отношением N2BA/N2B, а миокард крупных животных и человека – высоким отношением. Это различие связано главным образом с различной частотой сокращений – у крыс и мышей она в несколько раз выше. Очень короткая диастолическая пауза требует быстрого завершения расслабления, что достигается в том числе благодаря более упругой структуре титина. Преобладание изоформы N2BA в миокарде крупных животных обеспечивает повышенную растяжимость миокарда, что особенно важно для увеличения ударного объема.

Роль титина не ограничивается только поддержанием пассивного напряжения. Он участвует в акте сокращения благодаря наличию своих нитей, приближающих актиновые нити к миофибриллам, и модулирует чувствительность миофибрилл к ионам Ca^{++} – снижает чувствительность при малой длине саркомеров и повышает при большой. Роль титина в расслаблении бесспорна – он является “двигателем” эластической отдачи желудочка при низком конечносистолическом объеме, обеспечивая присасывание крови из предсердия. При обычном конечносистолическом объеме роль титина не столь очевидна, но весьма вероятна. Во всяком случае сердца с более упругой структурой титина характеризуются более высокой скоростью удлинения волокон при расслаблении.

Титин участвует и в кратковременной, и в долговременной адаптации сердца к различным нагрузкам. При необходимости увеличить минутный объем протеинкиназы A и G фосфорилируют изоформу N2B, повышая растяжимость миокарда, а при необходимости развивать повышенное давление протеинкиназа C фосфорилирует изоформу N2BA, повышая упругость миокарда. Долговременная адаптация в первом случае сопровождается повышением соотношения N2BA/N2B, а во втором – снижением этого соотношения. Многочисленные генетические мутации титина обычно сопровождаются развитием дилатационной кардиомиопатии. Показаны закономерные изменения свойств титина при различных болезнях сердца.

Обзор выполнен при финансовой поддержке гранта РФФИ № 18-015-00271.

Автор благодарен доктору биологических наук Елене Владимировне Лукошковой за ценные замечания при обсуждении материалов обзора.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Капелько В.И., Горина М.С. Кальциевая регуляция сокращения и расслабления миокарда. В кн: Регуляция сократительной функции и метаболизма миокарда. М. Наука, 1987. С. 79.
2. Капелько В.И., Абрамов А.А., Лакомкин В.Л., Лукошкова Е.В. Компенсаторные изменения диастолы при уменьшении притока к сердцу. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины // 2020. принята к печати 18.10
3. Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Студнева И.М., Уланова А.Д., Вихлянец И.М., Просвирнин А.В., Лукошкова Е.В., Капелько В.И. Ранние изменения энергетического метаболизма и изоформного состава и уровня фосфорилирования титина при диастолической дисфункции // Кардиология. 2020. Т. 60. № 2. С. 4.
4. Лакомкин В.Л., Студнева И.М., Абрамов А.А., Просвирнин А.В., Веселова О.М., Писаренко О.И., Капелько В.И. Митохондриальный антиоксидант пластомитин изменяет энергетический статус и улучшает сократимость миокарда при доксорубициновой кардиомиопатии // Кардиологический вестник. 2020. № 2. С. 24.
5. Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В., Просвирнин А.В., Капелько В.И. Митохондриальный антиоксидант пластомитин в предотвращении диастолической дисфункции, вызываемой доксорубицином // Кардиология. 2020. 60 (7). С. 40
6. Ait-Mou Y., Hsu K., Farman G.P., Kumar M., Greaser M.L., Irving T.C., de Tombe P.P. Titin strain contributes to the Frank-Starling law of the heart by structural rearrangements of both thin- and thick-filament proteins // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2016. V. 113 (8). С. 2306. <https://doi.org/10.1073/pnas.1516732113>
7. Anderson B.R., Granzier H.L. Titin-based tension in the cardiac sarcomere: molecular origin and physiological adaptations // Prog. Biophys. Mol. Biol. 2012. V. 110

- (2–3). C. 204.
<https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2012.08.003>
8. *Bang M.L., Centner T., Fornoff F., Geach A.J., Gotthardt M., McNabb M., Witt C.C., Labeit D., Gregorio C.C., Granzier H., Labeit S.* The complete gene sequence of titin, expression of an unusual approximately 700-kDa titin isoform, and its interaction with obscurin identify a novel Z-line to I-band linking system // *Circ. Res.* 2001. V. 89. P. 1065. [PubMed: 11717165]
 9. *Bell S.P., Nyland L., Tischler M.D., McNabb M., Granzier H., LeWinter M.M.* Alterations in the determinants of diastolic suction during pacing tachycardia // *Circ. Res.* 2000. V. 87. P. 235. [PubMed: 10926875]
 10. *Borbely A., Falcao-Pires I., van Heerebeek L., Hamdani N., Edes I., Gavina C., Leite-Moreira A.F., Bronzwaer J.G., Papp Z., van der Velden J., Stienen G.J., Paulus W.J.* Hypophosphorylation of the Stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium // *Circ. Res.* 2009. V. 104. P. 780. [PubMed: 19179657]
 11. *Borbely A., van der Velden J., Papp Z., Bronzwaer J.G., Edes I., Stienen G.J., Paulus W.J.* Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure // *Circulation.* 2005. V. 111. P. 774. [PubMed: 15699264]
 12. *Brecher G.A.* Experimental evidence of ventricular diastolic suction // *Circ. Res.* 1956. V. 4. P. 513
 13. *Burley D.S., Ferdinandy P., Baxter G.F.* Cyclic GMP and protein kinase-G in myocardial ischaemia-reperfusion: opportunities and obstacles for survival signaling // *Br. J. Pharmacol.* 2007. V. 152. P. 855 [PubMed: 17700722]
 14. *Cazorla O., Wu Y., Irving T.C., Granzier H.* Titin-based modulation of calcium sensitivity of active tension in mouse skinned cardiac myocytes // *Circ. Res.* 2001. V. 88. P. 1028. [PubMed: 11375272]
 15. *Cazorla O., Freiburg A., Helmes M., Centner T., McNabb M., Wu Y., Trombitas K., Labeit S., Granzier H.* Differential expression of cardiac titin isoforms and modulation of cellular stiffness // *Circ. Res.* 2000. V. 86(1). P. 59.
 16. *Cazorla O., Wu Y., Irving T.C., Granzier H.* Titin-based modulation of calcium sensitivity of active tension in mouse skinned cardiac myocytes // *Circ. Res.* 2001. V. 88. P. 1028
 17. *Chen Mei-Pian, Salome A., Kiduko, Nancy S., Saad., Benjamin D., Canan A.K., Mohler P.J., Janssen P.M.L.* Stretching single titin molecules from failing human hearts reveals titin's role in blunting cardiac kinetic reserve // *Cardiovasc Res.* 2020. V. 116. P. 127. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz043>
 18. *Chung C.S., Bogomolovas J., Gasch A., Hidalgo C.G., Labeit S., Granzier H.L.* Titin-actin interaction: PEVK-actin-based viscosity in a large animal // *J. Biomed. Biotechnol.* 2011. P. 310791. <https://doi.org/10.1155/2011/310791>
 19. *Chung C.S., Granzier H.L.* Contribution of titin and extracellular matrix to passive pressure and measurement of sarcomere length in the mouse left ventricle // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2011. V. 50(4). P. 731. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.01.005>
 20. *Chung C.S., Granzier H.L.* Contribution of titin and extracellular matrix to passive pressure and measurement of sarcomere length in the mouse left ventricle // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2011. V. 50. P. 731.
 21. *Elhamine F., Radke M.H., Pfitzer G., Granzier H., Gotthardt M., Stehle R.* Deletion of the titin N2B region accelerates myofibrillar force development but does not alter relaxation kinetics // *J. Cell Sci.* 2014. V. 127 (Pt 17). P. 3666. <https://doi.org/10.1242/jcs.141796>
 22. *Freiburg A., Trombitas K., Hell W., Cazorla O., Fougereousse F., Centner T., Kolmerer B., Witt C., Beckmann J.S., Gregorio C.C., Granzier H., Labeit S.* Series of Exon-Skipping Events in the Elastic Spring Region of Titin as the Structural Basis for Myofibrillar Elastic Diversity // *Circ. Res.* 2000. V. 86. P. 1114.
 23. *Fujita H., Labeit D., Gerull B., Labeit S., Granzier H.L.* Titin isoform-dependent effect of calcium on passive myocardial tension // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. V. 287(6). P. H2528.
 24. *Fukuda N., Wu Y., Nair P., Granzier H.L.* Phosphorylation of titin modulates passive stiffness of cardiac muscle in a titin isoform dependent manner // *J. Gen. Physiol.* 2005. V. 125. P. 257. PMID: 15738048
 25. *Fukuda N., Sasaki D., Ishiwata S., Kurihara S.* Length dependence of tension generation in rat skinned cardiac muscle: role of titin in the Frank-Starling mechanism of the heart // *Circulation.* 2001. V. 104. P. 1639.
 26. *Granzier H., Labeit S.* Cardiac titin: an adjustable multifunctional spring // *J. Physiol.* 2002. V. 541(Pt 2). P. 335.
 27. *Granzier H., Helmes M., Trombitas K.* Nonuniform Elasticity of Titin in Cardiac Myocytes: A Study Using Immunoelectron Microscopy and Cellular Mechanics // *Biophysical J.* 1996. V. 70. P. 430.
 28. *Granzier H.L., Labeit S.* The giant protein titin: a major player in myocardial mechanics, signaling, and disease // *Circ. Res.* 2004. V. 94 (3). P. 284.
 29. *Granzier H., Helmes M., Cazorla O., McNabb M., Labeit D., Wu Y., Yamasaki R., Redkar A., Kellermayer M., Labeit S., Trombitas K.* Mechanical Properties of Titin Isoforms // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2000. V. 481. P. 283 https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4267-4_17
 30. *Granzier H.L., Irving T.C.* Passive Tension in Cardiac Muscle: Contribution of Collagen, Titin, Microtubules, and Intermediate Filaments // *Biophysical J.* 1995. V. 68. P. 1027.
 31. *Greaser M.L.* Stressing the giant: a new approach to understanding dilated cardiomyopathy // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2009. V. 47. P. 347. [PubMed: 19555694]
 32. *Grutzner A., Garcia-Manyes S., Kotter S., Badilla C.L., Fernandez J.M., Linke W.A.* Modulation of titin-based stiffness by disulfide bonding in the cardiac titin N2-B unique sequence // *Biophys J.* 2009. V. 97. P. 825. [PubMed: 19651040]
 33. *Hamdani N., Herwig M., Linke W.A.* Tampering with springs: phosphorylation of titin affecting the mechanical function of cardiomyocytes // *Biophys. Rev.* 2017. V. 9 (3). P. 225. <https://doi.org/10.1007/s12551-017-0263-9>
 34. *Hamdani N., Bishu K.G., von Frieling-Salewsky M., Redfield M.M., Linke W.A.* Deranged myofilament phosphorylation and function in experimental heart failure with preserved ejection fraction // *Cardiovasc Res.* 2013. V. 97 (3). P. 464.

35. *Helmes M., Najafi A., Palmer B.M., Bree E., Rijnveld N., Iannuzzi D., van der Velden J.* Mimicking the Cardiac Cycle in Intact Cardiomyocytes Using Diastolic and Systolic Force Clamps; Measuring Power Output // *Cardiovasc. Res.* 2016. V. 111 (1). P. 66. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvw072>
36. *Helmes M., Trombitas K., Granzier H.* Titin develops restoring force in rat cardiac myocytes // *Circ. Res.* 1996. V. 79. P. 619.
37. *Hidalgo C., Hudson B., Bogomolovas J., Zhu Y., Anderson B., Greaser M., Labeit S., Granzier H.* PKC phosphorylation of titin's PEVK element: a novel and conserved pathway for modulating myocardial stiffness // *Circ. Res.* 2009. V. 105. P. 631. [PubMed: 19679839]
38. *Hidalgo C., Granzier H.* Tuning the molecular giant titin through phosphorylation-role in health and disease // *Trends Cardiovasc Med.* 2013. V. 23 (5). P. 165. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2012.10.005>
39. *Hoch B., Meyer R., Hetzer R., Krause E.G., Karczewski P.* Identification and expression of δ -isoforms of the multifunctional Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase in failing and nonfailing human myocardium // *Circ. Res.* 1999. V. 84. P. 713. PMID: 10189359
40. *Jaber W.A., Maniu C., Krysiak J., Shapiro B.P., Meyer D.M., Linke W.A., Redfield M.M.* Titin isoforms, extracellular matrix, and global chamber remodeling in experimental dilated cardiomyopathy: functional implications and mechanistic insight // *Circ. Heart. Fail.* 2008. V. 1. P. 192. [PubMed: 19808289]
41. *Kapelko V.I., Gorina M.S.* Calcium regulation of myocardial contraction and relaxation // In: *Sov. Med. Rev. A. Cardiol.* V. 2. Harwood Academic Publ. London. 1989. P. 163.
42. *Katz L.N.* The role played by the ventricular relaxation process in filling the ventricle // *Am. J. Physiol.* 1930. V. 95. P. 542.
43. *Kruger M., Kotter S., Grutzner A., Lang P., Andresen C., Redfield M.M., Butt E., dos Remedios C.G., Linke W.A.* Protein kinase G modulates human myocardial passive stiffness by phosphorylation of the titin springs // *Circ. Res.* 2009. V. 104. P. 87. [PubMed: 19023132]
44. *Krysiak J., Unger A., Beckendorf L., Hamdani N., von Frieling-Salewsky M., Redfield M.M., Dos Remedios C.G., Sheikh F., Gergs U., Boknik P., Linke W.A.* Protein phosphatase 5 regulates titin phosphorylation and function at a sarcomere-associated mechanosensor complex in cardiomyocytes // *Nat. Commun.* 2018. V. 9 (1). P. 262. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02483-3>
45. *Kulke M., Fujita-Becker S., Rostkova E., Neagoe C., Labeit D., Manstein D.J., Gautel M., Linke W.A.* Interaction between PEVK-titin and actin filaments: origin of a viscous force component in cardiac myofibrils // *Circ. Res.* 2001. V. 89. P. 874. [PubMed: 11701614]
46. *Labeit D., Watanabe K., Witt C., Fujita H., Wu Y., Lahmers S., Funck T., Labeit S., Granzier H.* Calcium-dependent molecular spring elements in the giant protein titin // *Proc. Natl Acad. Sci. U S A* 2003. V. 100. P. 13716. [PubMed: 14593205]
47. *Labeit S., Kolmerer B.* Titins: Giant Proteins in Charge of Muscle Ultrastructure and Elasticity // *Science.* 1995. V. 270. Iss. 5234. P. 293. <https://doi.org/10.1126/science.270.5234.293>
48. *Labeit D., Watanabe K., Witt C., Fujita H., Wu Y., Lahmers S., Funck T., Labeit S., Granzier H.* Calcium-dependent molecular spring elements in the giant protein titin // *Proc. Natl Acad. Sci. U S A* 2003. V. 100. P. 13716. [PubMed: 14593205]
49. *Lahmers S., Wu Y., Call D.R., Labeit S., Granzier H.* Developmental control of titin isoform expression and passive stiffness in fetal and neonatal myocardium // *Circ. Res.* 2004. V. 94. P. 505. [PubMed: 14707027]
50. *Lee E.J., Peng J., Radke M., Gotthardt M., Granzier H.L.* Calcium sensitivity and the Frank-Starling mechanism of the heart are increased in titin N2B region-deficient mice // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2010. V. 49 (3). P. 449. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2010.05.006>
51. *LeWinter M.M., Granzier H.* Cardiac titin: a multifunctional giant // *Circulation.* 2010. V. 121(19). P. 2137. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.860171>
52. *Linke W.A.* Titin Gene and Protein Functions in Passive and Active Muscle // *Annu Rev. Physiol.* 2018. V. 80. P. 389. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121234>
53. *Linke W.A., Rudy D.E., Centner T., Gautel M., Witt C., Labeit S., Gregorio C.C.* I-band titin in cardiac muscle is a three-element molecular spring and is critical for maintaining thin filament structure // *J. Cell Biol.* 1999. V. 146 (3). P. 631. <https://doi.org/10.1083/jcb.146.3.631>
54. *Little W.C., Oh J.K.* Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care // *Circulation.* 2009. V. 120. P. 802.
55. *Makarenko I., Opitz C.A., Leake M.C., Neagoe C., Kulke M., Gwathmey J.K., del Monte F., Hajjar R.J., Linke W.A.* Passive stiffness changes caused by upregulation of compliant titin isoforms in human dilated cardiomyopathy hearts // *Circ. Res.* 2004. V. 95 (7). P. 708. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000143901.37063.2f>
56. *Maruyama K., Natori R., Nonomura Y.* New Elastic Protein From Muscle // *Nature.* 1976. V. 262 (5563). P. 58. <https://doi.org/10.1038/262058a0>
57. *Maruyama K.* Connectin/titin, giant elastic protein of muscle // *FASEB J.* 1997. V. 11. P. 341
58. *Maruyama K., Kimura S., Ohashi K., Kuwano Y.* Connectin, an Elastic Protein of Muscle. Identification of "Titin" with Connectin // *J Biochem.* 1981. V. 89. P. 701.
59. *Neagoe C., Opitz C.A., Makarenko I., Linke W.A.* Gigantic variety: expression patterns of titin isoforms in striated muscle and consequences for myofibrillar passive stiffness // *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2003. V. 24 (2–3). P. 175.
60. *Nikolic S., Yellin E.L., Tamura K., Vetter H., Tamura T., Meisner J.S., Frater R.W.* Passive properties of canine left ventricle: diastolic stiffness and restoring forces // *Circ. Res.* 1988. V. 62. P. 1210.
61. *Nikolic S., Yellin E.L.* Point:Counterpoint: Left ventricular volume during diastasis is/is not the physiological in vivo equilibrium volume and is/is not related to diastolic suction // *J. Appl. Physiol.* 2010. V. 109. P. 608.

62. *Preetha N., Yiming W., Helmes M., Norio F., Siegfried L., Granzier H.* Restoring force development by titin/connectin and assessment of Ig domain unfolding // *J. Muscle. Res. Cell. Motil.* 2005. V. 26. P. 307. [PubMed: 16470334]
63. *Robinson T.F., Factor S.M., Sonnenblick E.H.* The heart as a suction pump // *Sci. Am.* 1986. V. 254. P. 84.
64. *Schmiel F.K., Lorenzen N., Fischer G., Harding P., Kramer H.-H.* Diastolic Left Ventricular Function Experimental Study of the Early Filling Period Using the Voigt Model // *Basic Res. Cardiol.* 2005. V. 100 (1). P. 64.
<https://doi.org/10.1007/s00395-004-0487-2>
65. *Shmuylovich L., Chung C.S., Kovács S.J.* Point: left ventricular volume during diastasis is The physiological in vivo equilibrium volume and Is related to diastolic suction // *J. Appl. Physiol.* 2010. V. 109. P. 606.
66. *Skulachev V.P., Anisimov V.N., Antonenko Yu.N., Bakeeva L.E., Chernyak B.V., Eriчев V.P., Filenko O.F., Karginina N.I., Kapelko V.I., Kolosova N.G., Kopnin B.P., Korshunova G.A., Lichinitser M.R., Obukhova L.A., Pasyukova E.G. et al.* An attempt to prevent senescence: A mitochondrial approach // *Biochimica et Biophysica Acta.* 2009. V. 1787(5). P. 437.
<https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2008.12.008>
67. *Sonnenblick E.H.* Implications of muscle mechanics in the heart // *Fed. Proc.* 1962. V. 21. P. 975. PMID: 13978235
68. *Spurgeon H.A., duBell W.H., Stern M.D., Sollott S.J., Ziman B.D., Silverman H.S., Capogrossi M.C., Talo A., Lakatta E.G.* Cytosolic Calcium and Myofilaments in Single Rat Cardiac Myocytes Achieve a Dynamic Equilibrium During Twitch Relaxation // *J. Physiol.* 1992. V. 447. P. 83.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1992.sp018992>
69. *Stehle R., Solzin J., Iorga B., Gomez D., Blaudeck N., Pfützer G.* Mechanical properties of sarcomeres during cardiac myofibrillar relaxation: stretch-induced cross-bridge detachment contributes to early diastolic filling // *J. Muscle. Res. Cell Motil.* 2006. V. 27 (5–7). P. 423.
<https://doi.org/10.1007/s10974-006-9072-7>
70. *Suga H., Goto Y., Igarashi Y., Yamada O., Nozava T., Yasamura Y.* Ventricular suction under zero source pressure for filling // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 1986. V. 251. P. H47.
71. *Toh R., Shinohara M., Takaya T., Yamashita T., Masuda S., Kawashima S., Yokoyama M., Yagi N.* An X-Ray diffraction study on mouse cardiac cross-bridge function in vivo: effects of adrenergic {beta}-stimulation // *Biophys. J.* 2006. V. 90. P. 1723. [PubMed: 16339874]
72. *Trombitás K., Freiburg A., Centner T., Labeit S., Granzier H.* Molecular Dissection of N2B Cardiac Titin's Extensibility // *Biophysical. J.* 1999. V. 77. P. 3189.
73. *Trombitás K., Freiburg A., Greaser M., Labeit S., Granzier H.* From connecting filaments to co-expression of titin isoforms // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2000. V. 481. P. 405.
74. *Trombitás K., Wu Y., Labeit D., Labeit S., Granzier H.* Cardiac titin isoforms are coexpressed in the half-sarcomere and extend independently // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001. V. 281 (4). p. H1793.
75. *Trombitás K., Granzier H.* Actin removal from cardiac myocytes shows that near Z line titin attaches to actin while under tension // *Am. J. Physiol.* 1997. V. 273. (2 Pt 1) P. C662. PMID: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1997.273.2.C6629277364>
76. *van Heerebeek L., Hamdani N., Handoko M.L., Falcao-Pires I., Musters R.J., Kupreishvili K., Ijsselmuiden A.J., Schalkwijk C.G., Bronzwaer J.G., Diamant M., Borbely A., van der Velden J., Stienen G.J., Laarman G.J., Niessen H.W., Paulus W.J.* Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension // *Circulation.* 2008. V. 117. P. 43. [PubMed: 18071071]
77. *van Heerebeek L., Borbely A., Niessen H.W., Bronzwaer J.G., van der Velden J., Stienen G.J., Linke W.A., Laarman G.J., Paulus W.J.* Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure // *Circulation.* 2006. V. 113. P. 1966. [PubMed: 16618817]
78. *Wang K., McClure J., Tu A.* Titin: Major myofibrillar components of striated muscle // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1979. V. 76(8). P. 3698.
79. *Wu Y., Peng J., Campbell K.B., Labeit S., Granzier H.* Hypothyroidism leads to increased collagen-based stiffness and re-expression of large cardiac titin isoforms with high compliance // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2007. V. 42. P. 186. [PubMed: 17069849]
80. *Wu Y., Bell S.P., Trombitás K., Witt C.C., Labeit S., LeWinter M.M., Granzier H.* Changes in titin isoform expression in pacing-induced cardiac failure give rise to increased passive muscle stiffness // *Circulation.* 2002. V. 106. P. 1384. [PubMed: 12221057]
81. *Yagi N., Okuyama H., Toyota H., Araki J., Shimizu J., Iribe G., Nakamura K., Mohri S., Tsujioka K., Suga H., Kajiya F.* Sarcomere-length dependence of lattice volume and radial mass transfer of myosin cross-bridges in rat papillary muscle // *Pflugers. Arch.* 2004. V. 445. P. 238.
82. *Yakupova E.I., Vikhlyantsev I.M., Lobanov M.Y., Galzitskaya O.V., Bobylev A.G.* Amyloid properties of titin // *Biochemistry (Moscow).* 2017. V. 82 (13). P. 1675.
<https://doi.org/10.1134/S0006297917130077>
83. *Yamasaki R., Berri M., Wu Y., Trombitás K., McNabb M., Kellermayer M.S., Witt C., Labeit D., Labeit S., Greaser M., Granzier H.* Titin-actin interaction in mouse myocardium: passive tension modulation and its regulation by calcium/S100A1 // *Biophys. J.* 2001. V. 81. P. 2297. [PubMed: 11566799]
84. *Yamasaki R., Wu Y., McNabb M., Greaser M., Labeit S., Granzier H.* Protein kinase A phosphorylates titin's cardiac-specific N2B domain and reduces passive tension in rat cardiac myocytes // *Circ. Res.* 2002. V. 90. P. 1181. [PubMed: 12065321]
85. *Yellin E.L., Hori M., Yoran C., Sonnenblick E.H., Gabbay S., Frater R.W.M.* Left ventricular relaxation in the filling and non-filling intact canine heart // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 1986. V. 250. P. H620.
86. *Yellin E., Nikolic S.D.* Counterpoint: left ventricular volume during Diastasis is not the physiological in vivo Equilibrium volume and is not related to Diastolic suction // *J. Appl. Physiol.* 2010. V. 109. P. 606.

The Role of Sarcomeric Protein Titin in the Pump Function of the Heart

V. I. Kapelko*

Institute of Experimental Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology. Ministry of Health, Moscow, 121552 Russia

**e-mail: valk69@yandex.ru*

Abstract—The giant sarcoplasmatic protein connectin was discovered in 1976 but soon was renamed as titin in spite of the term connectin is more suitable because it connects the ends of myosin filaments and sarcomer boundary, Z-line. Connectin\titin in skeletal muscles has N2A isoform, and two isoforms, N2B and N2BA, in the cardiac muscle, the N2B isoform being more rigid. The main role of titin is to maintain the passive tension of the myocardium which limits sarcomere distension. The ratio of isoforms varies in hearts of different animals. The myocardium of small mammals is characterized by a low ratio of N2BA/N2B, and the myocardium of large animals and humans – a high ratio which provides increased myocardial distensibility. Titin modulates myofibrillar Ca^{++} sensitivity and participates in myocardial relaxation due to elastic recoil of its springs. Titin is phosphorylated by various proteinkinases (A, G and C) which modulate its distensibility. Numerous genetic mutations of titin are usually resulted in the development of dilated cardiomyopathy. Various heart diseases are accompanied by changes in titin properties.

Keywords: connectin, myocardium, diastole, distensibility, relaxability, cardiomyopathy, adaptation

УДК 612.17

ВЛИЯНИЕ ХОЛОДОВОЙ АДАПТАЦИИ НА УСТОЙЧИВОСТЬ СЕРДЦА К ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ

© 2022 г. Н. С. Воронков^{a, b, *}, Н. В. Нарыжная^{a, **}, Ю. В. Бушов^{b, ***}, Л. Н. Маслов^{a, ****}^aНаучно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, 634012 Россия^bКафедра физиологии человека и животных, Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, 634050 Россия

*e-mail: niks.voronkov@gmail.com

**e-mail: natalynar@yandex.ru

*** e-mail: bushov@bio.tsu.ru

****e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

Поступила в редакцию 20.05.2021 г.

После доработки 03.07.2021 г.

Принята к публикации 14.08.2021 г.

За последнее десятилетие смертность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) в развитых странах не снизилась, несмотря на широкое использование чрескожного коронарного вмешательства. Это связано с отсутствием в клинической практике лекарств и методов лечения, способных с высокой эффективностью предотвращать ишемическое и реперфузионное (И/Р) повреждение сердца и его последствия. Понимание молекулярной основы эндогенного кардиопротекторного механизма, вызванного экстремальным воздействием на организм, может служить мощной платформой для обнаружения молекулярных мишеней для лекарственной терапии ОИМ. Влияние холодового воздействия на сердечно-сосудистую систему зависит от его продолжительности, степени тяжести и состояния организма. Побочные эффекты острого и хронического воздействия холода описаны у человека: основным негативным проявлением акклиматизации к холоду являются сердечно-сосудистые заболевания, такие как ОИМ, артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда. У крыс, в отличие от человека, адаптация к холоду способствует повышению толерантности сердца к И/Р. В этом обзоре мы проанализировали условия и возможные механизмы негативных и позитивных эффектов хронического воздействия холода. Было установлено, что альдостерон и ангиотензин II играют важную роль в развитии холодовой гипертензии, но не при гипертрофии миокарда. Инфаркт-лимитирующий эффект хронического воздействия холода может быть опосредован повышением устойчивости МРТ-поры к перегрузке Ca^{2+} и стимуляцией $\beta_{2/3}$ -адренергических рецепторов. Было высказано предположение, что катехоламины, гормоны щитовидной железы, альдостерон, ангиотензин II, эндотелин, интерлейкин-6, фактор роста фибробластов, фактор некроза опухоли- α , ванилоидный 1 (TRPV1) канал, вазопрессин, грелин, аденозин и опиоидные рецепторы могут потенциально участвовать в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду. Цель статьи: сопоставить и проанализировать опубликованные данные и результаты собственных исследований, посвященные влиянию холодовой адаптации на устойчивость сердца к ишемии/реперфузии. Статья предназначена для физиологов.

Ключевые слова: адаптация к холоду, сердце, ишемия, реперфузия, гипертензия, гипертрофия миокарда

DOI: 10.31857/S0301179822020096

ВОЗДЕЙСТВИЕ ХОЛОДА НА ЧЕЛОВЕКА. ВЛИЯНИЕ ХОЛОДА НА СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НАСЕЛЕНИЯ КРАЙНЕГО СЕВЕРА РОССИИ

У пришлого населения Крайнего Севера наблюдается рост случаев острого инфаркта миокарда (ОИМ) и рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [75]. У коренных

жителей, ведущих традиционный образ жизни, ОИМ встречается сравнительно редко [75]. В 1979 г. были опубликованы результаты исследования Турчинского, посвященного здоровью людей, приехавших работать в Норильск и Диксон — города, расположенные за Полярным кругом [107]. Автор установил, что заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) в возрастной группе от 50 до 59 лет у лиц, проживающих в Арктике ме-

нее 10 лет, составляет 25%. У жителей Крайнего Севера, проживающих более 10 лет – 45% ($p < 0.001$). Исходя из этого, автор считает, что длительное проживание в Арктике является фактором риска возникновения ИБС [107]. В то же время у коренного населения, ведущего традиционный образ жизни, заболеваемость ИБС была ниже, чем у жителей средних широт СССР [107].

Смертность от ССЗ среди мужского населения Якутска в возрасте от 20 до 54 лет составляет 38.4% от общей смертности [2], что значительно выше аналогичного показателя в южных/средних широтах России. Установлено, что заболеваемость ИБС среди мужского населения г. Якутска (40–44 лет) увеличилась с 10.1% в 1986 г. до 13.3% в 1996 г. [2]. Следовательно, ИБС за Полярным кругом становится все более социально значимым заболеванием, поскольку поражает население трудоспособного возраста. Атеросклеротическое поражение аорты и атеросклероз коронарных артерий в Якутске чаще встречается у приезжих, чем у коренного населения [2]. Заболеваемость ССЗ в Сибирском федеральном округе выше, чем в целом по России [101]. В 2003 г. Мельников [66] установил, что в Новосибирске (южносибирский город) средний возраст умерших от ССЗ составляет 59 лет, у жителей Мирного (Якутия) этот показатель составляет 52 года, а у коренных жителей якутов – 55 лет. Высокая заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями в Арктике характерна не только для России. Датские исследователи показали, что смертность от ССЗ среди населения Гренландии в 2 раза выше, чем среди датчан [12]. Одной из причин высокой частоты сердечно-сосудистых заболеваний у пришлого населения Арктики является выраженная дислипидемия у этой части населения Крайнего Севера [65].

Сезонные колебания заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Зимой в Массачусетсе было зарегистрировано примерно на 53% больше случаев ОИМ, чем летом [91]. В Афинах наблюдалась отрицательная корреляция между госпитализацией пациентов с острым коронарным синдромом и среднесуточной температурой [76]. Смертность от ишемической болезни сердца также увеличивалась при падении среднесуточной температуры ниже 0°C в Екатеринбурге [22]. В Финляндии смертность от ИБС увеличивается зимой на 30% [69].

Увеличение заболеваемости и смертности от ОИМ в холодное время года связано с активацией симпатoadренальной системы [12, 13], повышением вязкости крови [46] и повышенной агрегацией тромбоцитов [12, 14].

ВОЗДЕЙСТВИЕ АДАПТАЦИИ К ХОЛОДУ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

Неблагоприятные последствия адаптации к холоду для сердца. При адаптации к холоду ($1-4^{\circ}\text{C}$) у животных развивается гипертрофия миокарда [15, 16]. Есть данные о развитии артериальной гипертензии и гипертрофии миокарда у людей при хроническом воздействии холода [34]. Наша группа обнаружила, что у крыс гипертрофия левого желудочка развивается после длительного непрерывного воздействия холода (4°C , 4 нед.) без изменения веса правого желудочка [104]. Периодическое же воздействие холода (4°C , 4 ч в день, 4 нед.) не вызывало гипертрофии сердечной мышцы [104]. Эти данные совпадают с данными группы Fregly [15, 18, 19]. Они обнаружили, что длительное воздействие холода ($5 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 8 нед.) вызывало увеличение веса левого желудочка сердца крысы без изменения веса правого. Гипертрофия миокарда была обратимой и исчезла через 4 нед. после прекращения воздействия холода. Гипертензия, вызванная адаптацией к холоду, более стабильна, она сохраняется даже через 30 дней после прекращения воздействия холода. Однако эти побочные эффекты, упомянутые выше, не наблюдались после легкой акклиматизации к холоду, когда температура окружающей среды регулировалась чуть ниже порога сократительного термогенеза (дрожь) у крыс. Важно отметить, что умеренное холодное воздействие ($8 \pm 1^{\circ}\text{C}$, 5 нед.) не повлияло на вес левого желудочка [99]. Пороговая температура окружающей среды для повышения артериального давления при воздействии холода была определена в пределах от 5 до 9°C для крыс [88]. Порог сократительного термогенеза у крыс находился в этом диапазоне (при 7°C) [57]. Данные группы Zormanova (Чехия) согласуются с этими выводами, поскольку при умеренном воздействии холода ($8 \pm 1^{\circ}\text{C}$) у крыс не развилось ни гипертензии, ни гипертрофии после 5 нед. непрерывного воздействия [99].

Все приведенные выше данные ясно показывают, что неблагоприятный эффект воздействия холода зависит от его степени тяжести, и поэтому необходимо тщательно продумывать температуру окружающей среды для адаптации.

Роль альдостерона в побочных эффектах адаптации к холоду. Хорошо известно, что альдостерон играет важную роль в развитии артериальной гипертензии. Есть доказательства того, что альдостерон может участвовать в развитии гипертрофии миокарда [29].

Установлено, что лыжная прогулка на Крайнем Севере в течение 17 дней при температуре от -30 до -40°C вызывала повышение концентрации альдостерона в сыворотке крови в 2 раза [54]. Некоторые исследователи не смогли обнаружить повышения концентрации альдостерона в плазме

у крыс после воздействия холода в разных режимах: 5°C в течение 3 нед. [11], 4°C в течение 2 недель [13]. Вместе с тем, при кратковременном холододовом воздействии (4°C, 7 дней) уровень альдостерона в плазме крови был повышен [13]. Повторяющиеся погружения в холодную воду не повлияли на концентрацию альдостерона в плазме у мужчин, занимающихся плаванием зимой [42]. Возможно, такое воздействие было недостаточно сильным, чтобы вызвать повышение уровня альдостерона в плазме закаленного человека. Как мы отмечали выше, длительное пребывание в Арктике привело к повышению концентрации альдостерона в сыворотке крови человека [54]. Повторяющееся воздействие холода (4°C, 1 ч ежедневно, в течение 19 дней) вызывало повышение концентрации альдостерона в плазме у крыс [74].

Воздействие холода ($5 \pm 2^\circ\text{C}$, в течение 4 нед.) вызывает развитие гипертензии и гипертрофии миокарда у крыс. Ежедневный прием антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона предотвращал развитие артериальной гипертензии, но не гипертрофии сердечной мышцы [10]. Эти результаты показывают, что альдостерон участвует в развитии артериальной гипертензии, вызванной холодом, но не в гипертрофии миокарда. Аденовирус, доставляющий антисенс к ренину, предотвращал развитие артериальной гипертензии после адаптации к холоду ($6.7 \pm 2^\circ\text{C}$; 1, 3 и 5 нед.) у крыс [113]. Малую интерферирующую РНК (small interfering RNA, siRNA), комплементарную к мРНК минералокортикоидного рецептора, вводили мышам во время воздействия холода (6.7°C , 32 дня) [94]. Эта siRNA предотвращала вызванное холодом повышение АД.

Таким образом, эти данные показывают, что альдостерон участвует в развитии гипертензии, вызванной холодом, но не участвует в развитии гипертрофии миокарда.

Роль ангиотензина II в побочных эффектах адаптации к холоду. Ангиотензин II участвует в развитии артериальной гипертензии и, по проанализированным данным, может участвовать в развитии гипертрофии миокарда [84, 111]. Было обнаружено, что воздействие холода (4°C; 7 дней) не влияло на уровень ангиотензина II в плазме крови крыс [18]. Однако в 1998 году те же исследователи обнаружили, что воздействие такого же холододового режима вызывает повышение концентрации ангиотензина II [36]. Авторы не объяснили противоречие в своих собственных данных.

Было продемонстрировано, что применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) каптоприла предотвращает холододовую гипертензию ($5 \pm 2^\circ\text{C}$, в течение 4 нед.) у крыс, но каптоприл не влиял на гипертрофию миокарда [87]. Было обнаружено, что применение антагониста рецепторов ангиотензина II типа 1

(AT1) лозартана предотвращает холододовую гипертензию ($5 \pm 2^\circ\text{C}$, 3 нед.) у крыс, но не устраняет развитие гипертрофии миокарда [32]. Эти данные были подтверждены другими исследователями, которые обнаружили, что адаптация к холоду увеличивает чувствительность хвостовой артерии к ангиотензину II у крыс [89]. Было показано, что воздействие холода (5°C в течение 5 нед.) не увеличивает АД у мышей с нокаутом гена ангиотензиногена [95].

Эти данные убедительно показывают, что ангиотензин-II участвует в развитии холододовой гипертензии через активацию рецептора AT1. При этом ангиотензин-II не вызывает гипертрофии миокарда, ассоциированной с холодом.

Роль эндотелинов в побочных эффектах адаптации к холоду. Эндотелин-1 (ЕТ-1) является сильнодействующим сосудосуживающим пептидом, принимающим участие в развитии артериальной гипертензии. По данным некоторых исследователей, эндотелин-1 также ответственен за развитие гипертрофии миокарда [23, 28, 31].

Было продемонстрировано, что воздействие холода ($6.7 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 1, 3 и 5 нед.) увеличивало АД и повышало уровень ЕТ-1 в сердце и брыжеечных артериях крыс [19]. Исследователи не обнаружили изменения концентрации ЕТ-1 в плазме крови животных. Холодовая адаптация увеличивала экспрессию белка рецептора ЕТА в сердце в два раза. Экспрессия рецептора ЕТВ была снижена в сердце адаптированных крыс примерно на 90%. Воздействие холода увеличивало соотношение рецепторов ЕТА/ЕТВ в сердце примерно в 60 раз [19]. Мышей дикого типа и мышей с нокаутом рецептора ЕТА подвергали холододовому воздействию (4°C) в течение 2 и 5 нед. [119]. Было обнаружено, что адаптация к холоду вызывает тяжелый сердечный фиброз. “Нокаут” рецептора ЕТА ликвидировал эти негативные проявления адаптации к холоду [119].

Было установлено, что холододовая гипертензия опосредуется активацией альдостерона и рецепторов AT1. Однако, данные рецепторы не участвуют в гипертрофии миокарда, ассоциированной с холодом. Рецептор ЕТА участвует в развитии фиброза сердца, вызванного холододовым воздействием. Возможно, активация этого рецептора вызвала артериальную гипертензию и гипертрофию миокарда после длительной холододовой адаптации.

Кардиопротекторный эффект адаптации к холоду. Кратковременное воздействие холода способствует увеличению уровня катехоламинов в крови и связано с увеличением потребности в кислороде у человека [13, 43]. Продолжительное (7 нед.) воздействие холода вызывало увеличение потребления кислорода у мышей [68]. Следовательно, было логично предположить, что адаптация к холоду

вызовет снижение толерантности сердца к ишемии/реперфузии (И/Р). Однако в 2015 г. было продемонстрировано снижение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у адаптированных к холоду людей [52]. Авторы предположили, что адаптация к холоду может иметь кардиопротекторный эффект [52]. Российская группа исследователей обнаружила, что постоянная адаптация к холоду (4°C, 4 нед.) увеличивает толерантность сердца крысы к ишемии (45 мин) и реперфузии (2 ч) [16, 46]. По нашим данным, периодическое воздействие холода (4°C, 8 ч/день, 4 нед. или 4°C, 1.5 ч/день, 4 нед.) не влияло на толерантность сердца к И/Р, в то время как все три вышеперечисленные воздействия вызывают адаптацию организма к низким температурам [104]. Аналогичные данные были получены Tibenska с соавт. [99]. Чешская группа обнаружила, что хроническое воздействие холода (8°C, 8 ч в день в течение недели, затем 4 нед. при 8°C в течение 24 ч в день) повышает толерантность сердца к ишемии (20 мин.) и реперфузии (3 ч). Этот эффект сохраняется не менее 14 дней [99], что дает определенные преимущества перед ишемическим preconditionированием, при котором повышенная толерантность сердца к И/Р длится не более трех дней [115]. Группа исследователей из России обнаружила, что инфаркт-лимитирующий эффект адаптации к холоду не зависит от уровней кортизола, кортикостерона, T₃ и T₄ в сыворотке крови [104]. Воздействие холода не вызывало появления язвенной болезни желудка, инволюции тимуса и селезенки [104]. Непрерывная холододовая адаптация вызывала гипертрофию надпочечников на 40%. При этом периодическое воздействие никак не влияло на их массу. Следовательно, хроническое воздействие холода не является стрессом. Как постоянное, так и периодическое воздействие холода вызывало увеличение массы бурого жира, массы сердца в целом и левого желудочка в частности. Эти изменения типичны для адаптации к холоду [48, 49]. Группа чешских исследователей обнаружила, что инфаркт-лимитирующий эффект адаптации к холоду не зависит от экспрессии β1-адренорецепторов, протеинкиназы А (РКА), уровня р-РКА, активности аденилатциклазы [99]. В то же время они обнаружили, что адаптация к холоду увеличивает толерантность митохондрий кардиомиоцитов к перегрузке Ca²⁺, что может указывать на важную роль поры перехода митохондриальной проницаемости (mitochondrial permeability transition pore, МРТ-поры) в кардиозащитном эффекте адаптации к холоду [99].

Имеются данные о том, что хроническое воздействие холода (4°C в течение 4 нед.) не влияло на уровень маркеров аутофагии (p62, LC3II, LC3I) в ткани миокарда ложнопериоперированных мышей [58]. Однако уровень этих маркеров был изменен у мышей с сужением брюшной аорты

после адаптации к холоду, что указывало на усиление аутофагии. Можно предположить, что аутофагия участвует в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.

Установлено, что толерантность сердца к И/Р повышается при воздействии гипоксии (гипоксическое preconditionирование, адаптация к гипоксии, ишемическое preconditionирование) [38, 57, 63, 116]. Особенность адаптации к холоду – повышенное потребление кислорода [44, 55–57]. Оно остается повышенным у адаптированных к холоду мышей даже при комнатной температуре (20°C) [26]. Однако следует учитывать, что воздействие холода (4°C в течение 10 дней) не влияет на потребление кислорода сердцем [47]. Экспрессия индуцируемого гипоксией фактора-1α (hypoxia inducing factor-1α, HIF-1α) снижается в бурой жировой ткани крыс после хронического воздействия холода (4 ± 1°C) в течение 12, 21 и 45 дней [109]. По другим данным, холододовая адаптация (4 ± 1°C в течение 3, 7, 12, 21, 45 дней) не влияла на экспрессию HIF-1α в белой жировой ткани крыс [41]. Следовательно, молекулярный механизм кардиопротекторного действия адаптации к холоду должен отличаться от механизма гипоксического preconditionирования и адаптации к гипоксии.

Таким образом, рецепторный и сигнальный механизм инфаркт-лимитирующего эффекта адаптации к холоду остается неясным. Неизвестно, как адаптация к холоду влияет на сократительную способность сердца и на запрограммированную гибель клеток во время реперфузии: апоптоз, некроптоз, пироптоз и ферроптоз. Мы предполагаем, что те же рецепторы и сигнальные механизмы, которые участвуют в кондиционировании, опосредуют защитный эффект адаптации к холоду [16, 52, 53, 62]. Возможно, что эндогенные катехоламины и гормоны щитовидной железы участвуют в индуцированной холодом толерантности сердца к ишемии и реперфузии.

Роль катехоламинов и адренорецепторов в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду. Хорошо известно, что катехоламины и адренорецепторы играют важную роль в адаптации к холоду [63, 64]. Есть данные, что они могут повышать толерантность сердца к И/Р [67, 78, 86]. Хроническое воздействие холода значительно увеличивает концентрацию в плазме норадреналина [95]. Установлено, что кардиопротекторный эффект ишемического preconditionирования связан с активацией α₁-адренорецептора (α₁-АР) [65, 66, 68]. Мобилизация эндогенных катехоламинов тирамином до окклюзии коронарной артерии увеличивает сопротивление сердца И/Р [69, 70]. Стимуляция α₁-АР оказывает эффект, схожий с кардиопротекторным эффектом ишемического preconditionирования [71, 72]. Инфаркт-лими-

тирующий и антиаритмический эффект агонистов α_1 -АР опосредуется через Gi/o-белки и связан с активацией протеинкиназы C (ПКС) и открытием митохондриального АТФ-чувствительного K^+ канала (мито K_{ATP}) [40, 43, 77, 107].

Было обнаружено, что предварительная стимуляция β -АР увеличивает толерантность сердца к И/Р [20, 76, 77]. Кардиопротекторный эффект агониста β -АР изопротеренола опосредуется активацией ПКС- δ и зависит от стимуляции β_1 -АР [114]. Однако есть доказательства того, что агонист β_1 -АР денопамин, β_1 -, β_2 -агонист изопротеренол и агонист β_2 -АР формотерол уменьшают размер инфаркта и улучшают сократимость сердца во время реперфузии [78]. Антиоксидант N-ацетилцистеин устранял инфаркт-лимитирующее действие изопротеренола, но блокатор мито K_{ATP} -каналов 5-гидроксидеканоат не влиял на кардиопротекторный эффект изопротеренола. Эти факты позволяют предположить, что активные формы кислорода (АФК) участвуют в развитии кардиопротекторного действия изопротеренола [78].

Таким образом, эти данные указывают на то, что активация α_1 -АР, β_1 -АР, β_2 -АР может повышать толерантность сердца к ишемии и реперфузии. Поскольку эндогенные катехоламины участвуют в развитии адаптации к холоду, можно предположить, что они также участвуют в развитии кардиопротекторного эффекта адаптации к холоду. При этом, Zurmanova с коллегами обнаружили, что эффект адаптации к холоду не зависит от экспрессии β_1 -АР.

Роль гормонов щитовидной железы в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду. Хорошо известно, что гормоны щитовидной железы участвуют в кардиозащитном эффекте адаптации к холоду [102]. Установлено, что действие тиреоидных гормонов на клетку опосредуется через стимуляцию рецепторов тиреоидных гормонов: $TR\alpha$ и $TR\beta$ [79]. Данные о роли тиреоидных гормонов в регуляции толерантности сердца к И/Р противоречивы. Сообщалось, что тиреотоксикоз не влияет на резистентность сердца, а гипотиреоз способствует уменьшению размера инфаркта у крыс [82]. Гипотиреоз способствует уменьшению размера инфаркта, снижению высвобождения лактатдегидрогеназы и креатинкиназы из изолированного сердца. Однако было продемонстрировано, что гиперэкспрессия эндотелиального $TR\alpha_1$ способствует уменьшению размера инфаркта у мышей на 45% [93]. Хроническое введение тироксина предотвращает неблагоприятное постинфарктное ремоделирование сердца у крыс [20]. Подкожное введение тироксина (25 мкг/100 г/день) в течение двух недель повышает толерантность сердца крысы к И/Р [55]. Было продемонстрировано, что 3,5-дий-

одитропропионовая кислота, аналог T_3 , который связывается с $TR\alpha$ и $TR\beta$, уменьшает размер инфаркта и ослабляет воспалительное повреждение сердца у мышей [1].

Противоречивые данные о роли рецепторов тиреоидных гормонов в регуляции толерантности сердца к И/Р, по-видимому, связаны с существованием двух подтипов: $TR\alpha$ и $TR\beta$. Возможно, что активация одного рецептора увеличивает сопротивление сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям, а стимуляция другого — усугубляет. Селективные антагонисты $TR\alpha$ и $TR\beta$ могут прояснить ситуацию. Поскольку гормоны щитовидной железы играют важную роль в адаптации к холоду, можно предположить, что они участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте адаптации.

Роль активных форм кислорода в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду. Активные формы кислорода участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте ишемического пре- и посткондиционирования, а также гипоксии [53]. При этом их избыток, возникающий в результате дисбаланса между производством АФК и работой антиоксидантной системы, является источником повреждения клеток [4].

Неоднократно подтверждено, что адаптация к холоду улучшает работу антиоксидантной системы. Так, коренные жители Крайнего Севера (якуты) имели более высокую антиоксидантную активность липидов крови по сравнению жителями Новосибирска (Южная Сибирь) в 1979 г. [45]. Работа вахтовым методом, которая обычно вызывает окислительный стресс, не повлияла на уровень маркера окислительного стресса малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах рабочих, находящихся за Полярным кругом в течение 5 лет [14].

В ткани миокарда крысы воздействие холода (5°C , 1,5 ч в течение 28 дней) увеличивало активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), а маркеры окислительного стресса, такие как уровни конъюгированного диена и малонового диальдегида (МДА), оставались неизменными [16]. Точно так же различные режимы воздействия холода (5°C в течение 5, 10, 15, 49 дней) не влияли на уровень МДА и повышали уровень альфа-токоферола после 5 дней холода [50]. Хроническое непрерывное воздействие холода (4°C , в течение 4 нед.) не влияло на образование АФК в ткани миокарда мышей, подвергшихся ложной операции [58]. Тем не менее, периодическая адаптация к холоду (4°C в течение 6 ч/сутки в течение 14 дней) вызвала увеличение продукции АФК в ткани миокарда крыс [112]. В отличие от этого, тяжелое периодическое холодное воздействие (-5°C , 3 ч/день в течение 20–25 дней) повышало общую антиоксидантную активность в ткани миокарда крыс и снижали уровень МДА в миокарде [27].

Шесть месяцев адаптации к холоду при 4°C способствовали увеличению активности глутатионпероксидазы в сердце крыс без изменения активности глутатионредуктазы [97]. У мелких млекопитающих, таких как темная полевка (*Microtus agrestis*), 18 дней при 8–3°C не влияли на активность СОД, но повышали активность каталазы в ткани миокарда, отражая повышенную продукцию H₂O₂ [83]. Соответственно, через 2 дня и 10 дней при 4°C повышенное образование H₂O₂, вызванное холодом, связано с усилением действия гормонов щитовидной железы в митохондриях печени крыс [108].

Такие факторы как холод и тренировки вызвали повышение уровня гидроперекисей липидов в сыворотке крови человека, что указывает на усиление окислительного стресса [81]. Однако зимнее плавание не повлияло на снижение уровней глутатиона и общего глутатиона в плазме крови добровольцев [90]. При этом у хорошо тренированных зимних пловцов уровень антиоксидантов был заметно выше, чем у нетренированных [52].

Эти данные показывают, что развитие окислительного стресса и антиоксидантной реакции на холод зависит от тестируемой модели/объекта, анализируемой ткани и режима адаптации. Хроническое воздействие холода усиливает антиоксидантную защиту сердца, что может способствовать повышению толерантности сердца к И/Р. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы узнать, играют ли АФК роль в развитии индуцированной холодом толерантности сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям.

Роль интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду. Установлено, что интерлейкин-6 участвует в позднем прекондиционировании [21]. Недавно было обнаружено, что адаптация к холоду (4°C в течение 15 дней) вызвала повышение концентрации интерлейкина-6 в плазме крови мышей [7]. Эти данные указывают на то, что интерлейкин-6 может участвовать в уменьшении размера инфаркта при адаптации к холоду.

Было обнаружено, что фактор некроза опухоли-α (TNF-α) участвует в кардиопротекторном эффекте дистанционного прекондиционирования [35]. Адаптация к холоду (4°C в течение 15 дней) вызвала увеличение концентрации TNF-α в плазме крови мышей [7]. Поэтому вполне возможно, что TNF-α участвует в кардиозащитном эффекте адаптации к холоду.

Роль фактора роста фибробластов в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду. Установлено, что фактор роста фибробластов (FGF) участвует в кардиопротекторном эффекте ишемического прекондиционирования и посткондиционирования сердца [38]. Адаптация к холоду (4°C в течение 15 дней) вызвала повышение уров-

ня FGF21 в плазме крови мышей [7]. Хотя, по мнению других исследователей, адаптация к холоду (6°C в течение 7 дней) способствует снижению уровня FGF21. Таким образом, вопрос об участии FGF в инфаркт-лимитирующем эффекте адаптации к холоду остается открытым.

Роль ванилоидного 1 канала в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду. Было продемонстрировано, что ванилоидный 1 канал (TRPV1) участвует в регуляции резистентности сердца к И/Р [36]. Активация TRPV1 увеличивает толерантность сердца к И/Р из-за высвобождения пептида, связанного с геном кальцитонина (CGRP) из афферентных нервных окончаний [36]. Было показано, что хроническое воздействие холода (4°C в течение 4 нед.) индуцировало повышенную экспрессию TRPV1 в ткани миокарда мышей [58].

Роль вазопрессина в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду. Установлено, что предварительное введение вазопрессина способствует уменьшению размера инфаркта у крыс [104, 105]. Было обнаружено, что острое воздействие холода вызывает повышение уровня вазопрессина в плазме крови человека [25]. Данный эффект также был продемонстрирован на морских свинках [118]. Следовательно, вазопрессин может участвовать в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.

Роль грелина в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду. Недавно было продемонстрировано, что эндогенный пептид грелин увеличивает толерантность сердца к И/Р [80]. Получены данные об инфаркт-лимитирующем эффекте адаптивного феномена дистанционного ишемического прекондиционирования у крыс [80]. Следует отметить, что холодная адаптация вызвала повышение концентрации грелина в плазме крови у сибирского хомяка (*Phodopus sungorus*) [51]. Таким образом, можно предположить, что грелин участвует в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.

Роль рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами, в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду. Есть данные, свидетельствующие о том, что нечувствительный к токсину рецептор коклюша, расположенный в кардиомиоцитах морских свинок, участвует в адаптации к холоду [96]. Это может быть рецептор γ, активируемый пролифератором пероксисом (PPARγ). PPARγ экспрессируется в ткани миокарда [30]. Активация PPARγ повышает толерантность сердца к ишемии и реперфузии [121]. Воздействие холода (4 ± 1°C, в течение 1, 3, 7, 12, 21, 45 дней) вызывает увеличение экспрессии PPARγ в скелетных мышцах крыс [92]. Если в ткани миокарда наблюдается увеличение экспрессии PPARγ, это вызовет повышение толерантности сердца к И/Р.

Таким образом, есть основания полагать, что интерлейкин-6, FGF, TNF- α , грелин, PPAR γ -рецепторы могут участвовать в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.

Роль протеинкиназ и NO-синтазы в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду. Было продемонстрировано, что хроническое воздействие холода (4°C, в течение 4 недель) не влияло на фосфорилированную АМФ-активированную протеинкиназу (ф-АМФК), фосфорилированную mTOR-киназу (мишень рапамицина у млекопитающих) в ткани миокарда ложнооперированных мышей [58]. Однако уровень фосфорилированных АМФК и mTOR был изменен у мышей с сужением брюшной аорты после воздействия холода. Адаптация к холоду (4 \pm 1°C, 3, 7, 12, 21, 45 дней) вызывает повышение экспрессии АМФК α в белой жировой ткани крыс [41]. Хорошо известно, что эти киназы участвуют в регуляции толерантности сердца к И/Р [38]. Можно предположить, что они участвуют в кардиозащитном эффекте адаптации к холоду. Роль других киназ в адаптации к холоду остается неизвестной.

Установлено, что индуцибельная NO-синтаза (NOS) играет важную роль в инфаркт-лимитирующем эффекте адаптации к хронической гипоксии [105]. Было продемонстрировано, что воздействие холода усиливает экспрессию эндотелиальной NOS в бурой жировой ткани крыс [48]. Следовательно, нельзя исключить возможность усиления экспрессии eNOS в ткани миокарда в ответ на длительное холодное воздействие. Нет данных о влиянии адаптации к холоду на экспрессию NOS в сердце. Однако было установлено, что длительное холодное воздействие (8 недель) ведет к снижению экспрессии eNOS в аорте крыс [122]. Адаптация к холоду (5 \pm 2°C в течение 5 нед.) вызывает снижение уровня нитритов и нитратов в плазме у мышей [95]. Аналогичный результат был получен у крыс (5 \pm 2°C в течение 5 нед.) [111].

Эти данные указывают на снижение продукции NO после адаптации к холоду. Видимо, оксид азота и NOS не участвуют в инфаркт-лимитирующем эффекте длительного холодного воздействия.

Известно, что закрытие МРТ-пор играет роль в кардиопротекторном эффекте ишемического preconditionирования и постconditionирования [38]. Группой J. Zurganova с коллегами получены косвенные доказательства участия МРТ-пор в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду у крыс [99]. Следовательно, есть основания предполагать, что МРТ-поры участвуют в кардиопротекторном эффекте хронического воздействия холода.

Могут ли альдостерон, ангиотензин-II, эндотелины повышать толерантность сердца к ишемии

и реперфузии? На первый взгляд может показаться странным предположение, что альдостерон, ангиотензин-II, эндотелины могут участвовать в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду, потому что эти соединения участвуют в побочных эффектах хронического воздействия холода. Однако есть данные, подтверждающие такую возможность.

В 2014 г. было показано, что перфузия изолированного сердца крысы альдостероном (1 нмоль/л) за 10 мин до ишемии улучшает восстановление сократимости сердца во время реперфузии. Кроме того, альдостерон снижает высвобождение креатинкиназы из реперфузированного сердца [117]. Этот защитный эффект альдостерона опосредуется активацией киназы p38.

Кардиопротекторный эффект ангиотензина II во время И/Р сердца хорошо задокументирован [39, 73, 74]. Ангиотензин II действует через два рецептора: AT1R и AT2R. Существуют доказательства того, что инфаркт-лимитирующий эффект ангиотензина II опосредуется через независимую от G-белка передачу сигналов через рецептор AT1 [39]. Данный эффект стимуляции рецептора AT1 подтвержден группой Nunez с соавт. [118, 119].

Было продемонстрировано, что эндотелин-1 защищает изолированное сердце крысы от И/Р посредством активации рецептора ETA, стимуляции РКС и открытия канала митоКАТФ [17]. Позднее эти данные были подтверждены группами Gougeon [37] и Duda с соавт. [24].

Таким образом, есть все основания полагать, что альдостерон, ангиотензин II, эндотелины могут участвовать в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ опубликованных данных показывает, что длительное воздействие холода увеличивает частоту развития артериальной гипертензии, гипертрофии миокарда, ишемической болезни и острого инфаркта миокарда у человека. При этом адаптация к холоду повышает толерантность сердца к И/Р у крыс. Установлено, что холодная гипертензия опосредуется активацией альдостерона и рецепторов AT1. Рецептор ETA участвует в развитии фиброза сердца, вызванном холодом. Возможно, активация этого рецептора вызывает артериальную гипертензию и гипертрофию миокарда после длительного воздействия холода. Можно предположить, что TRPV1, адренергические, тиреоидные, ETA, AT1, PPAR γ , интерлейкин-6, FGF, TNF- α и грелин участвуют в кардиопротекторном эффекте адаптации к холоду. При этом необходимо учитывать тяжесть холодного воздействия и его продолжительность.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 20-315-90054 и государственного задания АААА-А15-115120910024-0.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Н.В. Сипаковой за информационную поддержку при подготовке статьи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Abohashem-Aly A.A., Meng X., Li J. et al.* DITPA, a thyroid hormone analog, reduces infarct size and attenuates the inflammatory response following myocardial ischemia // *J. Surg. Res.* 2011. V. 171. № 2. P. 379–385. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.04.009>
2. *Alekseev V.P., Ivanov K.I., Konstantinov V.V. et al.* Epidemiology of ischemic heart disease and peculiarities of atherosclerosis in male residents of Yakutsk // *Ter. Arkh.* 2001. V. 73. № 1. P. 12–18. Accessed November 23, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11234131/>
3. *Anan'eva O.V., Anan'ev V.N., Manukhin B.N.* Change in the Muscarinic Cholinergic Response of Systemic Blood Pressure of the Rabbit in Adaptation to Cold // *Dokl. Biol. Sci.* 2004. V. 398. № 1–6. P. 354–356. <https://doi.org/10.1023/B:DOBS.0000046654.45508.c1>
4. *Andreadou I., Schulz R., Papapetropoulos A. et al.* The role of mitochondrial reactive oxygen species, NO and H₂S in ischaemia/reperfusion injury and cardioprotection // *J. Cell Mol. Med.* 2020. V. 24. № 12. P. 6510–6522. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15279>
5. *Armstrong D.W.* Metabolic and endocrine responses to cold air in women differing in aerobic capacity // *Med. Sci. Sport Exerc.* 1998. V. 30. № 6. P. 880–884. <https://doi.org/10.1097/00005768-199806000-00016>
6. *Asimakis G.K., Inners-McBride K., Conti V.R., Yang C.-J.* Transient adrenergic stimulation can precondition the rat heart against postischaemic contractile dysfunction // *Cardiovasc. Res.* 1994. V. 28. № 11. P. 1726–1734. <https://doi.org/10.1093/cvr/28.11.1726>
7. *Bal N.C., Maurya S.K., Pani S. et al.* Mild cold induced thermogenesis: are BAT and skeletal muscle synergistic partners? // *Biosci. Rep.* 2017. V. 37. № 5. <https://doi.org/10.1042/BSR20171087>
8. *Banerjee A., Locke-Winter C., Rogers K.B. et al.* Preconditioning against myocardial dysfunction after ischemia and reperfusion by an alpha 1-adrenergic mechanism // *Circ. Res.* 1993. V. 73. № 4. P. 656–670. <https://doi.org/10.1161/01.RES.73.4.656>
9. *Bankwala Z., Hale S.L., Kloner R.A.* Alpha-adrenoceptor stimulation with exogenous norepinephrine or release of endogenous catecholamines mimics ischemic preconditioning // *Circulation.* 1994. V. 90. № 2. P. 1023–1028. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.90.2.1023>
10. *Baron A., Riesselmann A., Fregly M.J.* Effect of Chronic Treatment with Clonidine and Spironolactone on Cold-Induced Elevation of Blood Pressure // *Pharmacology.* 1991. V. 43. № 4. P. 173–186. <https://doi.org/10.1159/000138844>
11. *Bergen P. Van, Fregly M.J., Papanek P.E.* Effect of a Reduction in Sodium Intake on Cold-Induced Elevation of Blood Pressure in the Rat // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1992. V. 200 № 4. P. 472–479. <https://doi.org/10.3181/00379727-200-43456>
12. *Bjerregaard P., Dyerberg J.* Mortality from Ischaemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Greenland // *Int. J. Epidemiol.* 1988. V. 17. № 3. P. 514–519. <https://doi.org/10.1093/ije/17.3.514>
13. *Bligh-Tynan M.E., Bhagwat S.A., Castonguay T.W.* The effects of chronic cold exposure on diurnal corticosterone and aldosterone rhythms in Sprague-Dawley rats // *Physiol. Behav.* 1993. V. 54. № 2. P. 363–367. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90124-X](https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90124-X)
14. *Bogoslovskaja S.I., Gladilin G.P.* The effect of etimizol on the functional status of the blood coagulation systems and fibrinolysis in workers on expedition-duty watches working under the climatic conditions of northern Tyumen Province // *Eksp. Klin. Farmakol.* 1995. V. 58. № 3. P. 40–42. Accessed November 23, 2020. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7663295>
15. *Bojko E.P., Evdokimov V.G., Potolitsyna N.N. et al.* The pituitary-thyroid axis and oxygen consumption parameters under the conditions of chronic cold exposure in the North // *Hum. Physiol.* 2008. V. 34. № 2. P. 215–220. <https://doi.org/10.1134/S0362119708020126>
16. *Bozhko A.P., Gorodetskaia I.V.* Importance of thyroid hormones in the realization of the protective effects of cold adaptation // *Patol. Fiziol i Eksp Ter.* 1994. № 4. P. 29–32. Accessed November 23, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7700695/>
17. *Bugge E.* Endothelin-1 can reduce infarct size through protein kinase C and KATP channels in the isolated rat heart // *Cardiovasc. Res.* 1996. V. 32. № 5. P. 920–929. [https://doi.org/10.1016/0008-6363\(96\)00129-0](https://doi.org/10.1016/0008-6363(96)00129-0)
18. *Cassis L.A.* Role of angiotensin II in brown adipose thermogenesis during cold acclimation // *Am. J. Physiol. Metab.* 1993. V. 265. № 6. P. E860–E865. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1993.265.6.E860>
19. *Chen G.-F., Sun Z.* Effects of chronic cold exposure on the endothelin system // *J. Appl. Physiol.* 2006. V. 100. № 5. P. 1719–1726. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01407.2005>
20. *Chen Y.-F., Weltman N.Y., Li X., Youmans S., Krause D., Gerdes A.M.* Improvement of left ventricular remodeling after myocardial infarction with eight weeks L-thyroxine treatment in rats // *J. Transl. Med.* 2013. V. 11. № 1. P. 40. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-40>
21. *Dawn B., Xuan Y.T., Guo Y. et al.* IL-6 plays an obligatory role in late preconditioning via JAK-STAT signal-

- ing and upregulation of iNOS and COX-2 // Cardiovasc. Res. 2004. V. 64. № 1. P. 61–71.
<https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2004.05.011>
22. Donaldson G.C., Tchernjavskii V.E., Ermakov S.P., Bucher K., Keatinge W.R. Winter mortality and cold stress in Yekaterinburg, Russia: Interview survey // Br. Med. J. 1998. V. 316. № 7130. P. 514–518.
<https://doi.org/10.1136/bmj.316.7130.514>
 23. Drawnel F.M., Archer C.R., Roderick H.L. The role of the paracrine/autocrine mediator endothelin-1 in regulation of cardiac contractility and growth // Br. J. Pharmacol. 2013. V. 168. № 2. P. 296–317.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.02195.x>
 24. Duda M., Konior A., Klemenska E., Beresewicz A. Preconditioning protects endothelium by preventing ET-1-induced activation of NADPH oxidase and xanthine oxidase in post-ischemic heart // J. Mol. Cell. Cardiol. 2007. V. 42. № 2. P. 400–410.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2006.10.014>
 25. Dugué B., Leppänen E. Adaptation related to cytokines in man: Effects of regular swimming in ice-cold water // Clin. Physiol. 2000. V. 20. № 2. P. 114–121.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2281.2000.00235.x>
 26. Egecioglu E., Anesten F., Schéle E., Palsdottir V. Interleukin-6 is important for regulation of core body temperature during long-term cold exposure in mice // Biomed. Reports. 2018. V. 9. № 3. P. 206–212.
<https://doi.org/10.3892/br.2018.1118>
 27. Emirbekov E.Z., L'vova S.P., Gasangadzhieva A.G. Effect of repeated cold stress on intensity of lipid peroxidation and tissue antioxidant system // Bull. Exp. Biol. Med. 1998. V. 125. № 4. P. 339–341.
<https://doi.org/10.1007/BF02499150>
 28. Ennis I., Aiello E., Cingolani H., Perez N. The Autocrine/Paracrine Loop After Myocardial Stretch: Mineralocorticoid Receptor Activation // Curr. Cardiol. Rev. 2013. V. 9. № 3. P. 230–240.
<https://doi.org/10.2174/1573403x1130999990034>
 29. Feniman De Stefano G.M.M., Zanati-Basan S.G., De Stefano L.M. et al. Aldosterone is associated with left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients // Ther Adv. Cardiovasc Dis. 2016. V. 10. № 5. P. 304–313.
<https://doi.org/10.1177/1753944716644583>
 30. Flegner D., Westermann D., Riad A. et al. Up-regulation of PPAR γ in myocardial infarction // Eur. J. Heart. Fail. 2008. V. 10. № 1. P. 30–38.
<https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.11.005>
 31. Frangogiannis N.G. Fibroblasts and the extracellular matrix in right ventricular disease // Cardiovasc. Res. 2017. V. 113. № 12. P. 1453–1464.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvx146>
 32. Fregly M.J., Brummermann M. Effect of chronic exposure to cold on vascular responsiveness to phenylephrine and angiotensin II // Pharmacology. 1993. V. 47. № 4. P. 237–243.
<https://doi.org/10.1159/000139103>
 33. Fregly M.J., Rossi F., Sun Z. et al. Effect of chronic treatment with prazosin and L-arginine on the elevation of blood pressure during cold exposure // Pharmacology. 1994. V. 49. № 6. P. 351–362.
<https://doi.org/10.1159/000139254>
 34. Gapon L.I., Shurkevich N.P., Vetoshkin A.S. Structural and functional changes in the heart and 24-hour arterial pressure profile in patients with arterial hypertension in the Far North // Klin. Med. (Mosk). 2009. V. 87. № 9. P. 23–29. Accessed November 23, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19882875/>
 35. Gedik N., Maciel L., Schulte C., Skyschally A., Heusch G., Kleinbongard P. Cardiomyocyte mitochondria as targets of humoral factors released by remote ischemic preconditioning // Arch. Med. Sci. 2017. V. 13. № 2. P. 448–458.
<https://doi.org/10.5114/aoms.2016.61789>
 36. Gorbunov A.S., Maslov L.N., Jaggi A.S. et al. Physiological and Pathological Role of TRPV1, TRPV2 and TRPV4 Channels in Heart // Curr. Cardiol. Rev. 2019. V. 15. № 4. P. 244–251.
<https://doi.org/10.2174/1573403x15666190307112326>
 37. Gourine A.V., Molosh A.I., Poputnikov D., Bulhak A., Sjöquist P.O., Pernow J. Endothelin-1 exerts a preconditioning-like cardioprotective effect against ischaemia/reperfusion injury via the ETA receptor and the mitochondrial KATP channel in the rat in vivo // Br. J. Pharmacol. 2005. V. 144. № 3. P. 331–337.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706050>
 38. Heusch G. Molecular Basis of Cardioprotection // Circ. Res. 2015. V. 116. № 4. P. 674–699.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.305348>
 39. Hostrup A., Christensen G.L., Bentzen B.H., et al. Functionally selective AT 1 receptor activation reduces ischemia reperfusion injury // Cell Physiol. Biochem. 2012. V. 30. № 3. P. 642–652.
<https://doi.org/10.1159/000341445>
 40. Imani A., Faghihi M., Sadr S.S., Keshavarz M., Niaraki S.S. Noradrenaline reduces ischemia-induced arrhythmia in anesthetized rats: Involvement of α 1-adrenoceptors and mitochondrial K ATP channels // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2008. V. 19. № 3. P. 309–315.
<https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.01031.x>
 41. Jankovic A., Korac A., Buzadzic B., et al. Endocrine and metabolic signaling in retroperitoneal white adipose tissue remodeling during cold acclimation // J. Obes. 2013. V. 2013.
<https://doi.org/10.1155/2013/937572>
 42. Janský L., Vybíral S., Trubačová M., Okrouhlík J. Modulation of adrenergic receptors and adrenergic functions in cold adapted humans // In: *European Journal of Applied Physiology*. V. 104. Eur. J. Appl. Physiol. 2008:131–135.
<https://doi.org/10.1007/s00421-007-0627-0>
 43. Karliner J.S., Honbo N., Epstein C.J., Xian M., Lau Y.F.C., Gray M.O. Neonatal mouse cardiac myocytes exhibit cardioprotection induced by hypoxic and pharmacologic preconditioning and by transgenic overexpression of human Cu/Zn superoxide dismutase // J. Mol. Cell. Cardiol. 2000. V. 32. № 10. P. 1779–1786.
<https://doi.org/10.1006/jmcc.2000.1212>
 44. Kawahara J., Sano H., Fukuzaki H., Saito K., Hirouchi H. Acute Effects of Exposure to Cold on Blood Pressure, Platelet Function and Sympathetic Nervous Activity in Humans // Am. J. Hypertens. 1989. V. 2. № 9. P. 724–726.
<https://doi.org/10.1093/ajh/2.9.724>
 45. Kaznacheev V.P., Kulikov V.I., Kolosova N.G., Buraeva L.B. Biophysical mechanisms of human adaptation in re-

- gions of the Far North // *Vestn. Akad. Med. Nauk SSSR*. 1979. № 6. P. 3–11. Accessed November 23, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/473892/>
46. Keatinge W.R., Coleshaw S.R.K., Cotter F., Mattock M., Murphy M., Chelliah R. Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity, and arterial pressure during mild surface cooling: Factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter // *Br. Med. J.* 1984. V. 289. № 6456. P. 1405–1408. <https://doi.org/10.1136/bmj.289.6456.1405>
 47. Ketzer L.A., Arruda A.P., Carvalho D.P., de Meis L. Cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase: heat production and phospholamban alterations promoted by cold exposure and thyroid hormone // *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2009. V. 297. № 2. P. H556–H563. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00302.2009>
 48. Kikuchi-Utsumi K., Gao B., Ohinata H., Hashimoto M., Yamamoto N., Kuroshima A. Enhanced gene expression of endothelial nitric oxide synthase in brown adipose tissue during cold exposure // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2002. V. 282. № 2. P. 51–2. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00310.2001>
 49. Kinoshita K., Ozaki N., Takagi Y., Murata Y., Oshida Y., Hayashi Y. Glucagon is essential for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue // *Endocrinology*. 2014. V. 155. № 9. P. 3484–3492. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1175>
 50. Kolosova N.G., Kolpakov A.R., Panin L.E. Tocopherol level and lipid peroxidation inistar rat tissues during adaptation to cold // *Vopr. Med. Khim.* 1995. V. 41. № 6 P. 16–169. Accessed November 23, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8619294/>
 51. Korhonen T., Mustonen A.M., Nieminen P., Saarela S. Effects of cold exposure, exogenous melatonin and short-day treatment on the weight-regulation and body temperature of the Siberian hamster (*Phodopus sungorus*) // *Regul. Pept.* 2008. V. 149. № 1–3. P. 60–66. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2007.09.033>
 52. Kralova Lesna I., Rychlikova J., Vavrova L., Vybiral S. Could human cold adaptation decrease the risk of cardiovascular disease? // *J. Therm. Biol.* 2015. V. 52. P. 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2015.07.007>
 53. Krylatov A.V., Maslov L.N., Voronkov N.S., et al. Reactive Oxygen Species as Intracellular Signaling Molecules in the Cardiovascular System // *Curr. Cardiol. Rev.* 2018. V. 14. № 4. P. 290–300. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180702152436>
 54. Krylov I.F., Tigranian R.A. Hormonal metabolic status of the human body under the conditions of the Far North // *Kosm. Biol. Aviakosm Med.* 1986. V. 20. № 5. P. 85–88. Accessed November 23, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3784527/>
 55. Kumar A., Taliyan R., Sharma P.L. Evaluation of thyroid hormone induced pharmacological preconditioning on cardiomyocyte protection against ischemic-reperfusion injury // *Indian. J. Pharmacol.* 2012. V. 44. № 1. P. 68–72. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.91870>
 56. Lishmanov Y.B., Maslov L.N., Sementsov A.S., Naryzhnaya N.V., Tsubulnikov S.Y. Stress and infarct limiting effects of early hypoxic preconditioning // *Russ. Fiziol. Zh. Im I. M. Sechenova*. 2015. V. 101. № 9. P. 1013–1021. Accessed November 23, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26672158/>
 57. Lomo T., Eken T., Bekkestad Rein E., Njå A. Body temperature control in rats by muscle tone during rest or sleep // *Acta Physiol.* 2020. V. 228 № 2. <https://doi.org/10.1111/apha.13348>
 58. Lu S., Xu D. Cold stress accentuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy and contractile dysfunction: Role of TRPV1/AMPK-mediated autophagy // *Biochem Biophys. Res. Commun.* 2013. V. 442. № 1–2. P. 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.10.128>
 59. Manukhin B.N., Anan'ev V.N., Kichikuloval T.P., Anan'eva O.N. M-cholinergic response of arterial pressure in rabbit small intestine blood vessels during cold adaptation // *Dokl. Biol. Sci.* 2003. V. 391. P. 312–314. <https://doi.org/10.1023/a:1025190214988>
 60. Marchant B., Donaldson G., Mridha K., Scarborough M., Timmis A.D. Mechanisms of cold intolerances in patients with angina // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994. V. 23. № 5. P. 630–636. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90747-1](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90747-1)
 61. Maslov L.N., Naryzhnaia N.V. Impact of long-term adaptation to cold on the state of cardiovascular system // *Russ Fiziol. Zh. Im. I M Sechenova*. 2015. V. 101. № 5. P. 525–537. Accessed November 23, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26263679/>
 62. Maslov L.N., Naryzhnaia N.V., Tsubulnikov S.Y. et al. Role of endogenous opioid peptides in the infarct size-limiting effect of adaptation to chronic continuous hypoxia // *Life Sci.* 2013. V. 93. № 9–11. P. 373–379. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.07.018>
 63. Maslov L.N., Tsubulnikov S.Y., Prokudina E.S. et al. Trigger, Signaling Mechanism and End Effector of Cardioprotective Effect of Remote Postconditioning of Heart // *Curr. Cardiol. Rev.* 2019. V. 15. № 3. P. 177–187. <https://doi.org/10.2174/1573403X15666190226095820>
 64. Maslov L.N., Vychuzhanova E.A. The Role of the Sympathoadrenal System in Adaptation to Cold // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2016. V. 46. № 5. P. 589–600. <https://doi.org/10.1007/s11055-016-0283-0>
 65. Maslov L.N., Vychuzhanova E.A., Gorbunov A.S., Tsubulnikov S.Y. Role of dyslipidemia in pathogenesis of vascular events among arctic circle population // *Vestn. Ross Akad. Meditsinskikh. Nauk*. 2014. № 7–8. P. 133–136. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i7-8.1120>
 66. Melnikov V.N. Life span of people who died from cardiovascular diseases in Siberia: a comparative study of two populations // *Int. J. Circumpolar. Health.* 2003. V. 62. № 3. P. 296–307. <https://doi.org/10.3402/ijch.v62i3.17566>
 67. Minatoguchi S., Uno Y., Kariya T. et al. Cross-talk among noradrenaline, adenosine and protein kinase C in the mechanisms of ischemic preconditioning in rabbits // In: *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2003. V. 41. 2003. Accessed May 24, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12688395/>

68. Mineo P.M., Cassell E.A., Roberts M.E., Schaeffer P.J. Chronic cold acclimation increases thermogenic capacity, non-shivering thermogenesis and muscle citrate synthase activity in both wild-type and brown adipose tissue deficient mice // *Comp. Biochem. Physiol. — A Mol. Integr. Physiol.* 2012. V. 161. № 4. P. 395–400.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2011.12.012>
69. Näyhä S. Environmental temperature and mortality // *Int. J. Circumpolar Health.* 2005. V. 64. № 5. P. 451–458.
<https://doi.org/10.3402/ijch.v64i5.18026>
70. Nazari A., Sadr S.S., Faghihi M. et al. Vasopressin attenuates ischemia-reperfusion injury via reduction of oxidative stress and inhibition of mitochondrial permeability transition pore opening in rat hearts // *Eur. J. Pharmacol.* 2015. V. 760. P. 96–102.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.04.006>
71. Nazari A., Sadr S.S., Faghihi M., Imani A., Moghimian M. The cardioprotective effect of different doses of vasopressin (AVP) against ischemia-reperfusion injuries in the anesthetized rat heart // *Peptides.* 2011. V. 32. № 12. P. 2459–2466.
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.10.023>
72. Nuñez R.E., Javadov S., Escobales N. Angiotensin II preconditioning is associated with increased PKC ϵ /PKC δ ratio and prosurvival kinases in mitochondria // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2017. V. 44. № 12. P. 1201–1212.
<https://doi.org/10.1111/1440-1681.12816>
73. Nuñez R.E., Javadov S., Escobales N. Critical role of angiotensin II type 2 receptors in the control of mitochondrial and cardiac function in angiotensin II-preconditioned rat hearts // *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.* 2018. V. 470. № 9. P. 1391–1403.
<https://doi.org/10.1007/s00424-018-2153-9>
74. Obut T.A., Saryg S.K., Ovsukova M.V., Dementeva T.U., Obut E.T., Erdinjeva T.A. Effect of dehydroepiandrosterone sulfate on aldosterone level during stress exposures: Role of μ -opioid receptors // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012. V. 152. № 6. P. 696–698.
<https://doi.org/10.1007/s10517-012-1609-8>
75. Orekhov K.V. Ekstremal'nye faktory Kraĭnego Severa i voprosy zdorov'ia naseleniia éтого raĭona // *Vestn. Akad. Med. Nauk SSSR.* 1979. № 6. P. 73–82. Accessed November 23, 2020.
<https://europepmc.org/article/MED/382685>
76. Panagiotakos D.B., Chrysohoou C., Pitsavos C., et al. Climatological variations in daily hospital admissions for acute coronary syndromes // *Int. J. Cardiol.* 2004. V. 94. № 2–3. P. 229–233.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.04.050>
77. Ravingerová T., Pancza D., Ziegelhoffer A., Styk J. Preconditioning modulates susceptibility to ischemia-induced arrhythmias in the rat heart: The role of α -adrenergic stimulation and K(ATP) channels // *Physiol. Res.* 2002. V. 51. № 2. P. 109–119. Accessed November 23, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12108920/>
78. Salie R., Moolman J.A., Lochner A. The mechanism of beta-adrenergic preconditioning: Roles for adenosine and ROS during triggering and mediation // *Basic. Res. Cardiol.* 2012. V. 107. № 5.
<https://doi.org/10.1007/s00395-012-0281-5>
79. Saponaro F., Sestito S., Runfola M., Rapposelli S., Chiellini G. Selective Thyroid Hormone Receptor-Beta (TR β) Agonists: New Perspectives for the Treatment of Metabolic and Neurodegenerative Disorders // *Front. Med.* 2020. V. 7. P. 331.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00331>
80. Sawashita Y., Hirata N., Yoshikawa Y., Terada H., Tokinaga Y., Yamakage M. Remote ischemic preconditioning reduces myocardial ischemia-reperfusion injury through unacylated ghrelin-induced activation of the JAK/STAT pathway // *Basic. Res. Cardiol.* 2020. V. 115. № 4. P. 50.
<https://doi.org/10.1007/s00395-020-0809-z>
81. Schmidt M.C., Askew E.W., Roberts D.E., Prior R.L., Ensign W.Y., Hesslink R.E. Oxidative stress in humans training in a cold, moderate altitude environment and their response to a phytochemical antioxidant supplement // *Wilderness Environ. Med.* 2002. V. 13. № 2. P. 94–105.
[https://doi.org/10.1580/1080-6032\(2002\)013\[0094:OSIHTI\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1580/1080-6032(2002)013[0094:OSIHTI]2.0.CO;2)
82. Seara F.A.C., Maciel L., Barbosa R.A.Q. et al. Cardiac ischemia/reperfusion injury is inversely affected by thyroid hormones excess or deficiency in male Wistar rats // *PLoS One.* 2018. V. 13. № 1.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190355>
83. Selman C., McLaren J.S., Himanka M.J., Speakman J.R. Effect of long-term cold exposure on antioxidant enzyme activities in a small mammal // *Free Radic Biol. Med.* 2000. V. 28. № 8. P. 1279–1285.
[https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00263-X](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00263-X)
84. Seo K., Parikh V.N., Ashley E.A. Stretch-Induced Biased Signaling in Angiotensin II Type 1 and Apelin Receptors for the Mediation of Cardiac Contractility and Hypertrophy // *Front. Physiol.* 2020. V. 11.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00181>
85. Sharma A., Singh M. Possible mechanism of cardioprotective effect of ischaemic preconditioning in isolated rat heart // *Pharmacol. Res.* 2000. V. 41. № 6. P. 635–640.
<https://doi.org/10.1006/phrs.1999.0631>
86. Sharma A., Singh M. The possible role of adrenergic component in ischemic preconditioning // *Methods Find Exp. Clin Pharmacol.* 1997. V. 19. № 7. P. 493–499. Accessed November 23, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10606444/>
87. Shechtman O., Fregly M.J., Van Bergen P., Papanek P.E. Prevention of cold-induced increase in blood pressure of rats by captopril // *Hypertension.* 1991. V. 17. № 6. P. 763–770.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.17.6.763>
88. Shechtman O., Papanek P.E., Fregly M.J. Reversibility of cold-induced hypertension after removal of rats from cold // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1990. V. 68. № 7. P. 830–835.
<https://doi.org/10.1139/y90-126>
89. Shechtman O., Sun Z., Fregly M.J., Katovich M.J. Increased tail artery vascular responsiveness to angiotensin II in cold-treated rats // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1999. V. 77. № 12. P. 974–979.
<https://doi.org/10.1139/y99-107>

90. *Siems W.G., van Kuijk F.J.G.M., Maass R., Brenke R.* Uric acid and glutathione levels during short-term whole body cold exposure // *Free Radic Biol. Med.* 1994. V. 16. № 3. P. 299–305.
[https://doi.org/10.1016/0891-5849\(94\)90030-2](https://doi.org/10.1016/0891-5849(94)90030-2)
91. *Spencer F.A., Goldberg R.J., Becker R.C., Gore J.M.* Seasonal distribution of acute myocardial infarction in the second National Registry of Myocardial Infarction // *J. Am. Coll Cardiol.* 1998. V. 31. № 6. P. 1226–1233.
[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(98\)00098-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(98)00098-9)
92. *Stancic A., Buzadzic B., Korac A. et al.* Regulatory role of PGC-1 α /PPAR signaling in skeletal muscle metabolic recruitment during cold acclimation // *J. Exp. Biol.* 2013. V. 216. № 22. P. 4233–4241.
<https://doi.org/10.1242/jeb.089334>
93. *Suarez J., Wang H., Scott B.T. et al.* In vivo selective expression of thyroid hormone receptor $\alpha 1$ in endothelial cells attenuates myocardial injury in experimental myocardial infarction in mice // *Am. J. Physiol – Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014. V. 307. № 3. P. R340.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00449.2013>
94. *Sun Z., Bello-Roufai M., Wang X.* RNAi inhibition of mineralocorticoid receptors prevents the development of cold-induced hypertension // *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2008. V. 294. № 4. P. H1880–H1887.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.01319.2007>
95. *Sun Z., Cade R., Zhang Z., Alouidor J., Van H.* Angiotensinogen gene knockout delays and attenuates cold-induced hypertension // *Hypertension.* 2003. V. 41. № 2. P. 322–327.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000050964.96018.FA>
96. *Takagi S., Kihara Y., Sasayama S., Mitsuiye T.* Slow inactivation of cardiac L-type Ca²⁺ channel induced by cold acclimation of guinea pig // *Am. J. Physiol – Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1998. V. 274. № 2. P. 43–2.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.1998.274.2.r348>
97. *Terblanche S.E., Masondo T.C., Nel W.* Effects of chronic cold exposure on the activities of cytochrome c oxidase, glutathione peroxidase and glutathione reductase in rat tissues (*Rattus norvegicus*) // *Comp. Biochem. Physiol – B Biochem. Mol. Biol.* 2000. V. 127. № 3. P. 319–324.
[https://doi.org/10.1016/S0305-0491\(00\)00269-8](https://doi.org/10.1016/S0305-0491(00)00269-8)
98. *Thornton J.D., Daly J.F., Cohen M.V., Yang X.M., Downey J.M.* Catecholamines can induce adenosine receptor-mediated protection of the myocardium but do not participate in ischemic preconditioning in the rabbit // *Circ. Res.* 1993. V. 73. № 4. P. 649–655.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.73.4.649>
99. *Tibenska V., Benesova A., Vebr P. et al.* Gradual cold acclimation induces cardioprotection without affecting β -adrenergic receptor-mediated adenylyl cyclase signaling // *J. Appl. Physiol.* 2020. V. 128. № 4. P. 1023–1032.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00511.2019>
100. *Tibenská V., Marvanova A., Elsnicová B., et al.* The cardioprotective effect persisting during recovery from cold acclimation is mediated by the $\beta 2$ -adrenoceptor pathway and Akt activation // *J. Appl. Physiol.* 2020. Published online.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00756.2020>
101. *Tikhonov D.G., Nikolaev V.P., Sedalischev V.I.* Some problems of pathogenesis and clinical symptoms of atherosclerosis (coronary heart disease, hypertension) in the far north // *Ter. Arkh.* 2011. V. 83. № 1. P. 63–69. Accessed November 23, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21446206/>
102. *Tsibulnikov S., Maslov L., Voronkov N., Oeltgen P.* Thyroid hormones and the mechanisms of adaptation to cold // *Hormones.* 2020. V. 19. № 3. P. 329–339.
<https://doi.org/10.1007/s42000-020-00200-2>
103. *Tsibulnikov S.Y., Maslov L.N., Ivanov V.V., Naryzhnaya N.V., Tsibulnikova M.R.* Infarct-limiting effect of adaptation to continuous cold exposure // *Ross. Fiziol. zhurnal Im IM Sechenova.* 2016. V. 102. № 11. P. 1363–1368. Accessed November 23, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30193452/>
104. *Tsibulnikov S.Y., Maslov L.N., Naryzhnaya N. V. et al.* Impact of cold adaptation on cardiac tolerance to ischemia/reperfusion. Role of glucocorticoid and thyroid hormones // *Gen. Physiol. Biophys.* 2019. V. 38. № 3. P. 245–251.
https://doi.org/10.4149/gpb_2019002
105. *Tsibulnikov S.Y., Maslov L.N., Naryzhnaya N.V. et al.* Role of protein kinase C, PI3 kinase, tyrosine kinases, no-synthase, KATP channels and MPT pore in the signaling pathway of the cardioprotective effect of chronic continuous hypoxia // *Gen. Physiol. Biophys.* 2018. V. 37. № 5. P. 537–547.
https://doi.org/10.4149/gpb_2018013
106. *Tsuchida A., Liu Y., Liu G.S., Cohen M.V., Downey J.M.* alpha 1-adrenergic agonists precondition rabbit ischemic myocardium independent of adenosine by direct activation of protein kinase C // *Circ. Res.* 1994. V. 75. № 3. P. 576–585.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.75.3.576>
107. *Turchinskii V.I.* Cardiological aspects of human adaptation in the Far North // *Vestn. Akad. Med. Nauk. SSSR.* 1979. № 6. P. 23–32. Accessed November 23, 2020.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/473891/>
108. *Venditti P., De Rosa R., Di Meo S.* Effect of cold-induced hyperthyroidism on H₂O₂ production and susceptibility to stress conditions of rat liver mitochondria // *Free Radic Biol. Med.* 2004. V. 36. № 3. P. 348–358.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2003.11.012>
109. *Vucetic M., Otasevic V., Korac A. et al.* Interscapular brown adipose tissue metabolic reprogramming during cold acclimation: Interplay of HIF-1 α and AMPK α // *Biochim Biophys Acta – Gen. Subj.* V. 1810. № 12. P. 1252–1261.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.09.007>
110. *Wang L., Tan A., An X., Xia Y., Xie Y.* Quercetin Dihydrate inhibition of cardiac fibrosis induced by angiotensin II in vivo and in vitro // *Biomed. Pharmacother.* 2020. V. 127. P. 110205.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110205>
111. *Wang X., Cade R., Sun Z.* Human eNOS gene delivery attenuates cold-induced elevation of blood pressure in rats // *Am. J. Physiol Heart Circ. Physiol.* 2005. V. 289. № 3.
<https://doi.org/10.1152/AJPHEART.01306.2004>
112. *Wang X., Che H., Zhang W. et al.* Effects of mild chronic intermittent cold exposure on rat organs // *Int. J. Biol Sci.* 2015. V. 11. № 10. P. 1171–1180.
<https://doi.org/10.7150/ijbs.12161>

113. Wang X., Sun Z., Cade R. Prolonged attenuation of cold-induced hypertension by adenoviral delivery of renin antisense // *Kidney Int.* 2005. V. 68. № 2. P. 680–687.
https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00446.x
114. Yabe K.I., Ishishita H., Tanonaka K., Takeo S. Pharmacologic preconditioning induced by β -adrenergic stimulation is mediated by activation of protein kinase C // *J. Cardiovasc Pharmacol.* 1998. V. 32. № 6. P. 962–968.
https://doi.org/10.1097/00005344-199812000-00013
115. Yellon D.M., Baxter G.F. A “second window of protection” or delayed preconditioning phenomenon: Future horizons for myocardial protection? // *J. Mol. Cell Cardiol.* 1995. V. 27. № 4. P. 1023–1034.
https://doi.org/10.1016/0022-2828(95)90071-3
116. Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium: From cellular physiology to clinical cardiology // *Physiol Rev.* 2003. V. 83. № 4. P. 1113–1151.
https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2003
117. Yoshino T., Nagoshi T., Anzawa R. et al. Preconditioning actions of aldosterone through p38 signaling modulation in isolated rat hearts // *J. Endocrinol.* 2014. V. 222. № 2. P. 289–299.
https://doi.org/10.1530/JOE-14-0067
118. Zeisberger E., Roth J., Simon E. Changes in water balance and in release of arginine vasopressin during thermal adaptation in guinea-pigs // *Pflügers Arch Eur. J. Physiol.* 1988. V. 412. № 3. P. 285–291.
https://doi.org/10.1007/BF00582510
119. Zhang Y., Li L., Hua Y. et al. Cardiac-specific knockout of ET A receptor mitigates low ambient temperature-induced cardiac hypertrophy and contractile dysfunction // *J. Mol. Cell Biol.* 2012. V. 4. № 2. P. 97–107.
https://doi.org/10.1093/jmcb/mjs002
120. Zhao Z.J., Chi Q.S., Cao J., Wang D.H. Seasonal changes of body mass and energy budget in striped hamsters: The role of leptin // *Physiol. Biochem Zool.* 2014. V. 87. № 2. P. 245–256.
https://doi.org/10.1086/674974
121. Zhong C. Bin, Chen X., Zhou X.Y., Wang X.B. The role of peroxisome proliferator-activated receptor γ in mediating cardioprotection against ischemia/reperfusion injury // *J. Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018. V. 23. № 1. P. 46–56.
https://doi.org/10.1177/1074248417707049
122. Zhu Z., Zhu S., Zhu J., Van Der Giet M., Tepel M. Endothelial Dysfunction in Cold-Induced Hypertensive Rats // *AJH.* 2002. V. 15. P. 176–180. Accessed December 29, 2021.
https://academic.oup.com/ajh/article/15/2/176/95187

The Effect of Cold Adaptation on Cardiac Tolerance to Ischemia/Reperfusion

N. S. Voronkov^{1, 2, *}, N. V. Naryzhnaya^{1, **}, Y. V. Bushov^{2, ***}, and L. N. Maslov^{1, ****}

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the RAS, Tomsk, Russia

²Department of Physiology, Tomsk State University, Tomsk, Russia

*e-mail: niks.voronkov@gmail.com

** e-mail: natalynar@yandex.ru

*** e-mail: bushov@bio.tsu.ru

**** e-mail: maslov@cardio-tomsk.ru

Abstract—In the last decade, mortality from acute myocardial infarction in developed countries has not decreased despite the widespread use of percutaneous coronary invasion. This is due to the lack of drugs/treatment in clinical practice capable of preventing cardiac ischemic and reperfusion (I/R) injury and its consequences with high efficiency. Understanding to the molecular base of endogenous cardioprotective mechanism elicited by extreme exposures of the organism may serve as a powerful platform for discovering a target(s) of drug therapy. The influence of cold, on cardiovascular system depends on its duration, severity, and condition of the organism. Many adverse effects of an acute and chronic cold exposure has been described in human, mainly the appearance of cardiovascular diseases such as acute myocardial infarction, hypertension, and cardiac hypertrophy. Besides that cold acclimation also promotes an increase in cardiac tolerance to I/R in rats. In this review, we analyzed the conditions and possible mechanisms of both antithetical effects of chronic cold exposure. It was established that aldosterone and angiotensin II play an important role in the development of cold-induced hypertension but not in cardiac hypertrophy. In contrast, the infarct-size limiting effect of chronic cold exposure may be mediated via increased resistance of MPT pore to Ca-overload and stimulation of $\beta_2/3$ -adrenergic receptors. It was also proposed that catecholamines, thyroid hormones, aldosterone, angiotensin II, endothelins, interleukin-6, fibroblast growth factor, tumor necrosis factor- α , transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channel, vasopressin, ghrelin, adenosine and opioid receptors may be potentially involved in the cardioprotective effect of cold adaptation. Purpose of this article: to compare and analyze the published data and the results of our own studies on the effect of cold adaptation on the resistance of the heart to ischemia/reperfusion. The article is intended for physiologists.

Keywords: cold adaptation, heart, ischemia, reperfusion, hypertension, cardiac hypertrophy

УДК 618.4-036, 616-005.1-08

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

© 2022 г. А. А. Тараканова^a, И. П. Тесаков^b, Н. А. Подоплелова^{b, c},
А. Н. Свешникова^{a, b, c, *}, Е. М. Кольцова^{b, c}

^aПервый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
г. Москва, 119991 Россия

^bНациональный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева, Москва, 117198 Россия

^cЦентр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук,
Москва, 109029 Россия

*e-mail: agolomy@gmail.com

Поступила в редакцию 23.12.2021 г.

После доработки 26.12.2021 г.

Принята к публикации 28.12.2021 г.

Беременность – это физиологический процесс, начинающийся с оплодотворения яйцеклетки и заканчивающийся рождением ребенка. При беременности в организме матери происходит целый ряд изменений, в том числе в системе гемостаза. Можно утверждать, что общий баланс системы свертывания при беременности сдвинут в сторону прокоагулянтного состояния: отмечается повышение концентрации в крови ряда факторов свертывания (VII, VIII, IX, XII, фактора фон Виллебранда), фибриногена, снижение концентрации и активности некоторых ингибиторов свертывания, например, протеина S. Физиологическая беременность нередко сопровождается тромбоцитопенией, которая, как правило, не приводит к серьезным кровотечениям в отсутствие каких-либо иных предпосылок. Преактивация тромбоцитов является одним из возможных механизмов предотвращения кровотечений при беременности. Во многом изменения системы гемостаза при физиологической беременности можно объяснить контактом крови матери с клетками плаценты (в первую очередь с трофобластом). Известен ряд молекулярных механизмов взаимодействия тромбоцитов с трофобластом, в частности происходит активация тромбоцитов через рецепторы-гликопротеины GPIIb/IIIa (интегрин $\alpha_{IIb}\beta_3$), приводящая к секреции тромбоцитарных гранул, содержащих разнообразные хемокины и факторы роста. Эти механизмы обеспечивают как правильное формирование плаценты и адекватное кровоснабжения плода, так и предотвращение возможных тромбоцитарных и геморрагических осложнений. С другой стороны, они могут становиться ключевыми триггерами серьезных, иногда жизнеугрожающих, осложнений беременности. В настоящем обзоре описаны ключевые изменения системы гемостаза при физиологической и патологической беременности, а также известные на сегодняшний день молекулярные механизмы, лежащие в основе этих изменений.

Ключевые слова: гемостаз, беременность, тромбоциты, система свертывания крови, плацента, трофобласт

DOI: 10.31857/S0301179822020084

ВВЕДЕНИЕ

Беременность является физиологическим состоянием женского организма. При этом во время нормально протекающей беременности в материнском организме наблюдаются существенные анатомические и биохимические изменения, направленные на создание оптимальных условий для роста и развития плода [7]. Физиологическая адаптация происходит практически во всех системах организма: в нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной системах, в опорно-

двигательном аппарате [7]. Поскольку плод является чужеродным по отношению к тканям матери, он может вызвать нежелательную реакцию иммунной системы женщины, поэтому нормальная беременность традиционно рассматривается как иммуносупрессивное состояние [65].

При физиологической беременности обычно наблюдаются изменения – в концентрациях и соотношении форменных элементов крови, при одновременном снижении гемоглобина (табл. 1) и гематокрита – появляется так называемая физио-

Таблица 1. Некоторые параметры гемограммы и коагулограммы для группы женщин в III триместре беременности и группы здоровых контролей соответствующего возраста (из работы Della Rocca и др. [31], с изменениями). Сокращения: АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение

Показатель	Беременные (III триместр)	Здоровые контроли	Уровень значимости различий
Гемоглобин (г/дл)	11.8 ± 1.1	12.9 ± 1.1	<0.001
Тромбоциты (тыс./мкл)	229 ± 52	266 ± 54	<0.001
Фибриноген (мг/дл)	588 ± 80	347 ± 75	<0.001
МНО	0.93 ± 0.04	1.01 ± 0.07	<0.001
АЧТВ	0.99 ± 0.08	1.05 ± 0.08	<0.001

логическая анемия беременных [14]. Эти изменения принято ассоциировать с увеличением объема циркулирующей крови (ОЦК), которое происходит на протяжении всего периода беременности, достигая максимума на сроке 34 нед. (до 1.5 раз от исходного значения), при этом при многоплодной беременности ОЦК выше, чем при одноплодной [90]. Увеличение ОЦК происходит, в частности, за счет изменения активности транспорта натрия в почках и задержки его в организме, т.е. при этом увеличивается именно содержание воды в крови [99].

Физиологическая беременность условно разделяется на два периода – эмбриональный (от момента оплодотворения до 8 нед. гестации) и фетальный (от 9 нед. гестации до родов) [11]. В течение эмбрионального периода происходит формирование первичных структур эмбриона и внедрение эмбриона в слой эндометрия [85]. В организме женщины в этот период начинается формирование плаценты – основного органа беременности, который должен обеспечивать адекватное кровоснабжение и питание плода [26]. Во время фетального периода в плаценте происходит увеличение размеров плода, развитие органов в рамках уже сформированных систем. Основные процессы, приводящие к изменениям иммунной системы и системы гемостаза при беременности, происходят в плаценте [36], в которой контактируют ткани матери и ребенка.

В то время как работа иммунной системы женщины подавляется [65] выделяемыми клетками плаценты соединениями (стероидными гормонами, главным образом – прогестероном [84], а также интерлейкином-10 [80]), система остановки кровотечений – система гемостаза – напротив, переходит в активированное состояние [8]. Тенденция к повышенной свертываемости крови (гиперкоагуляции) наблюдается начиная с ранних сроков беременности [44], когда только происходит внедрение эмбриона в слизистую оболочку матки (эндометрий) и формирование кровотока в системе мать–плацента–плод [85]. Эти изменения усиливаются по мере развития бере-

менности [31]. Физиологический смысл гиперкоагуляции при беременности, как принято считать, заключается в своевременной остановке послеродовых кровотечений [46] – осложнений, наблюдаемых в 1.2% случаев [98] и на сегодняшний день остающихся ведущей причиной смертности при беременности с документированной летальностью около 3% во всем мире [97, 98]. В то же время, повышенная свертываемость крови при беременности становится фактором риска венозных тромбозов [70]. Этому дополнительно способствует стаз крови в венах нижних конечностей, который обусловлен расширением вен и замедлением кровотока в них. Не менее важную роль играют и особенности реологии крови, наблюдаемые в спиральных артериях матки и необходимые для адекватного кровоснабжения плода [25].

Основные изменения в системе гемостаза при беременности начинаются с тонких процессов, происходящих на уровне плаценты. Они неразрывно связаны с изменениями реологии крови и перестройкой иммунной системы. Понимание молекулярных основ этих процессов необходимо как для определения тактики ведения физиологической беременности, так и для предупреждения развития серьезных, порой жизнеугрожающих, осложнений.

ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Система остановки кровотечения – система гемостаза – традиционно разделяется на плазменное звено, состоящее из факторов и ингибиторов свертывания крови (рис. 1), и сосудистотромбоцитарное звено, состоящее в сужении просвета сосуда, а также адгезии и агрегации в месте повреждения клеток крови, в первую очередь тромбоцитов [3]. В активированном состоянии факторы свертывания крови являются сериновыми протеазами и образуют так называемый “каскад свертывания”, конечным результатом которого является превращение растворимого

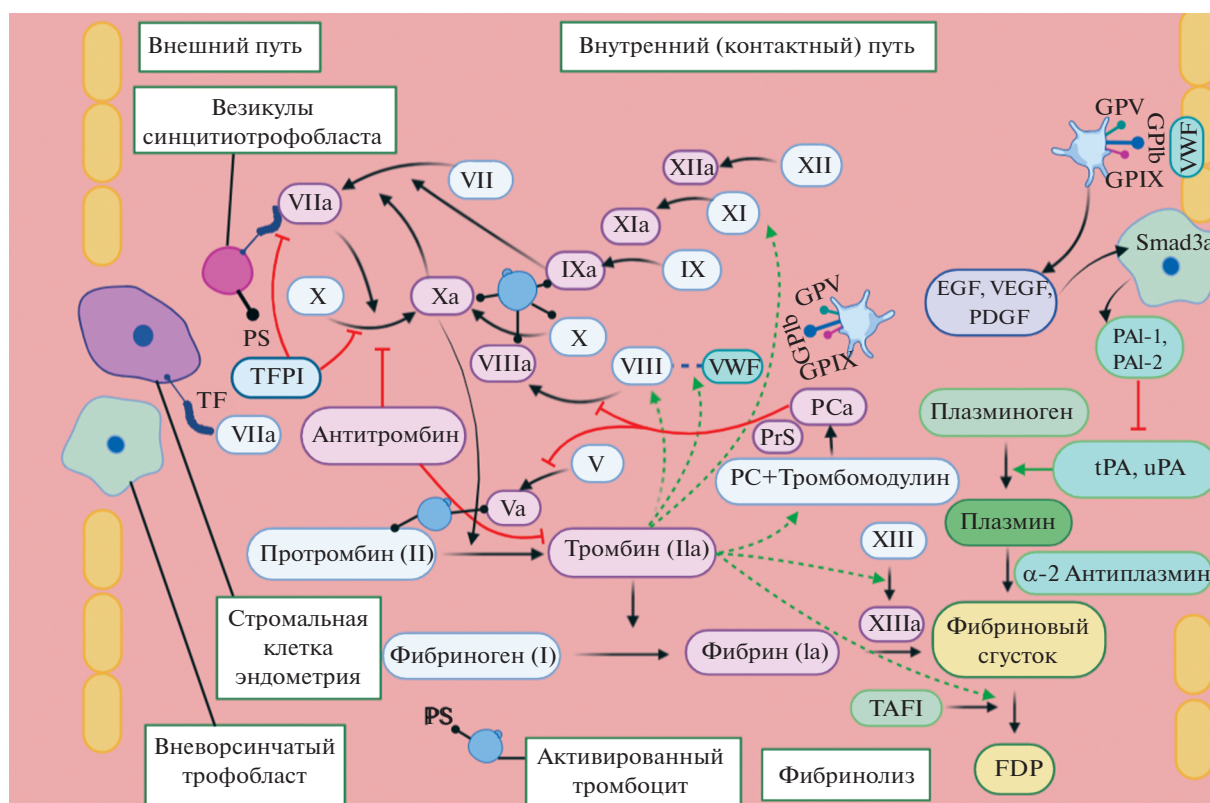


Рис. 1. Механизмы изменения системы свертывания крови на уровне плаценты. Взаимодействие основных компонентов плазменного звена гемостаза с клетками трофобласта и тромбоцитами. Сокращения: EGF – эпидермальный фактор роста, FDP – продукты деградации фибрина, GPIb – гликопротеин Ib, GPV – гликопротеин V, GPIX – гликопротеин IX, PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена 1, PAI-2 – ингибитор активатора плазминогена 2, PCa – протеин С (активная форма), PDGF – тромбоцитарный фактор роста, PrS – протеин S, PS – фосфатидилсерин, Smad3a – активная форма белка Smad3, TAFI – тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза, TF – тканевый фактор, TFPI – ингибитор пути тканевого фактора, tPA – тканевый активатор плазминогена, uPA – активатор плазминогена урокиназного типа, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, VWF – фактор фон Виллебранда.

фибриногена в фибрин и последующая его полимеризация (рис. 1) [4].

Белки свертывания синтезируются в основном в печени и циркулируют в кровотоке, за исключением тканевого фактора (ТФ). Большинство факторов свертывания циркулируют как неактивные зимогены, которые могут подвергаться последовательной активации, приводящей к возникновению выраженной протеазной активности [5]. Основным путем запуска плазменного свертывания является образование комплекса ТФ с FVII и его последующая активация, а также комплексообразование с циркулирующими следовыми количествами активированного FVII (Рис. 1) [2].

Общий баланс системы свертывания при беременности сдвинут в сторону прокоагулянтного состояния [10], о чем можно судить по изменению в показателях свертываемости крови. Например, в третьем триместре наблюдается снижение международного нормализованного отношения (МНО), характеризующего время свертывания плазмы крови в ответ на добавление тканевого фактора.

Хотя обычно МНО применяется для контроля антикоагулянтной терапии, т.е. показательным является именно повышение МНО [57], теоретически, показываемое им ускорение свертывания плазмы может свидетельствовать о повышении концентрации активного фактора VII [101], либо о снижении активности противосвертывающей системы, о которой речь пойдет ниже. В третьем триместре также наблюдается снижение времени свертывания плазмы в ответ на активацию по контактному пути показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (табл. 1) [31]. Аналогично МНО, АЧТВ более достоверен для измерения снижения активности системы свертывания, однако, есть данные о корреляции снижения АЧТВ и высокого риска тромбоза глубоких вен и сходных тромбофилий [57]. Возможно, наиболее достоверным показателем прокоагулянтного состояния системы гемостаза при физиологической беременности является значительное (в 3–13 раз) повышение уровня D-димера, наблюдаемое даже при беременности,

протекающей без осложнений [42, 51]. D-димер — это фрагмент фибрина, образующийся при разрушении фибриновой сети, следовательно, повышение этого значения свидетельствует об идущем в организме беременной женщины процессе тромбообразования и тромболизиса [21]. Однако, повышение этого показателя также частично отражает повышение уровня фибриногена, о котором пойдет речь ниже.

Известно, что во время беременности и в течение 5–8 нед. после родоразрешения отмечается повышение концентрации факторов свертывания VII, VIII, IX, XII, фактора фон Виллебранда [22, 94] и значительное снижение концентрации фактора XIII [87]. Концентрация факторов II, X и V, как правило, остается в пределах нормальных значений [94]. Информация об изменении концентрации фактора XI крайне противоречива [29, 47, 94]. Важно также отметить значительное (более чем в полтора раза) повышение плазменной концентрации фибриногена, обычно наблюдаемое в третьем триместре беременности (табл. 1) [22, 31, 46, 47, 94].

Для предотвращения неконтролируемого свертывания в крови присутствует целый ряд ингибиторов (на сегодняшний день их известно больше десяти). Некоторые из них специфичны к определенным факторам свертывания, а другие могут подавлять активность практически любого фактора [102]. Основными считаются антитромбин, который может ингибировать практически все основные протеазы свертывания, и ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), который специализируется на подавлении активности фактора VIIa [33] (рис. 1). Также существует система реакций пути протеина С, запускаемая тромбином и регулируемая кофакторами (протеином S, эндотелиальным рецептором протеина С и тромбомодулином), которая направлена на деградацию кофакторов Va и VIIIa [30]. Как правило, во время беременности наблюдается снижение концентрации большинства ингибиторов свертывания. Так, известно, что уровень антитромбина снижен во время всего периода беременности и в течение нескольких недель после родов [15, 94]. Концентрации протеина С и общего протеина S, как правило, при беременности значительно не меняются, однако отмечается снижение уровня свободного протеина S и его активности [28, 34, 94].

Система фибринолиза призвана разрушать фибриновый сгусток, образующийся в результате свертывания крови. При повреждении сосуда из тканей выходит тканевый активатор плазминогена (t-PA) — основной активатор процесса лизиса сгустка (рис. 1). Помимо него, в крови постоянно присутствует урокиназный активатор плазминогена (u-PA) — другой активатор лизиса [1]. Активаторы лизиса способны активировать плазминоген до плазмина напрямую, однако при связывании тканевого активатора плазминогена с фибрином скорость активации плазминогена возрастает на несколько порядков [78]. Связываясь с фибриновой сетью, плазмин начинает постепенно отрезать от нее кусочки, что приводит к растворению сгустка. Также существуют естественные ингибиторы плазмина (антиплазмин, альфа-2 макроглобулин), ингибиторы активаторов плазминогена (PAI-1, PAI-2), а также тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (TAFI), который модифицирует сайты связывания фибрина с t-PA и плазминогеном, снижая скорость активации плазмина и ухудшая растворение сгустка [12].

Влияние беременности на систему фибринолиза до конца не изучено. Так, ранее было показано, что плазменные концентрации плазминогена, тканевого активатора плазминогена (t-PA) и активатора плазминогена урокиназного типа (u-PA) увеличиваются на протяжении всей беременности [16, 47, 103], в то время как активность t-PA, напротив, заметно снижается [103]. Также происходит увеличение в несколько раз уровней обоих ингибиторов активаторов плазминогена (PAI-1 и PAI-2) [16, 47]. Уровни альфа-2 макроглобулина и TAFI во время беременности преимущественно не изменяются [67].

По сравнению с системой плазменного гемостаза, изменения в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности изучены значительно хуже. Тромбоциты производятся в костном мозге из мегакариоцитов под действием вырабатываемого печенью тромбопоэтина, циркулируют в кровотоке около одной недели и в конце концов элиминируются макрофагами печени и селезенки. В ходе циркуляции тромбоциты могут активироваться при контакте с внесосудистыми или межклеточными тканями, содержащими коллагены, фибронектины и ламинины, а также в местах воспаления [6, 61]. При краткосрочном контакте тромбоциты переходят в так называемое преактивированное состояние, в котором их способность образовывать тромбы может быть как повышена, так и снижена; в любом случае, время жизни преактивированного тромбоцита резко сокращается [63].

Известно, что беременность нередко сопровождается умеренной тромбоцитопенией [73]. Тем не менее, гестационная тромбоцитопения не приводит к серьезным кровотечениям в отсутствие каких-либо иных предпосылок, и ее значение при беременности на сегодняшний день до конца не ясно [18]. Одним из механизмов предотвращения кровотечений может быть преактивация тромбоцитов, однако данные о функциональности тромбоцитов при беремен-

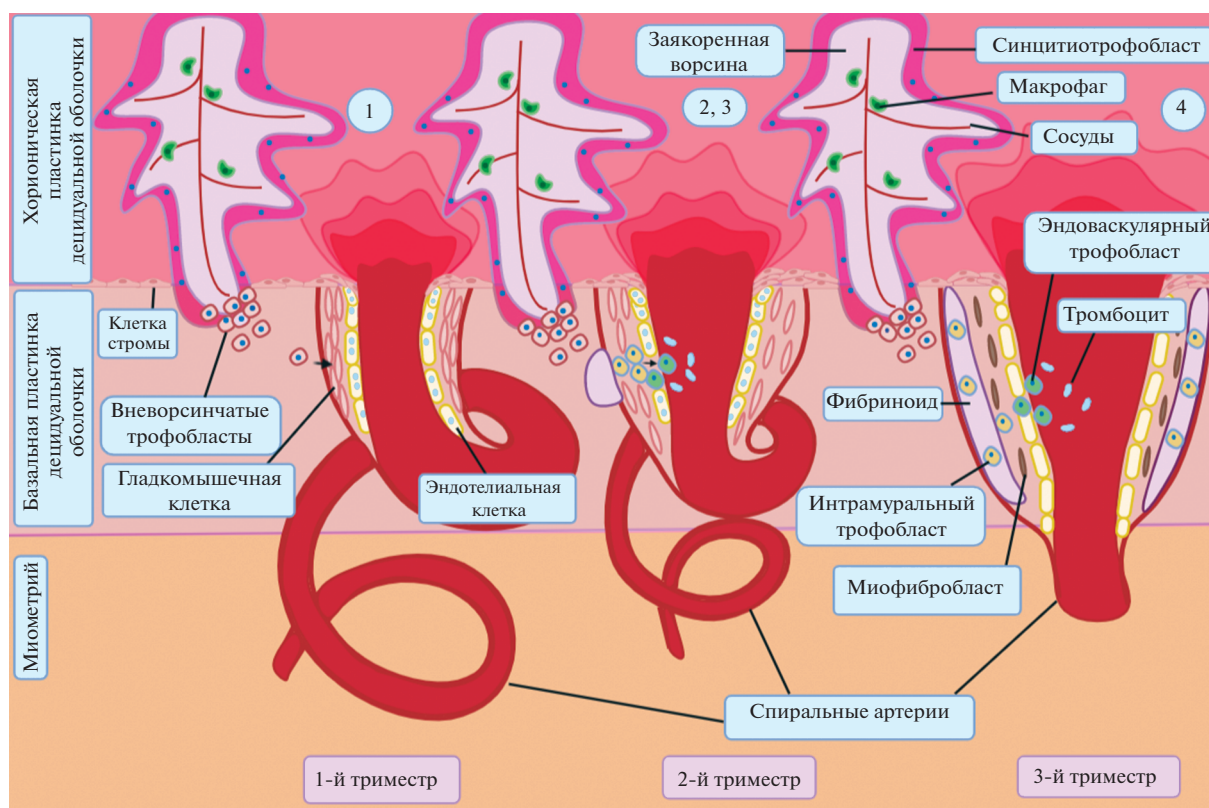


Рис. 2. Механизм ремоделирования спиральных артерий. 1 – в первую стадию ремоделирования происходит набухание и дезорганизация гладкомышечных клеток мышечного слоя артериальной стенки, вакуолизация эндотелия. 2 – вторая стадия включает миграцию клеток вневорсинчатого трофобласта и постепенное превращение их в клетки эндоваскулярного трофобласта. 3 – в третью стадию происходит синтез фибриноида фибринового типа интрамуральными трофобластами. 4 – в четвертой стадии происходит реэндотелизация сосуда.

ности довольно противоречивы. В ряде работ было продемонстрировано снижение концентрации цАМФ в покоящихся тромбоцитах (в тромбоците циклические нуклеотиды выполняют роль ингибиторов активации [62]) и повышение мобилизации кальция в ответ на активацию тромбоцитов при беременности [23, 88], однако, в других исследованиях было показано, что эти показатели при беременности остаются нормальными или даже могут изменяться в обратную сторону [38, 96].

СТРОЕНИЕ ПЛАЦЕНТЫ И ЕЕ БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Основные процессы, приводящие к изменению системы гемостаза при беременности, происходят на уровне плаценты. Плацента – это высокоспециализированный орган, основными функциями которого являются защита плода от инфекционных агентов и иммунного ответа матери, питание плода (газообмен, транспорт различных соединений), а также секреция некоторых гормонов и других биологически активных веществ, участвующих в регуляции роста и развития плода, течения беременности и родов [39].

Зрелая плацента представляет собой диск, состоящий из хорионической пластинки, обращенной к плоду, и базальной пластинки, обращенной к эндометрию матки [27].

Плацента состоит из древовидных структур, называемых ворсинками (рис. 2). Свободные ворсинки омываются циркулирующей материнской кровью и обеспечивают обмен газов и питательных веществ между матерью и плодом. Заякоренные ворсинки также взаимодействуют с децидуальной оболочкой, обеспечивая этим прикрепление плаценты к стенке матки [39].

Наружная оболочка отдельных ворсин, контактирующих с материнской кровью, состоит из одного слоя многоядерного синцитиотрофобласта. Рост синцитиотрофобласта происходит за счет слияния моноклеарных клеток-предшественников с дифференцированными клетками вследствие выхода их из клеточного цикла, формирования щелевых контактов и выставления на мембране фосфатидилсерина (ФС) [79, 100]. В результате образуется сильно поляризованный эпителий, плотно покрытый микроворсинками с апикальной стороны. В основании каждой мик-

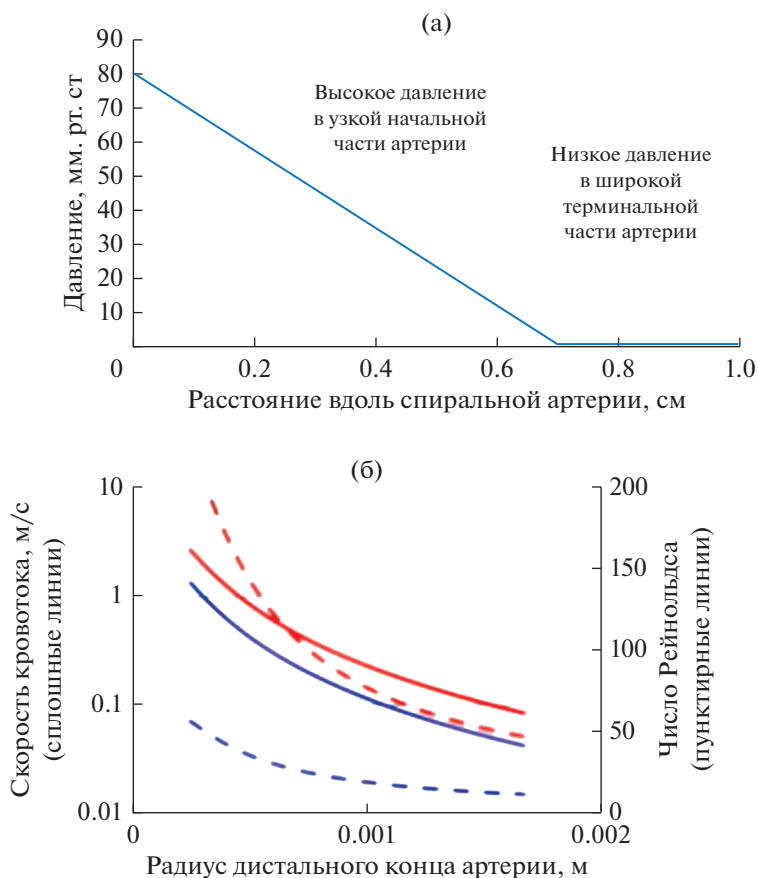


Рис. 3. Изменение параметров кровотока в спиральной артерии на различных участках сосуда в зависимости от радиуса. (а) Изменение давления между нерасширенным начальным и расширенным терминальным участками спиральной артерии. (б) Зависимость скорости потока крови на выходе из артерии (сплошные линии) от радиуса артерии, зависимость числа Рейнольдса (пунктирные линии) от радиуса артерии. Верхние кривые соответствуют вязкости 3 Мпа с, а нижние кривые – вязкости 6 Мпа с, что соответствует измерениям вязкости крови в конце беременности. Данные получены методом математического моделирования (из работы Burton et al. [24]).

роворсинки находится ямка, покрытая изнутри клатрином и способная к инвагинации и образованию транспортных везикул [69]. Эти особенности строения обеспечивают ключевые функции синцитиотрофобласта: транспорт питательных веществ и предотвращение вертикальной передачи патогенов [39, 79].

Большая часть обменных процессов между организмом матери и плодом происходит в терминальных отделах заякоренных ворсин [39]. Они содержат клетки вневорсинчатого трофобласта, которые прикрепляют плаценту к стенке матки, ремоделируют маточные кровеносные сосуды, обеспечивая тем самым приток крови к плоду [52]. Эти клетки способны к миграции в децидуальную оболочку и миометрий, где они дифференцируются в интерстициальные или эндovasкулярные формы [74, 104]. Интерстициальные трофобласты внедряются в фибриноидный слой, способствуют дезорганизации стромальных и периваскулярных тканей и ремоделированию спи-

ральных артерий [72]. В результате ремоделирования спиральные артерии превращаются в сосуды большего диаметра с низким гемодинамическим сопротивлением (рис. 2) [83].

Во время беременности ворсины хориона омываются материнской кровью, что обеспечивает трофику плаценты и плода. Так как ворсины являются достаточно хрупкими структурами, контакт их с кровью матери должен осуществляться при оптимальных скорости кровотока и давлении в спиральных артериях [24]. Увеличение диаметра спиральных артерий и связанное с ним снижение гемодинамического сопротивления (рис. 3) наряду со снижением вязкости крови за счет увеличения объема плазмы [90] являются необходимыми для адекватной перфузии плаценты [45].

Расширение дистального сегмента спиральных артерий при физиологической беременности приводит к уменьшению скорости поступающей крови, а остаточный импульс переносит кровь в

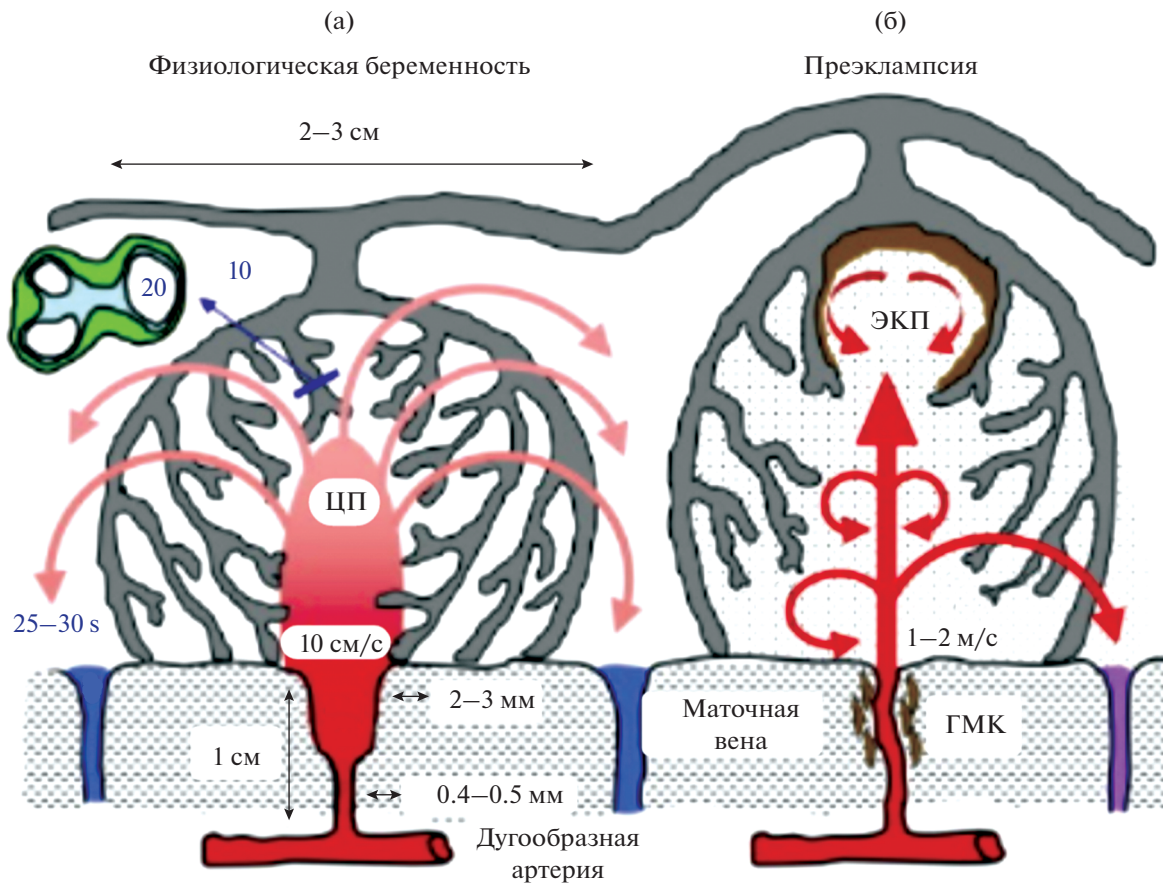


Рис. 4. Влияние перестройки спиральной артерии на приток материнской крови в межворсинчатое пространство и на архитектуру дольки, предсказанную с помощью компьютерного моделирования. (а) – Нормальное ремоделирование и адекватная перфузия плаценты при физиологической беременности. (б) – Нарушенное ремоделирование и недостаточная перфузия плаценты при преэклампсии (из работы Burton et al. [24]). Сокращения: ГМК – гладкомышечные клетки, ЦП – центральная полость, ЭКП – экзогенные кистозные поражения.

центральную полость дольки, откуда она равномерно распределяется по ворсинчатому дереву. Время прохождения крови до маточной вены оценивается примерно в 25–30 с, что обеспечивает достаточное время для обмена кислородом (рис. 4а) [24]. Описанный механизм позволяет поддерживать оптимальные реологические условия в плаценте и способствует адекватной перфузии плода при физиологической беременности.

При некоторых патологиях беременности, в частности при преэклампсии, нередко наблюдается нарушение перестройки спиральных артерий [24]. В связи с этим материнская кровь поступает в межворсинчатое пространство с более высокой скоростью. Кроме того, высокое число Рейнольдса свидетельствует о наличии турбулентных потоков крови, которые могут разрывать закрепляющие ворсинки и вытеснять другие, образуя экзогенные кистозные поражения, высланные тромботическими массами [77]. Время прохождения крови по межворсинчатому пространству сокращается, в результате чего нарушается

кислородный обмен. Сохранение гладкомышечных клеток вокруг спиральной артерии дополнительно увеличивает риск сужения сосудов и ишемии плаценты (рис. 4б) [24]. Эти наблюдения подчеркивают важность физиологического ремоделирования сосудов для нормального протекания беременности.

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КЛЕТКИ ТРОФОБЛАСТА С КОМПОНЕНТАМИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Как было описано ранее, при беременности повышается концентрация большинства факторов свертывания и снижается концентрация ингибиторов, что, по-видимому, индуцируется эстрогенами и отчасти может быть связано с плацентой, особенно на поздних сроках [17]. Маккей [64] был первым исследователем, выдвинувшим гипотезу, согласно которой плацента при беременности оказывает на систему гемостаза воздействие, аналогичное феномену Казабаха–Мер-

ритт. Этот феномен наблюдается при некоторых детских сосудистых опухолях и характеризуется низким количеством тромбоцитов, снижением концентраций факторов свертывания и фибриногена [50]. Людвиг [60] опубликовал снимки плаценты с помощью сканирующего электронного микроскопа, подтверждающие гипотезу Маккея. Согласно этой гипотезе, постоянное низкое потребление факторов свертывания стимулирует более интенсивный синтез факторов свертывания.

Существуют также данные о непосредственном влиянии трофобласта на систему свертывания. Децидуализированные стромальные клетки эндометрия человека способствуют предотвращению кровотечения во время инвазии трофобласта, поскольку экспрессируют на своей поверхности ТФ (рис. 1) [59]. Исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали, что экспрессия ТФ на таких клетках усиливается эстрадиолом (Е2) во время децидуализации, индуцированной прогестинами [58]. Также плацента оказывает влияние на плазменное звено свертывания путем образования прокоагулянтных везикул. Было показано, что прокоагулянтные молекулы, такие как ТФ и ФС, присутствуют на поверхности микровезикул, образованных из клеток синцитиотрофобласта, и могут вызывать системную гиперкоагуляцию [37].

Показано, что в ремоделировании спиральных артерий принимает участие не только вневорсинчатый трофобласт, но и клетки крови. Так, известно, что тромбоциты участвуют в синтезе фибриноида фибринового типа, локализуя его на поверхности ворсин хориона [66]. Перивиллярный фибриноид – важный компонент нормальной плаценты, который участвует в регуляции межворсинчатой гемодинамики, а также играет роль в правильном формировании ворсин (рис. 2) [13]. В литературе описано несколько механизмов образования перивиллярного фибриноида. Первый связан с нарушениями гемореологии, а именно появлением стаза и турбулентных потоков крови в артериях плаценты, активацией тромбоцитов и формированием периворсинчатых агрегатов и фибриновых депозитов [41]. Второй механизм связан с дегенерацией синцитиотрофобласта, обнажением компонентов внеклеточного матрикса базальной мембраны и последующей активацией тромбоцитов и факторов свертывания [66].

Контакт тромбоцитов матери с клетками трофобласта во многом может объяснить особенности гемостаза при беременности. Известно, что клетки вневорсинчатого трофобласта продуцируют коллаген IV и фибронектин [52]. Ранее было показано, что при беременности тромбоциты в просвете спиральных артерий преимущественно локализируются вблизи именно этих клеток и могут активироваться продуцируемыми компонентами внеклеточного матрикса (рис. 5). Так, в плаценте

зафиксировано наличие активированных (содержащих Р-селектин – маркер секреции гранул) тромбоцитов, находящихся в прямом контакте с клетками трофобласта (рис. 6) [36]. Примечательно, что у небеременных женщин в секреторную фазу менструального цикла в спиральных артериях тромбоциты не обнаруживаются [82].

Активация тромбоцитов также может происходить под действием внеклеточных везикул, секретируемых клетками вневорсинчатого трофобласта. Так, было показано, что микровезикулы вневорсинчатого трофобласта провоцируют высвобождение содержимого гранул тромбоцитов, в частности АТФ (рис. 5) [53]. С одной стороны, это вызывает рекрутирование других тромбоцитов в место контакта с их последующей активацией, а с другой – активацию пуринергических сигнальных путей в клетках трофобласта и сборку в них сложных комплексов белков внутриклеточной сигнализации – инфламмасом, запускающих активацию клетки по провоспалительному пути. В мышинной модели было показано, что описанный механизм модуляции инфламмасом плацентарными тромбоцитами играет ключевую роль в развитии преэклампсии – частого осложнения беременности, которое характеризуется повышением артериального давления и протеинурией [53].

Известно, что тромбоциты, находящиеся в межворсинчатом пространстве, способны секретировать ряд соединений, влияющих на дифференцировку клеток трофобласта и развитие плаценты (рис. 5) [36, 40]. Показано, что при активации тромбоциты секретируют ряд хемокинов, в частности тромбоцитарный фактор 4 (PF4) и СС-хемокин 5 (CCL5), воспалительный белок макрофагов 1 α (MIP-1 α , или CCL5) [20]. Эти хемокины могут усиливать инвазию клеток трофобласта путем активации специфических хемокиновых рецепторов [81]. Особый интерес представляет тромбоцитарный фактор 4 (PF4). Кроме роли в качестве хемоаттрактанта, PF4 способен связываться и блокировать гепаран-сульфат на поверхности здорового эндотелия, тем самым ингибируя активность антитромбина и оказывая локальное прокоагулянтное действие [56]. В недавнем исследовании было показано, что повышение концентрации PF4 в плазме крови до и во время беременности ассоциировано с высоким риском осложнений в III триместре беременности, в частности преэклампсии [95].

Инвазия клеток трофобласта также может усиливаться и другими факторами, секретируемыми тромбоцитами при активации: эпидермальным фактором роста (EGF), фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарным фактором роста (PDGF) (рис. 5) [81]. Эти факторы тромбоцитарного происхождения приводят к активации Smad3 в клетках трофобласта и усилению продукции ими ингибитора активатора плазминогена 1

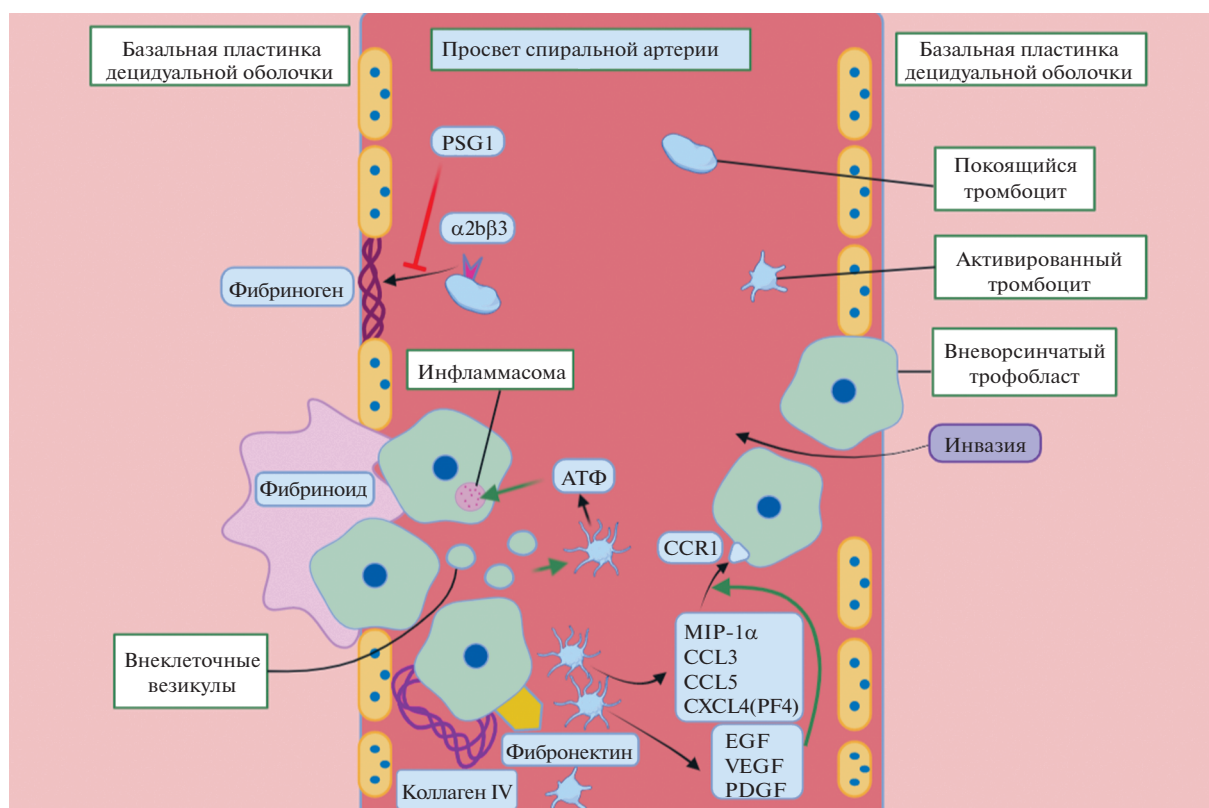


Рис. 5. Взаимодействия между клетками трофобласта и тромбоцитами. Клетки трофобласта и тромбоциты находятся в тесной связи и оказывают взаимное воздействие друг на друга. Клетки трофобласта способны активировать тромбоциты путем секреции различных соединений, таких как коллаген, фибронектин и др. Тромбоциты, в свою очередь, оказывают влияние на клетки трофобласта, например, путем синтеза лигандов рецептора CCR1, приводящего к активации инфламасом клеток трофобластов.

(PAI-1), ключевого ингибитора t-PA и u-PA (рис. 1) [35]. Кроме того, под действием факторов тромбоцитарного происхождения происходит снижение выработки клетками трофобласта β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) – одного из основных гормонов, отвечающих за поддержание беременности [35]. Снижение концентрации β -ХГЧ в крови отмечается в норме в III триместре, однако его низкий уровень на более ранних сроках может быть признаком серьезных нарушений беременности со стороны матери или плода [54].

Во время беременности в организме матери синтезируется ряд веществ, специфичных для данного состояния. В частности, к ним относится группа трофобластических гликопротеинов (PSGs), которые экспрессируются клетками цито- и синцитиотрофобласта и обладают иммуносупрессивными свойствами. Известно, что PSG повышают экспрессию гликопротеина цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), глюкокортикоид-индуцированного белка, связанного с рецептором фактора некроза опухолей (GITR) регуляторными Т-лимфоцитами и секрецию интерлейкина 10 (IL-10) моноцитами и

макрофагами, тем самым участвуя в обеспечении иммунной толерантности при беременности [91]. Кроме того, было показано, что трофобластический гликопротеин 1 (PSG1), в отличие от остальных гликопротеинов этого семейства, имеет специфический KGD-мотив, обнаруженный ранее в барбурине – одном из компонентов змеиного яда, специфическом ингибиторе тромбоцитарного гликопротеина GPIIb/IIIa, и ингибирует связывание GPIIb/IIIa с фибриногеном *in vitro* [86]. Это свойство трофобластического гликопротеина 1 может играть определенную роль в регуляции агрегации тромбоцитов в протроботических условиях, наблюдаемых при беременности.

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ НЕКОТОРЫХ ОСЛОЖНЕНИЯХ БЕРЕМЕННОСТИ

Гестационная тромбоцитопения

Тромбоцитопения является часто наблюдаемым состоянием при беременности. Обычно она развивается в III триместре беременности. В одном из недавних исследований было показано,

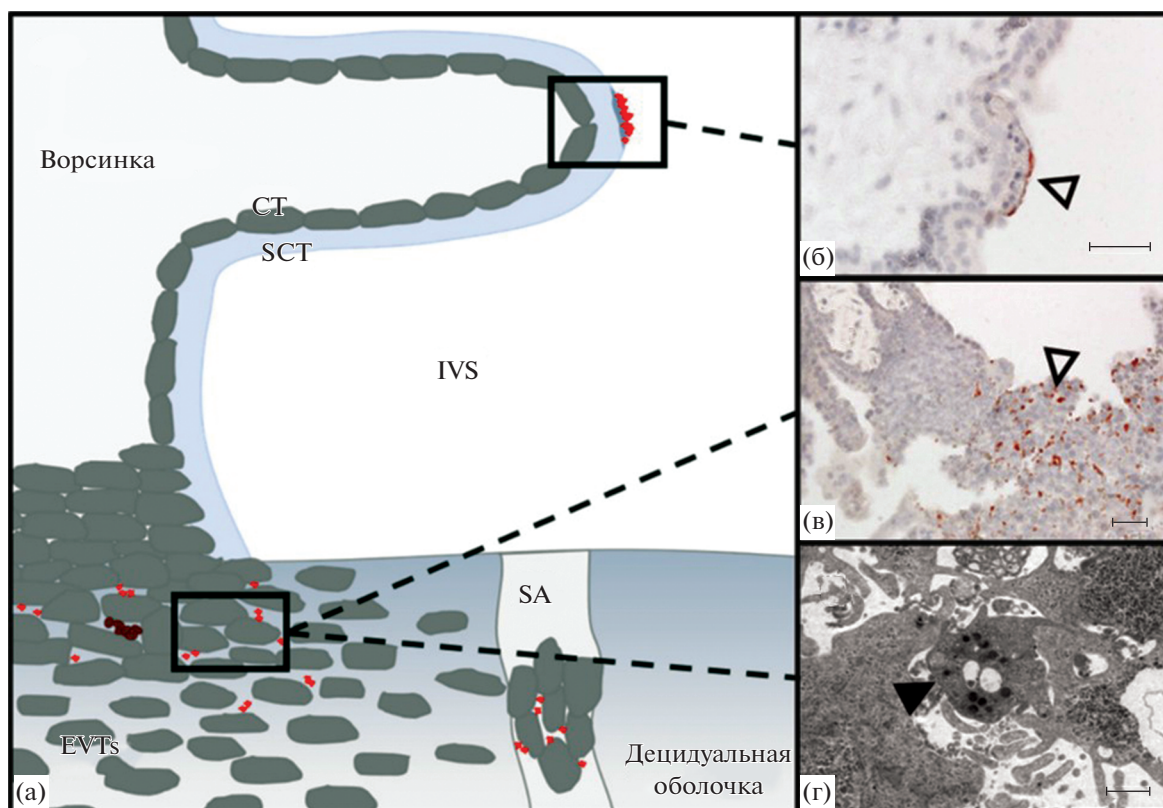


Рис. 6. Взаимодействие материнских тромбоцитов с трофобластом в первом триместре беременности. (а) Схема прикрепления ворсинок в первом триместре, красным показано расположение материнских тромбоцитов. (б, в) Иммуногистохимический анализ расположения тромбоцитов (маркер CD42b, красный), скопление тромбоцитов в периворсинчатых отложениях фибрина (б) и между клетками вневорсинчатого трофобласта (в) показано открытой стрелкой. (г) Наличие тромбоцитов между клетками вневорсинчатого трофобласта было дополнительно подтверждено с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (тромбоциты показаны черной стрелкой). Масштаб на панелях (б) и (в) составляет 50 мкм. Масштаб на панели (г) – 1 мкм. EVT: вневорсинчатый трофобласт; IVS: межворсинчатое пространство; СТ: цитотрофобласт; SCT: синцитиотрофобласт; SA: спиральная артерия. Воспроизведено из работы [36].

что концентрация тромбоцитов в крови при неосложненной беременности начинает снижаться еще в I триместре, в то время как к моменту родоразрешения у примерно 10% женщин она составляет менее 150 тыс./мкл [76].

Патогенез гестационной тромбоцитопении на сегодняшний день неясен, однако наиболее вероятным представляется иммуно-опосредованное разрушение тромбоцитов [106]. В отличие от классической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), гестационная тромбоцитопения протекает значительно легче, чаще всего бессимптомно, и не требует какого-либо специфического лечения [18]. После рождения ребенка количество тромбоцитов восстанавливается довольно быстро, как правило, в течение первого месяца после родов. Важно подчеркнуть, что наличие гестационной тромбоцитопении у матери не связано с повышенным риском врожденной тромбоцитопении у ребенка [18].

Преэклампсия

Другим осложнением беременности является преэклампсия, которая наблюдается у 3–7% беременных в третьем триместре [18]. Преэклампсия включает классическую триаду: повышение систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт. ст., наличие протеинурии и отеков [9, 75]. В ряде (15%) случаев преэклампсия сопровождается тромбоцитопенией. Важно отметить, что, как правило, все симптомы преэклампсии проходят после родоразрешения. Тем не менее, редко они могут сохраняться и после родов или даже манифестировать сразу после них. В случае персистенции симптомов после родоразрешения, особенно в случае тромбоцитопении, требуется дифференциальная диагностика между преэклампсией и тромботической тромбоцитопенической пурпурой (ТТП) и гемолитико-уремиче-

ским синдромом (ГУС), которая порой бывает весьма затруднительна [106].

Патогенез преэклампсии до конца неясен. Принято считать, что в ее основе лежат нарушения перестройки спиральных артерий (рис. 46) и связанная с этим тканевая гипоксия [71]. Гипоксия оказывает важное влияние на дифференцировку клеток трофобласта и в норме наблюдается лишь на ранних этапах формирования плаценты [48]. На более поздних сроках гипоксия оказывает негативное воздействие на плаценту. В условиях гипоксии значительно снижается экспрессия генов-регуляторов клеточного цикла (например, p21), что приводит к снижению синтеза синдена-1 [93], синцитина-2, хорионического гонадотропина и, в результате, нарушению слияния клеток и формирования синцитиотрофобласта [55].

Известно, что клетки трофобласта активно экспрессируют тромбомодулин и секретируют урокиназу, которые, как принято считать, играют ключевую роль в плазмин-опосредованной клеточной инвазии [105]. Показано, что при эклампсии способность клеток трофобласта секретировать урокиназу значительно снижена, вследствие чего нарушена их способность к инвазии и перестройке спиральных артерий, а также повышено внутриплацентарное тромбообразование [81]. Нарушение плацентарного кровотока вследствие этих причин может быть ключевым механизмом тканевой гипоксии и последующего развития преэклампсии.

Не последнюю роль в патогенезе преэклампсии играют и механизмы тромбовоспаления, которые связаны с повышенным образованием внеклеточных везикул клетками трофобласта, их секрецией и последующей активацией тромбоцитов. Высвобождение активированными тромбоцитами АТФ вызывает сборку инфламмасом в клетках трофобласта, запуск механизмов стерильного воспаления в плаценте и развитие преэклампсии в мышинной модели [53].

Синдром HELLP

Синдром HELLP (H – Hemolysis, EL – Elevated Liver enzymes, LP – Low Platelets) – редкое (0.5%) осложнение беременности, которое характеризуется гемолизом, повышением уровней печеночных трансаминаз и глубокой тромбоцитопенией. Исторически данный синдром классифицировался как осложнение или прогрессирование тяжелой преэклампсии. Однако на сегодняшний день принято считать, что данный синдром имеет свою собственную этиологию [43, 49]. В 15% случаев при HELLP-синдроме наблюдается клиника синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома).

Точный механизм HELLP-синдрома не известен. Тем не менее, его частая (до 20%) связь с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (ПОНРП) [32] позволяет предположить, что это состояние может быть одним из триггерных механизмов HELLP-синдрома [43]. При ПОНРП происходит отрыв плаценты от подлежащей децидуальной оболочки, приводящий к массивному высвобождению в системный кровоток тканевого фактора из поврежденных спиральных артерий, децидуальной ткани и трофобласта с последующей генерацией тромбина [68]. По мере прогрессирования отслойки увеличивается местное потребление факторов свертывания, особенно факторов VII, X, протромбина, фактора V и фибриногена, что в конечном счете приводит к микротромбозам, полиорганной недостаточности и развитию жизнеугрожающих кровотечений [19].

Тромбоцитопения является основным и самым ранним нарушением системы гемостаза при HELLP-синдроме, и, вероятнее всего, она вторична по отношению к активации системы плазменного свертывания и обусловлена сильной активацией тромбоцитов за счет образования тромбина [89].

Повреждение печени – один из отличительных признаков HELLP-синдрома. Механизмы повышения печеночных трансаминаз при беременности неизвестны, однако Strand и др. показали, что выделенный из ткани плаценты гликопротеин CD95 (APO-1, Fas) способен вызывать повреждение гепатоцитов и запускать их апоптоз [92]. Повреждение печени может приводить к снижению выработки фибриногена и факторов свертывания.

Патогенез гемолиза при HELLP-синдроме, вероятнее всего, обусловлен микроангиопатической гемолитической анемией, которая связана с разрушением эритроцитов при прохождении через частично закупоренные микрососуды [43]. Тем не менее, точные причины гемолиза при этом состоянии до конца не известны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой работе были подробно рассмотрены основные изменения, происходящие в системе гемостаза в различных периодах физиологической беременности и при некоторых ее осложнениях.

Беременность является прокоагулянтным состоянием, что подтверждается изменением показателей общепринятых тестов гемостаза. При этом при беременности наблюдается как повышение концентраций факторов свертывания, так и снижение концентрации и активности ингибиторов свертывания. Частично эти изменения можно объяснить наблюдаемым при беременно-

сти разбавлением плазмы крови, частично — гормональными изменениями и общей перестройкой организма женщины, однако, возможно, наибольшее влияние оказывает место взаимодействия тканей матери и плода — плацента.

Функциональная активность тромбоцитов при беременности изучена хуже, и данные о состоянии тромбоцитов у беременных противоречивы. Так, ряд авторов сообщает о существовании преактивации тромбоцитов, которая может рассматриваться как один из возможных механизмов предотвращения кровотечений, однако в других работах описано отсутствие значимых изменений функциональности тромбоцитов при беременности.

Механизмы изменений плазменного и тромбоцитарного гемостаза при беременности прежде всего связаны с тонкими взаимодействиями, происходящими на уровне плаценты. Так, предложено несколько возможных механизмов активации системы гемостаза: экспрессия ТФ клетками трофобласта и везикулами плацентарного происхождения, изменение реологии крови при перестройке спиральных артерий, обнажение компонентов внеклеточного матрикса при дегенерации клеток синцитиотрофобласта, продукция коллагена IV типа и фибронектина клетками вневорсинчатного трофобласта. В то же время, при беременности наблюдается и физиологическое подавление агрегации тромбоцитов белком PSG1, продуцируемым клетками трофобласта и являющегося ингибитором основного тромбоцитарного интегрин $\alpha_{IIb}\beta_3$.

С одной стороны, общие изменения системы гемостаза в сторону прокоагулянтного и, соответственно, протромботического состояния необходимы для предупреждения кровотечений при беременности и после родов, с другой — сами по себе они могут стать причиной серьезных осложнений. К сожалению, несмотря на успехи современной физиологии и медицины, ряд осложнений беременности со стороны системы гемостаза до сих пор сопровождается высокой смертностью. Необходимо более детальное изучение патогенетических механизмов этих состояний для разработки эффективных подходов к их предотвращению и определения оптимальной тактики лечения.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа Кольцовой Е.М. поддержана Грантом Президента МК-432.2020.7 (соглашение № 075-15-2020-181), работа Подоплеловой Н.А. поддержана Грантом Президента МК-6271.2021.1.4 (соглашение № 075-15-2021-413).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Жалялов А.С. и др.* Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики ее

- нарушений // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017. № 1(16). С. 69–82.
2. *Коваленко Т.А., Пантелеев М.А., Свешникова А.Н.* Механизмы и кинетика активации свертывания крови комплексом внешней теназы // Биофизика. 2017. № 2(62). С. 291–300.
3. *Пантелеев М.А., Свешникова А.Н.* Тромбоциты и гемостаз // Онкогематология. 2014. № 2. С. 65–73.
4. *Пантелеев М., Атауллаханов Ф.* Свертывание крови: биохимические основы // Клиническая онкогематология. 2008. № 1 (1). С. 50–62.
5. *Подоплелова Н.А. и др.* Регуляция мембранно-зависимых реакций свертывания крови // Успехи физиологических наук. 2015. № 4(46). С. 3–14.
6. *Свешникова А.Н. и др.* Роль трансмембранных гликопротеинов, интегринов и серпентинов в адгезии и активации тромбоцита // Биологические мембраны. 2018.
7. *Abu-Raya B. et al.* Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy // *Frontiers in Immunology*. 2020. № 11. С. 575197.
8. *Agarwala R., Millar C.M., Campbell J.P.* Haemostatic disorders in pregnancy // *BJA Education*. 2020. № 5(20). С. 150–157.
9. *Amaral L.M. et al.* Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia // *Current Hypertension Reports*. 2017. № 8(19). С. 61.
10. *Ataullakhanov F.I. et al.* Classic and Global Hemostasis Testing in Pregnancy and during Pregnancy Complications // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2016. № 7(42). С. 696–716.
11. *Bainbridge D.R.J.* The evolution of pregnancy // *Early Human Development*. 2014. № 11(90). С. 741–745.
12. *Bajzar L., Manuel R., Nesheim M. E.* Purification and Characterization of TAFI, a Thrombin-activable Fibrinolysis Inhibitor // *J. Biological Chemistry*. 1995. № 24(270). С. 14477–14484.
13. *Bane A.L., Gillan J.E.* Massive perivillous fibrinoid causing recurrent placental failure // *BJOG: An International J. Obstetrics and Gynaecology*. 2003. № 3(110). С. 292–295.
14. *Beckert R.H. et al.* Maternal anemia and pregnancy outcomes: a population-based study // *J. Perinatology*. 2019. № 7(39). С. 911–919.
15. *Bellart J. et al.* Endothelial Cell Markers and Fibrinolytic Balance in Normal Pregnancy // *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 1998. № 1(46). С. 17–21.
16. *Bellart J. et al.* Coagulation and Fibrinolysis Parameters in Normal Pregnancy and in Gestational Diabetes // *American J. Perinatology*. 1998. № 08(15). С. 479–486.
17. *Beller F.K., Ebert C.* The coagulation and fibrinolytic enzyme system in pregnancy and in the puerperium // *European J. Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1982. № 3(13). С. 177–197.

18. *Bergmann F., Rath W.* The Differential Diagnosis of Thrombocytopenia in Pregnancy // *Dtsch Arztebl International*. 2015. № 47(112). С. 795–802.
19. *Bick R.L.* Syndromes of disseminated intravascular coagulation in obstetrics, pregnancy, and gynecology. Objective criteria for diagnosis and management // *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2000. № 5(14). С. 999–1044.
20. *Blaschitz A. et al.* Adhering maternal platelets can contribute to the cytokine and chemokine cocktail released by human first trimester villous placenta // *Placenta*. 2015. № 11(36). С. 1333–1336.
21. *Bravo M.C. et al.* Hemostatic Activation and Glycocalyx Shedding during Pregnancy // *Blood*. 2018. № 132. С. 3794.
22. *Brenner B.* Haemostatic changes in pregnancy // *Thrombosis Research*. 2004. № 5–6(114). С. 409–414.
23. *Burke N. et al.* Platelet reactivity changes significantly throughout all trimesters of pregnancy compared with the nonpregnant state: a prospective study // *BJOG: An International J. Obstetrics & Gynaecology*. 2013. № 13(120). С. 1599–1604.
24. *Burton G.J. et al.* Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy // *Placenta*. 2009. № 6(30). С. 473–482.
25. *Burton G.J. et al.* Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy // *Placenta*. 2009. № 6(30). С. 473–482.
26. *Burton G.J., Fowden A.L.* The placenta: a multifaceted, transient organ // *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2015. № 1663(370). С. 20140066.
27. *Bushway M. E. et al.* Morphological and Phenotypic Analyses of the Human Placenta Using Whole Mount Immunofluorescence1 // *Biology of Reproduction*. 2014. № 5(90). С. 110, 1–10.
28. *Clark P.* Changes of Hemostasis Variables during Pregnancy // *Seminars in Vascular Medicine*. 2003. № 1(03). С. 013–024.
29. *Condie R.G.* A serial study of coagulation factors XII, XI and X in plasma in normal pregnancy and in pregnancy complicated by pre-eclampsia // *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1976. № 8(83). С. 636–639.
30. *Dahlbäck B., Villoutreix B.O.* Regulation of Blood Coagulation by the Protein C Anticoagulant Pathway: Novel Insights Into Structure-Function Relationships and Molecular Recognition // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005. № 7(25). С. 1311–1320.
31. *Della Rocca G. et al.* Coagulation assessment in normal pregnancy: thrombelastography with citrated non activated samples // *Minerva Anesthesiol*. 2012. № 12(78). С. 1357–1364.
32. *Dibaba B. et al.* Risk Factors of Antepartum Hemorrhage Among Mothers Who Gave Birth at Suhul General Hospital, 2016: A Case–Control Study // *J. Multidisciplinary Healthcare*. 2021. V. 14. С. 271–278.
33. *Ersdal-Badju E. et al.* Identification of the Antithrombin III Heparin Binding Site // *J. Biological Chemistry*. 1997. № 31(272). С. 19393–19400.
34. *Faught W. et al.* Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy // *American J. Obstetrics and Gynecology*. 1995. № 1(172). С. 147–150.
35. *Forstner D. et al.* Platelet-derived factors impair placental chorionic gonadotropin beta-subunit synthesis // *J. Molecular Medicine*. 2020. № 2(98). С. 193–207.
36. *Forstner D., Guettler J., Gauster M.* Changes in Maternal Platelet Physiology during Gestation and Their Interaction with Trophoblasts // *International J. Molecular Sciences*. 2021. № 19(22).
37. *Gardiner C. et al.* Syncytiotrophoblast Microvesicles Released from Pre-Eclampsia Placentae Exhibit Increased Tissue Factor Activity // *PLoS ONE*. 2011. № 10(6). С. e26313.
38. *Gatti L. et al.* Hemostatic parameters and platelet activation by flow-cytometry in normal pregnancy: a longitudinal study // *International J. Clinical & Laboratory Research*. 1994. № 4(24). С. 217–219.
39. *Gude N.M. et al.* Growth and function of the normal human placenta // *Thrombosis Research*. 2004. № 5–6(114). С. 397–407.
40. *Guettler J. et al.* Maternal platelets pass interstices of trophoblast columns and are not activated by HLA-G in early human pregnancy // *J. Reproductive Immunology*. 2021. (144). С. 103280.
41. *Guettler J., Forstner D., Gauster M.* Maternal platelets at the first trimester maternal-placental interface – Small players with great impact on placenta development // *Placenta*. 2021. С. 14–34.
42. *Gutiérrez García I. et al.* D-dimer during pregnancy: establishing trimester-specific reference intervals // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2018. № 6(78). С. 439–442.
43. *Haram K. et al.* Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know? // *The J. Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017. № 7(30). С. 779–788.
44. *Hayashi M. et al.* The levels of five markers of hemostasis and endothelial status at different stages of normotensive pregnancy: The levels of five markers during normal pregnancy // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2002. № 3(81). С. 208–213.
45. *Heilmann L.* 7 Blood rheology and pregnancy // *Blood Rheology and Hyperviscosity Syndromes*. 1987. № 3(1). С. 777–799.
46. *Hellgren M.* Hemostasis during Normal Pregnancy and Puerperium // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2003. № 2 (29). С. 125–130.
47. *J. C., S. P.* Tissue plasminogen activator levels change with plasma fibrinogen concentrations during preg-

- nancy // *Annals of Hematology*. 2002. № 11(81). С. 611–615.
48. *Jauniaux E. et al.* In-vivo measurement of intrauterine gases and acid–base values early in human pregnancy // *Human Reproduction*. 1999. № 11(14). С. 2901–2904.
 49. *Kappler S., Ronan-Bentle S., Graham A.* Thrombotic Microangiopathies (TTP, HUS, HELLP) // *Emergency Medicine Clinics of North America*. 2014. № 3(32). С. 649–671.
 50. *Khachatryan L.A. et al.* Kaposiform hemangioendothelioma/Kasabach–Merritt syndrome. Clinical and laboratory characteristics. Analysis of clinical cases // *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2021. № 3(20). С. 74–91.
 51. *Kline J.A., Williams G.W., Hernandez-Nino J.* D-Dimer Concentrations in Normal Pregnancy: New Diagnostic Thresholds Are Needed // *Clinical Chemistry*. 2005. № 5(51). С. 825–829.
 52. *Knöfler M. et al.* Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019. № 18(76). С. 3479–3496.
 53. *Kohli S. et al.* Maternal extracellular vesicles and platelets promote preeclampsia via inflammasome activation in trophoblasts // *Blood*. 2016. № 17(128). С. 2153–2164.
 54. *Korevaar T.I.M. et al.* Reference ranges and determinants of total hCG levels during pregnancy: the Generation R Study // *European J. Epidemiology*. 2015. № 9(30). С. 1057–1066.
 55. *Kreis N.-N. et al.* Functional Analysis of p21Cip1/CDKN1A and Its Family Members in Trophoblastic Cells of the Placenta and Its Roles in Preeclampsia // *Cells*. 2021. № 9(10).
 56. *Lasagni L. et al.* An Alternatively Spliced Variant of CXCR3 Mediates the Inhibition of Endothelial Cell Growth Induced by IP-10, Mig, and I-TAC, and Acts as Functional Receptor for Platelet Factor 4 // *J. Experimental Medicine*. 2003. № 11(197). С. 1537–1549.
 57. *Lipets E.N., Ataullakhanov F.I., Panteleev M.A.* Integrated laboratory coagulation tests in hypercoagulation diagnosis and thrombosis risk assessment. Part II. The sensitivity of integral tests to hypercoagulable states // *Oncohematology*. 2015. № 3(10). С. 78.
 58. *Lockwood C.J. et al.* Progesterone-epidermal growth factor regulation of tissue factor expression during decidualization of human endometrial stromal cells // *The J. Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000. № 1(85). С. 297–301.
 59. *Lockwood C.J. et al.* Decidualized Human Endometrial Stromal Cells Mediate Hemostasis, Angiogenesis, and Abnormal Uterine Bleeding // *Reproductive Sciences*. 2009. № 2(16). С. 162–170.
 60. *Ludwig H.* Surface structure of the human term placenta and of the uterine wall post partum in the screen scan electron microscope // *American J. Obstetrics and Gynecology*. 1971. № 3(111). С. 328–344.
 61. *Martyanov A.A. et al.* Физиологические и патофизиологические аспекты активации тромбоцитов крови через рецептор CLEC-2 // *Онкогематология*. 2018. № 3(13). С. 43–50.
 62. *Martyanov A.A. et al.* Programmed Cell Death and Functional Activity of Platelets in Case of Oncohematologic Diseases // *Biochemistry (Moscow)*. 2020. № 10(85). С. 1267–1276.
 63. *Martyanov A., Panteleev M.* Platelet functional responses and signalling: the molecular relationship. Part 2: receptors // *Systems Biology and Physiology Reports*. 2021. № 3(1). С. 13–30.
 64. *McKay D.G.* Chronic intravascular coagulation in normal pregnancy and preeclampsia // *Contributions to Nephrology*. 1981. (25). С. 108–119.
 65. *Mor G., Cardenas I.* The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity // *American J. Reproductive Immunology*. 2010. № 6(63). С. 425–433.
 66. *Moser G. et al.* Maternal Platelets—Friend or Foe of the Human Placenta? // *International J. Molecular Sciences*. 2019. № 22(20).
 67. *Mousa H. et al.* Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and its fibrinolytic effect in normal pregnancy // *Thrombosis and Haemostasis*. 2004. № 11(92). С. 1025–1031.
 68. *Nilsen P.A.* The Mechanism of Hypofibrinogenæmia in Premature Separation of the Normally Implanted Placenta // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1963. № s2 (42). С. 11–96.
 69. *Ockleford C.D., Whyte A.* Differentiated regions of human placental cell surface associated with exchange of materials between maternal and foetal blood: coated vesicles // *J. Cell Science*. 1977. № 1(25). С. 293–312.
 70. *Pabinger I., Grafenhofer H.* Thrombosis during pregnancy: risk factors, diagnosis and treatment // *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 2002. № 5–6(32). С. 322–324.
 71. *Phipps E.A. et al.* Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies // *Nature Reviews Nephrology*. 2019. № 5(15). С. 275–289.
 72. *Pijnenborg R., Vercruyse L., Hanssens M.* The Uterine Spiral Arteries In Human Pregnancy: Facts and Controversies // *Placenta*. 2006. № 9(27). С. 939–958.
 73. *Pishko A.M., Levine L.D., Cines D.B.* Thrombocytopenia in pregnancy: Diagnosis and approach to management // *Blood Reviews*. 2020. (40). С. 100638.
 74. *Pollheimer J. et al.* Regulation of Placental Extravillous Trophoblasts by the Maternal Uterine Environment // *Frontiers in Immunology*. 2018. (9). С. 2597.
 75. *Poon L.C. et al.* The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention // *International J. Gynecology & Obstetrics*. 2019. № S1(145). С. 1–33.
 76. *Reese J.A. et al.* Platelet Counts during Pregnancy // *New England J. Medicine*. 2018. № 1(379). С. 32–43.
 77. *Reynolds S.R.M.* Formation of fetal cotyledons in the hemochorial placenta: A theoretical consideration of

- the functional implications of such an arrangement // *American J. Obstetrics and Gynecology*. 1966. № 3(94). С. 425–439.
78. *Rijken D.C., Hoylaerts M., Collen D.* Fibrinolytic properties of one-chain and two-chain human extrinsic (tissue-type) plasminogen activator // *J. Biological Chemistry*. 1982. № 6(257). С. 2920–2925.
 79. *Robbins J.R. et al.* Placental Syncytiotrophoblast Constitutes a Major Barrier to Vertical Transmission of *Listeria monocytogenes* // *PLOS Pathogens*. 2010. № 1(6). С. e1000732.
 80. *Roth I. et al.* Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleukin 10 // *J. Experimental Medicine*. 1996. № 2(184). С. 539–548.
 81. *Sato Y. et al.* Platelet-derived soluble factors induce human extravillous trophoblast migration and differentiation: platelets are a possible regulator of trophoblast infiltration into maternal spiral arteries // *Blood*. 2005. № 2(106). С. 428–435.
 82. *Sato Y. et al.* Endovascular trophoblast and spiral artery remodeling // *Molecular and cellular endocrinology*. 2020. № 503. С. 110699.
 83. *Sato Y., Fujiwara H., Konishi I.* Role of platelets in placenta // *Medical Molecular Morphology*. 2010. № 3(43). С. 129–133.
 84. *Shah N.M. et al.* Progesterone-Related Immune Modulation of Pregnancy and Labor // *Frontiers in Endocrinology*. 2019. № 10. С. 198.
 85. *Shahbazi M.N.* Mechanisms of human embryo development: from cell fate to tissue shape and back // *Development*. 2020. № 14(147). С. dev190629.
 86. *Shanley D.K. et al.* Pregnancy-Specific Glycoproteins Bind Integrin α IIb β 3 and Inhibit the Platelet–Fibrinogen Interaction // *PLoS One*. 2013. № 2(8). С. e57491.
 87. *Sharief L.T. et al.* Changes in factor XIII level during pregnancy // *Haemophilia*. 2014. № 2(20). С. e144–e148.
 88. *Sheu J.-R. et al.* Mechanisms involved in the antiplatelet activity of magnesium in human platelets: Antiplatelet Activity of Magnesium // *British J. Haematology*. 2002. № 4(119). С. 1033–1041.
 89. *Sibai B.M. et al.* Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia // *American J. Obstetrics and Gynecology*. 1986. № 3(155). С. 501–507.
 90. *Sifakis S., Pharmakides G.* Anemia in Pregnancy // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006. № 1(900). С. 125–136.
 91. *Snyder S.K. et al.* Pregnancy-Specific Glycoproteins Function as Immunomodulators by Inducing Secretion of IL-10, IL-6 and TGF- β 1 by Human Monocytes // *American J. Reproductive Immunology*. 2001. № 4(45). С. 205–216.
 92. *Strand S. et al.* Placenta-derived CD95 ligand causes liver damage in hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count syndrome // *Gastroenterology*. 2004. № 3(126). С. 849–858.
 93. *Szabo S. et al.* Changes of placental syndecan-1 expression in preeclampsia and HELLP syndrome // *Virchows Archiv*. 2013. № 3(463). С. 445–458.
 94. *Szecs P. et al.* Haemostatic reference intervals in pregnancy // *Thrombosis and Haemostasis*. 2010. № 04(103). С. 718–727.
 95. *Theilen L.H. et al.* Platelet activation and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes: an ancillary study to the Effects of Aspirin in Gestation and Reproduction trial // *American J. Obstetrics and Gynecology*. 2020. № 5(223). С. 741.e1–741.e12.
 96. *Valéra M.-C. et al.* Platelet Adhesion and Thrombus Formation in Whole Blood at Arterial Shear Rate at the End of Pregnancy // *American J. Reproductive Immunology*. 2015. № 6(74). С. 533–541.
 97. *Vos T. et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *The Lancet*. 2016. № 10053(388). С. 1545–1602.
 98. *Weeks A.* The prevention and treatment of postpartum haemorrhage: what do we know, and where do we go to next? // *BJOG: An International J. Obstetrics & Gynaecology*. 2015. № 2(122). С. 202–210.
 99. *West C.A., Beck S.D., Masilamani S.M.E.* Time course of renal sodium transport in the pregnant rat // *Current Research in Physiology*. 2021. (4). С. 229–234.
 100. *Whitley G.S.J., Cartwright J.E.* Trophoblast-mediated spiral artery remodelling: a role for apoptosis // *J. Anatomy*. 2009. № 1(215). С. 21–26.
 101. *Whyte I.M. et al.* Acetaminophen Causes an Increased International Normalized Ratio by Reducing Functional Factor VII // *Therapeutic Drug Monitoring*. 2000. № 6 (22). С. 742–748.
 102. *Wood J.P. et al.* Tissue factor pathway inhibitor-alpha inhibits prothrombinase during the initiation of blood coagulation // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013. № 44(110). С. 17838–17843.
 103. *Wright J.G. et al.* Fibrinolysis during normal human pregnancy: complex inter-relationships between plasma levels of tissue plasminogen activator and inhibitors and the euglobulin clot lysis time // *British J. Haematology*. 1988. № 2(69). С. 253–258.
 104. *Zhou Y. et al.* Vascular Endothelial Growth Factor Ligands and Receptors That Regulate Human Cytotrophoblast Survival Are Dysregulated in Severe Preeclampsia and Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, and Low Platelets Syndrome // *The American J. Pathology*. 2002. № 4(160). С. 1405–1423.
 105. *Zini J.-M. et al.* Characterization of Urokinase Receptor Expression by Human Placental Trophoblasts // *Blood*. 1992. № 79(11). P. 2917–2929.
 106. *Williams hematology* / Ed. by K. Kaushansky, Ninth edition. New York: McGraw-Hill, 2016. 2500 p.

Molecular Mechanisms of Changes in the Hemostasis System in the Third Trimester of Pregnancy

A. A. Tarakanova¹, I. P. Tesakov², N. A. Podoplelova^{2, 3},
A. N. Sveshnikova^{1, 2, 3, *}, and E. M. Koltsova^{2, 3}

¹*Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991 Russia*

²*Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology
(NMRC PHOI), Moscow, 117198 Russia*

³*Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences (CTP PCP RAS),
Moscow, 109029 Russia*

**e-mail: agolomy@gmail.com*

Abstract—Pregnancy is a physiological process that begins with fertilization and ends with the birth of a child. During pregnancy, a number of changes occur in the mother's body, including those in the hemostatic system. It can be argued that the overall balance of the coagulation system during pregnancy is shifted towards a procoagulant state: there is an increase in the blood concentration of a number of coagulation factors (VII, VIII, IX, XII, von Willebrand factor), fibrinogen, and a decrease in the concentration and activity of some coagulation inhibitors, for example, protein S. Physiological pregnancy is often accompanied by thrombocytopenia, which generally does not lead to a serious bleeding in the absence of any other prerequisites, probably due to the observed platelet preactivation. In many ways, changes in the platelet hemostasis during physiological pregnancy can be explained by contact of the mother's blood with the cells of the placenta (primarily with trophoblast). A number of molecular mechanisms of interaction of platelets with trophoblast are known, in particular, platelets are activated through the glycoprotein receptors GPVI and GPIIb-IIIa (integrin α IIb β 3), leading to the secretion of platelet granules containing various chemokines and growth factors. These mechanisms ensure both the correct formation of the placenta and adequate blood supply to the fetus, as well as the prevention of possible thrombotic and hemorrhagic complications. On the other hand, they can become key triggers for serious and sometimes life-threatening complications of pregnancy. This review describes the key changes in the hemostatic system during physiological and pathological pregnancy, as well as the currently known molecular mechanisms underlying these changes.

Keywords: hemostasis, pregnancy, platelets, blood coagulation, placenta, trophoblast

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ОПИСАНИЯ ПРОЦЕССОВ ВСАСЫВАНИЯ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТОНКОМ КИШЕЧНИКЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ “ИСТИННЫХ” КИНЕТИЧЕСКИХ КОНСТАНТ

© 2022 г. С. И. Фокин*

Научно-практический центр “Психосоматическая нормализация” (НПЦ “ПСН”),
Санкт-Петербург, 193079 Россия

*e-mail: fokin_s@mail.ru

Поступила в редакцию 20.01.2021 г.

После доработки 03.03.2021 г.

Принята к публикации 19.08.2021 г.

Для описания процесса всасывания питательных веществ в тонком кишечнике физиологи продолжают использовать понятие неподвижного поверхностного слоя, хотя его существование при турбулентном движении жидкости, которое неизбежно при интенсивном перистальтическом перемешивании химуса, экспериментально опровергнуто еще в тридцатых годах двадцатого века. В физиологии указанный слой называют “неподвижным водным слоем” – НВС, “автономным преэпителиальным слоем” – АПС, или преэпителиальным слоем, размещая его прилегающим к внутреннему эпителию тонкой кишки. В настоящей статье проведен математический анализ методики определения “истинных” (скорректированных с учетом влияния преэпителиального слоя) кинетических констант активного транспорта глюкозы в изолированной петле тонкой кишки крыс в условиях хронического эксперимента. В результате проведенного анализа и расчетов выяснилось, что с математической точки зрения теория неподвижного поверхностного слоя также несостоятельна, т.к. не обеспечивает однозначности получаемых результатов. Это показано как теоретически, так и с использованием реальных экспериментальных данных, опубликованных ранее в Российском физиологическом журнале им. И.М. Сеченова. Предложен вариант вычисления кинетических констант всасывания глюкозы без использования НВС, обеспечивающий однозначность решения. Также показана принципиальная невозможность учета доказанной экспериментально нелинейной зависимости скорости всасывания глюкозы от ее концентрации при описании распределения последней вдоль исследуемого участка тонкой кишки с помощью одномерного линейного дифференциального уравнения с эквивалентным сопротивлением АПС в качестве постоянного коэффициента. Обозначены новые перспективные подходы по замене существующих интегральных математических моделей описания процессов всасывания питательных веществ в тонком кишечнике на дифференциальные, учитывающие распределение концентраций и скоростей всасывания на сколь угодно малых площадках эпителия.

Ключевые слова: “истинные” кинетические константы всасывания глюкозы в тонком кишечнике, преэпителиальный слой, неподвижный водный слой, скорость всасывания глюкозы, продольное распределение концентрации

DOI: 10.31857/S0301179822020035

ВВЕДЕНИЕ

Гипотеза о существовании неподвижного слоя жидкости малой толщины, непосредственно прилегающего к поверхности раздела фаз, сформулированная Нернстом еще в 1904 г. [17, 18], до сих пор активно используется современными исследователями при математическом моделировании процессов поверхностного пищеварения и всасывания питательных веществ в тонком кишечнике и определения соответствующих кинетических констант [1, 13–15, 20, 22]. Те же подходы

применяются для вычисления кинетических параметров поглощения глюкозы поверхностью гельминтов – ленточных червей, паразитирующих в тонком кишечнике организма-хозяина, что не мудрено, ибо “тегумент у цестод как морфологически, так и функционально имеет определенную схожесть со щеточной каймой кишечника позвоночных” [7].

Хотя термин “неподвижный поверхностный слой” (“поверхностный слой Нернста”) в работах современных физиологов заменен на “непереме-

шиваемый водный слой” – “НВС”, “преэпителиальный слой” (the pre-epithelial layer) или прилегающий диффузный слой (adjacent diffusion layer) [1, 14], сути применяемого подхода это не меняет: предполагается, что нутриенты из полости тонкой кишки перемещаются в радиальном направлении к ее поверхности именно через этот слой только за счет простой диффузии в соответствии с первым законом Фика (одномерный случай, линейное распределение концентрации по толщине слоя).

Однако еще в 30-х годах двадцатого века с помощью прямых экспериментальных измерений было показано, что на расстоянии от твердой стенки порядка 10^{-5} см (меньше 1 мкм) наблюдается движение коллоидных частиц, взвешенных в жидкости [8], что опровергло теорию неподвижного поверхностного слоя Нернста. Если еще учесть интенсивное перистальтическое перемещение содержимого тонкого кишечника в естественных условиях, то, разумеется, ни о каком “неперемешиваемом водном слое” вблизи эпителиальной поверхности кишки в этом случае не может быть и речи.

Признавая это обстоятельство [4, 21], современные исследователи все равно не отказываются от простой модели Нернста: толщина НВС рассматривается “не как некая физическая реальность, а лишь как удобное модельное представление” [4]. Кроме того, была выдвинута более правдоподобная гипотеза: “неперемешиваемый водный слой” заменили на неподвижный слой слизи в сети из нитей поверхностного гликокаликса микроворсинок [4, 11, 16, 19, 21]. Поменялось и название пристеночного слоя, позволившее использовать более широкую трактовку составляющей его среды: вместо “НВС” приэпителиальный слой тонкой кишки стали именовать “АПС” – “автономный премембранный слой” [2]. Но и здесь простота и удобство модели Нернста взяли верх над ее физической несостоятельностью: несмотря на то, что “представление о преимущественно водной природе преэпителиального слоя тонкой кишки не всегда является достаточно обоснованным”, все же, “его чрезвычайно широкое использование для оценки суммарной диффузионной проницаемости преэпителиального слоя представляется достаточно оправданным” в связи с удобством его применения при сопоставлении различных экспериментальных данных [4]. Поэтому-то простая, но опровергнутая с физической точки зрения, модель пограничного слоя Нернста начала 20-го века активно продолжает использоваться и в 21-м [1, 7, 13, 14].

Кроме физической неадекватности модели “НВС” методика определения “истинных” кинетических констант [1] имеет серьезную математическую уязвимость: не единственный экстремум

минимизируемого функционала, из чего следует ненадежность получаемых результатов – их кратное изменение в зависимости от флуктуаций исходных данных в пределах погрешности эксперимента. Поэтому первая часть данного исследования посвящена математическому анализу *однозначности* определения “истинных” (скорректированных с учетом влияния преэпителиального слоя) кинетических констант гидролиза мальтозы (K_m и V_{max}) и активного транспорта глюкозы (K_t и J_{max}) в изолированной петле тонкой кишки крыс в условиях хронического опыта по методике, изложенной в [1].

Во второй части предлагаемой работы наглядно, на примерах, будет показана принципиальная невозможность однозначного определения “истинных” кинетических констант в рамках модели НВС и существующего математического описания распределения нутриентов вдоль тонкой кишки, а также высказаны предложения по замене используемого математического подхода.

1. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В предлагаемой работе проанализирована широко используемая в настоящее время [1, 13–15, 20, 22] методика определения “истинных” (скорректированных с учетом влияния преэпителиального слоя) кинетических констант активного транспорта глюкозы (J_{max} и K_t) в изолированной петле тонкой кишки крыс в условиях хронического опыта на предмет однозначности получаемых результатов расчета. Для аппроксимации экспериментальных данных и вычисления соответствующих коэффициентов применялся метод наименьших квадратов, реализованный в программном пакете “Mathcad”. Для определения производных сложных функций в символьном виде также использовался “Mathcad”.

Полученные результаты могут быть также применены и к известной методике определения “истинных” кинетических констант гидролиза мальтозы (V_{max} и K_m), [1], т.к. указанные методики аналогичны.

Для гипотетического неподвижного поверхностного слоя, непосредственно прилегающего к эпителию тонкой кишки, физиологи вводят понятие “сопротивление преэпителиального слоя”: $R_{пэ} = d/D = [\text{мин/см}]$ (см. ф-лу (5) в [1]). Затем в связи со сложностью точного определения площади внутренней поверхности тонкой кишки используют понятие “сопротивления преэпителиального слоя на сантиметр длины тонкой кишки” – $R_{PL} = [\text{мин/см}^2]$ (начальное приближение см. ф-лу (3) в [1]), а вместо локальных концентраций используют среднелогарифмические по длине исследуемого участка тонкой кишки (см. ф-лы (1А, 2А) в [1]). Поэтому первый закон

Фика в данных обозначениях принимает следующий вид (из ф-лы (2А) в [1] в обозначениях для глюкозы; индекс i соответствует каждой концентрации на входе в перфузируемый участок кишки):

$$J_{aij} = \frac{C_{Llg i} - C_{Mlg ij}}{R_{PLj}}, \quad (1)$$

где J_{aij} – расчетная скорость всасывания глюкозы в расчете на 1 см длины кишки (средняя по длине петли), мкМоль/(мин см); индексы: i – номер эксперимента (отличаются концентрациями на входе C_{in} , см. ниже), j – номер варьируемого сопротивления преэпителиального слоя: от нуля до R_{PL} (см. ниже); R_{PLj} – сопротивление преэпителиального слоя на 1 см длины исследуемого участка кишки j -й вариации, мин/см²; $C_{Llg i}$ – среднелогарифмическая по длине перфузируемого участка концентрация глюкозы в полости кишки при i -й концентрации на входе, мкМоль/см³:

$$C_{Llg i} = \frac{C_{in,i} - C_{out,i}}{\ln(C_{in,i}/C_{out,i})}, \quad (2)$$

$C_{Mlg ij}$ – среднелогарифмическая по длине перфузируемого участка концентрация глюкозы на поверхности эпителиального слоя кишки (гипотетическая величина) при i -й концентрации на входе и j -й вариации сопротивления п/э слоя R_{PLj} , мкМоль/см³:

$$C_{Mlg ij} = C_{Llg i} - J_{aij} R_{PLj}, \quad (3)$$

J_{ai} – определенная по экспериментальным данным скорость всасывания глюкозы в расчете на 1 см длины исследуемого участка кишки, мкМоль/(мин см) [8, 17]:

$$J_{ai} = (C_{in,i} \vartheta_{in} - C_{out,i} \vartheta_{out}) / L, \quad (4)$$

$C_{in,i}$ – концентрация всасываемого вещества на входе в перфузируемый участок тонкой кишки в i -й серии экспериментов, мкМоль/см³; $C_{out,i}$ – концентрация всасываемого вещества на выходе из перфузируемого участка тонкой кишки в i -й серии экспериментов, мкМоль/см³; $\vartheta_{in}, \vartheta_{out}$ – объемные скорость перфузии (расход перфузата) на входе в перфузируемый участок и выходе из него, см³/мин; L – длина перфузируемого участка тонкой кишки, см.

Единицы измерения в формулах (1–4) соответствуют принятым в [1].

$C_{Llg i}$ вычисляют по экспериментальным концентрациям глюкозы на входе и выходе из перфузируемого участка тонкой кишки [1]. C_{Mlg} определяется методом “двойных обратных величин” при варьировании сопротивления преэпителиального слоя, $R_{PL} = [\text{мин}/\text{см}^2]$, от нуля до его мак-

симально возможного значения – $R_{экв}$, равного суммарному диффузному сопротивлению [1, 4]:

$$R_{PL'} = R_{PL \max} = \frac{L}{\vartheta \ln(C_{in,i}/C_{out,i})}, \quad (5)$$

$R_{PLj} \in [0, R_{PL}]$

При этом критерием останова подбора является минимальное среднеквадратичное отклонение между вычисленной по экспериментальным данным скоростью всасывания нутриентов в петле тонкой кишки, J_{ai} , и расчетной скоростью всасывания, J_{arij} , полученной по формуле Михаэлиса-Ментен [1]:

$$J_{arij} = \frac{J_{\max} C_{Mlg ij}}{K_t + C_{Mlg ij}} + k_d C_{Mlg ij}, \quad (6)$$

где J_{\max} – максимальная скорость активного транспорта глюкозы в расчете на 1 см длины тонкой кишки, мкМоль/(мин см); K_t – константа Михаэлиса, мкМоль/см³; k_d – константа скорости пассивной диффузии глюкозы через кишечный эпителий, см²/мин (в [1] приведено значение $k_d = 0.002$ см²/мин).

В формулах (1–6) и далее с помощью индекса i идентифицируются концентрации на входе в перфузируемую петлю тонкой кишки, индекса j – номер варьируемого сопротивления преэпителиального слоя: от нуля до $R_{экв \min}$.

Для каждого зафиксированного R_{PLj} минимизируемый функционал представляет собой следующее выражение:

$$F(J_{\max}, K_t) = \sum_{i=1}^n (J_{ai} - J_{ari})^2 = \min. \quad (7)$$

2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

2.1. Математический анализ уязвимостей методики вычисления “истинных” кинетических констант

2.1.1. Теоретический анализ. Условием минимизации среднеквадратичного отклонения (СКО) является равенство нулю частных производных от функционала F (ф-ла 7) по искомым коэффициентам J_{\max} и K_t , которые после дифференцирования и приравнивания к нулю могут быть выражены явно:

$$J_{\max} = \frac{\sum_{i=1}^n J_{ai} C_{Mlg_i} / (K_t + C_{Mlg_i}) - K_d \sum_{i=1}^n C_{Mlg_i}^2 / (K_t + C_{Mlg_i})}{\sum_{i=1}^n C_{Mlg_i}^2 / (K_t + C_{Mlg_i})^2}, \quad (7^*)$$

$$K_t = \frac{K_d \sum_{i=1}^n C_{Mlg_i}^3 - \sum_{i=1}^n J_{ai} C_{Mlg_i}^2 + J_{\max} \sum_{i=1}^n C_{Mlg_i}^2}{K_d \sum_{i=1}^n C_{Mlg_i}^2 - \sum_{i=1}^n J_{ai} C_{Mlg_i}}. \quad (7^{**})$$

Подставляя J_{\max} в (7**), K_t в (7*), получим два уравнения, каждое с одним неизвестным, которые не могут быть выражены в явном виде, но дают однозначные решения при использовании современных математических программных продуктов, например, “Mathcad”. Однозначность решения системы уравнений (7*–7**) подтверждена нами при многократном изменении входных данных и начальных приближений J_{\max} и K_t .

Однако все меняется с вводом третьего параметра – сопротивления преэпителиального слоя, R_{PLj} (см. ф-лу 3). В [1] его вводят неявно, вычисляя C_{Mlgij} для каждого итерационного значения $R_{PLj} \in [0, R_{PL}]$ по формуле (3) и далее уже из матрицы C_{Mlgij} получают соответствующий массив пар ($J_{\max j}$, K_{ij}). Из полученных пар выбирают ту, при подстановке которой в формулу (6) получается минимальное среднее квадратичное отклонение расчетных от экспериментальных значений скорости всасывания глюкозы (условие 7). Таким образом пытаются “обойти” невозможность однозначной минимизации функционала (7) относительно трех параметров: J_{\max} , K_t и R_{PL} . Действительно, подставив в (7) выражение для J_{ai} из (6) с C_{Mlgij} из (3), получим нелинейное относительно искомого параметра R_{PL} выражение:

$$F(J_{\max}, K_t, R_{PL}) = \sum_{i=1}^n \left(J_{ai} - \frac{J_{\max} (C_{Llg_i} - J_{ai} R_{PL})}{K_t + C_{Llg_i} - J_{ai} R_{PL}} + k_d (C_{Llg_i} - J_{ai} R_{PL}) \right)^2. \quad (8)$$

Частная производная от выражения (8) по параметру R_{PL} , необходимая для поиска минимального среднее квадратичного отклонения, так же будет нелинейным выражением, R_{PL} будет там присутствовать во 2-й степени еще до приведения к общему знаменателю. Само выражение частной производной $\partial F(J_{\max}, K_t, R_{PL}) / \partial R_{PL}$ приведено в Приложении А, т.к. оно слишком длинное (занимает почти страницу). Нам достаточно того, что при приравнении к нулю этого выражения

(условие минимума СКО) получается, как минимум, уравнение второй степени по R_{PL} (см. Приложение). Соответствующий функционал не обязательно будет иметь единственный минимум: их может быть несколько или не быть вообще в зависимости от распределения экспериментальных данных и значений двух других искомым параметров оптимизации J_{\max} и K_t . Если с решениями квадратного или кубического уравнений мы можем легко справиться, отбросив отрицательные, как не входящее в область определения R_{PL} , то единственное решение для нашей задачи критично, т.к. это $R_{PL} = 0$, а значит, и толщина преэпителиального слоя тоже равна нулю, что противоречит изначальной теории Нернста. Таким образом, минимум среднее квадратичного отклонения оптимизируемого функционала не является единственным, более того, его может не быть вообще при определенном распределении экспериментальных данных. Т.е. *сопротивление н/э слоя R_{PL} и его толщина, определенные при минимизации указанного функционала, тоже могут быть не единственными или равными нулю и однозначный их выбор либо субъективен, либо случаен.*

Однако приведенные выше теоретические выкладки носят общий характер и допускают прозрачную возможность получения однозначного минимума СКО оптимизируемого функционала и, соответственно, единственных “истинных” кинетических констант хотя бы в области характерных значений экспериментальных данных, т.к. в связи со сложностью формул мы не можем определить явно зависимость динамики СКО от самих экспериментальных величин и их соотношения. Но мы можем попытаться показать неоднозначность определения “истинных” кинетических констант по методике [1] на примере реальных экспериментальных данных и найти критерий этой неоднозначности. Этим и займемся в следующем разделе.

2.1.2. Примеры расчетов, демонстрирующие теоретическую уязвимость методики. Начнем с арифметических ошибок и опечаток в [1]. Хотя ошибки эти никак не влияют на результаты нашего исследования, все же их надо указать, дабы они

не вводили в заблуждение других читателей. На стр. 514 в [1] приведено среднее “диффузное сопротивление преэпителиального слоя (R_{PL}), определенное для каждого животного по описанной выше методике” при всасывании глюкозы: 4.87 ± 1.00 (мин/см), и “рассчитанная по формуле (5) эффективная толщина неперемешиваемого водного слоя (d) – 23.4 ± 4.8 (мкм)”. Вышеупомянутая “формула (5)” представляет собой следующее выражение ([1], стр. 513): $d = RD$, где R – “сопротивление преэпителиального слоя в расчете на 1 см^2 серозной поверхности кишки (мин/см); D – коэффициент диффузии данного вещества в воде ($5.3 \times 10^{-3} \text{ см}^2/\text{мин}$... для глюкозы)”. В приведенных цитатах:

– во-первых, либо единицы измерения R_{PL} указаны неверно – мин/см, а должно быть как изначально на стр. 512: мин/см², т.к. R_{PL} соответствует диффузному сопротивлению преэпителиального слоя в расчете на 1 см длины кишки; либо – если единицы измерения верны – вместо R_{PL} должно стоять R (см. выше). В пользу того, что перепутаны единицы измерения, говорит следующее обстоятельство: при подстановке в формулу 5 (из [1], см. выше) значения $R = 4.87$ (мин/см) не получается указанной толщины НВС $d = 23.4$ мкм. Кроме того, по нашим расчетам с данными из [1] сопротивление преэпителиального слоя в расчете на 1 см длины кишки также получается порядка $R_{PL} \approx 4.8$ (мин/см²).

– во вторых, при указанных $R_{PL} = 4.87$ (мин/см²) и $D_{\text{гл}} = 5.3 \times 10^{-3} \text{ см}^2/\text{мин}$ толщина преэпителиального слоя будет на порядок больше: $d \sim 234$ (мкм), т.к. R_{PL} и R отличаются не более чем на 10% (см. ниже).

– в-третьих, коэффициент диффузии глюкозы в воде $D_{\text{гл}} = 5.3 \times 10^{-3} \text{ см}^2/\text{мин}$, приведенный на стр. 513 в [1], завышен в 15–17 раз по сравнению с другими источниками [17, 19, 20], дающими: $D_{\text{гл}} = (5.2\text{--}6.8) \times 10^{-6} \text{ (см}^2/\text{с)} \approx (3.1\text{--}4.1) \times 10^{-4} \text{ (см}^2/\text{мин)}$. Интересно, что в более поздней статье с участием тех же авторов и в развитие той же темы, но опубликованной в иностранном журнале [14], коэффициент диффузии глюкозы в воде указан верно: $D_{\text{гл}} = 3.9 \times 10^{-4} \text{ см}^2/\text{мин}$ ([14], tab. 2, p. 195; p. 196).

Чтобы перейти от “линейного” диффузного сопротивления преэпителиального слоя R_{PL} к диффузному сопротивлению “в расчете на 1 см^2 серозной поверхности кишки” – R , входящему в вышеприведенную “формулу (5)” (из [1], стр. 513), необходимо знать либо диаметр кишки по серозной оболочке, либо площадь серозной оболочки. Ни того, ни другого в [1], к сожалению, не приведено. Для восполнения данного пробела можем воспользоваться данными по морфологии тонкого кишечника крыс из других

надежных источников, например, из [6]. В частности, у “белых беспородных крыс самцов” массой 250–280 г наружный диаметр тонкой кишки составлял: 2.6 ± 0.1 мм; массой 300–350 г – 3.2 ± 0.03 мм ([6], стр. 27). Для экспериментов в ([1], стр. 511) использовались крысы самцы породы Вистар “массой 150–180 г до операции и 250–300 г – во время проведения хронических опытов через 1.5–2 мес. после операции”. Таким образом, можем принять наружный диаметр (диаметр по серозной оболочке) тонкой кишки у крыс-участников хронических экспериментов в [1] равным 2.9 мм. Тогда, площадь серозной оболочки 1 см длины кишки будет равна: $3.14 \times 0.29 \text{ см} \times 1 \text{ см} = 0.91 \text{ см}^2$. Т.е. количество всасываемой глюкозы в единицу времени в расчете на 1 см длины кишки, J_{al} , будет таким же, как и в расчете на 0.91 см^2 серозной оболочки кишки: $J_{al} = 0.91 J_{as}$, где J_{as} – скорость всасывания глюкозы в расчете на 1 см^2 серозной оболочки. При этом J_{as} также вычисляется по формуле (1), только вместо R_{PL} в знаменателе будет стоять R , т.е. $\Delta C/R_{PL} = 0.91(\Delta C/R)$, откуда $R = 0.91 R_{PL}$ (сопротивление большей площади меньше). Подставляя, получим: $R = 0.91 \times 4.87 = 4.43$ (мин/см) и в соответствии с формулой (5) из [1]: $d = 0.0053 \times 4.43 \approx 0.02349 \text{ см} = 234.9 \text{ мкм}$.

Т.е. вместо $d = 23.4$ мкм, приведенных на стр. 514 в [1], толщина НВС получается на порядок больше: $d \approx 235$ мкм. Кстати, толщина НВС порядка 300–800 мкм была получена другими авторами “в условиях острых опытов *in vivo*” ([1], стр. 515), с чем лучше согласуется $d \approx 235$ мкм, нежели $d \approx 23.4$ мкм.

Если предположить, что в [1] опечатка в значении коэффициента диффузии глюкозы в воде (завышен в 15–17 раз по сравнению с другими источниками: [15, 17–19]), то при сохранении остальных данных получим величину НВС порядка $15 \text{ мкм} \approx 3.4 \times 10^{-4} \text{ (см}^2/\text{мин)} \times 4.43 \text{ (мин/см)}$, что тоже не совпадает с рассчитанными авторами 23.4 мкм.

Скорее всего, в источнике [1] наложилось несколько досадных ошибок, разбираться с которыми предоставим самим авторам. Здесь же повторимся, что *указанные опечатки и арифметические ошибки в расчетах толщины гипотетического преэпителиального слоя никак не повлияют на результаты нашего исследования, т.к. уязвимой является сама теория этих расчетов, причем как с физической, так и с математической точек зрения* (см. выше). Далее мы покажем это наглядно с использованием полученных авторами [1] экспериментальных данных.

Рассмотрим экспериментальные данные по скорости всасывания глюкозы в петле тонкой кишки крысы в хроническом эксперименте, приведенные в [1]. К сожалению, данные там приве-

Таблица 1. Варианты исходных данных для расчета

C_{in} , мМ	6.25	12.5	25	32.5	50	75	100	Вычисленные константы
$J_{э.с.}$, мкМ/мин	1.6	3.1	5.8	6.9	8.5	9.5	10.0	$J_{max} = 0.743$; $K_t = 4.5$; $R_{PL} = 4.7$
$J_{э.в.}$, мкМ/мин	1.6	3.1	5.7	6.7	8.3	9.5	10.0	$J_{max} = 0.75$; $K_t = 6.17$; $R_{PL} = 2.2$
$J_{э.н.}$, мкМ/мин	1.6	3.2	5.8	6.9	8.3	9.5	10.0	$J_{max} = 0.737$; $K_t = 5.37$; $R_{PL} = 0$

Где $J_{э.с.}$ — экспериментальные данные из [1]; $J_{э.в.}$ — измененные в пределах декларируемой в [1] погрешности данные в столбцах 4–6 (концентрации 25, 32.5, 50 мМ соответственно); $J_{э.н.}$ — измененные в пределах декларируемой в [1] погрешности данные в столбцах 3 и 6 (концентрации 12.5 и 50 мМ соответственно).

дены только в графическом виде, поэтому у оппонентов могут возникнуть вполне резонные вопросы о величине неизбежной погрешности, возникающей при их переводе с журнального графика в табличные значения. Здесь подтверждением удовлетворительной погрешности восстановления данных могут служить результаты их аппроксимации по формуле (6) с вычислением “истинных” кинетических констант J_{max} и K_t , а также сопротивления преэпителиального слоя R_{PL} , представленные ниже (табл. 1), и близкие к результатам в первоисточнике [1] — в пределах обозначенной там же погрешности (см. ниже).

Данные по концентрациям глюкозы на входе в перфузируемый участок кишки в [1] приведены явно и без изменений перенесены в табл. 1; данные по скорости всасывания глюкозы со всей длины исследуемого участка, снятые с графика из [1], приведены в той же табл. 1, в строке с названием $J_{э.с.}$. При этом о достаточно точном переводе экспериментальных данных с графика в источник [1] в табличные значения свидетельствуют полученные с их использованием результаты вычисления кинетических констант и сопротивления преэпителиального слоя: в [1] — $J_{max} = 0.73 \pm 0.09$ мкМоль/(мин см), $K_t = 3.18 \pm \pm 0.6$ мМоль и $R_{PL} = 4.87 \pm 1.00$ мин/см²; по данным $J_{э.с.}$ из табл. 1 — $J_{max} = 0.743$ мкМоль/(мин см), $K_t = 3.75$ мМоль и $R_{PL} = 4.7$ мин/см², т.е. находятся в пределах заявленной в источнике погрешности.

Зная приведенные в [1] концентрации глюкозы на входе в перфузируемый участок тонкой кишки и скорости всасывания глюкозы на всей длине петли для этих концентраций (C_{in} и $J_э$ в табл. 1), из формулы (4) можем выразить концентрацию на выходе из перфузируемого участка:

$$C_{out} = C_{in} - J_э / \vartheta, \quad (4^*)$$

где $\vartheta = 0.26$ (мл/мин) — объемная скорость перфузии (в [1] приведен диапазон 0.25–0.28 мл/мин).

Скорость всасывания глюкозы в расчете на 1 см длины исследуемого участка кишки, входящую в формулы (1–6) методики, получим делением $J_э$ на длину петли, которая приведена в [1]: $L = 12.0 \pm 0.7$ см: $J_{али} = J_э / L$ или по формуле (4).

Таким образом, мы имеем все данные, необходимые для расчетов “истинных” (скорректированных с учетом влияния преэпителиального слоя) кинетических констант всасывания глюкозы в тонкой кишке (J_{max} и K_t), сопротивления преэпителиального слоя, R_{PL} , и его гипотетической толщины, d , по методике, приведенной в [1] и описанной выше. Расчеты проводились с использованием пакета “Mathcad”.

При попытке вычислить сразу все три искоемых константы — J_{max} , K_t и R_{PL} — программа сообщала о невозможности найти решение, что подтверждает приведенные выше теоретические выводы о не единственности решения соответствующего оптимизационного уравнения. Если же, в соответствии с методикой [1], зафиксировать один из искоемых параметров — R_{PL} , то программа однозначно находит для него пару J_{max} и K_t , по крайней мере в области определения $R_{PL} \in [0, R_{э.кв.}]$. Причем среднеквадратичное отклонение экспериментальных значений $J_э$ от рассчитанных по формуле (6) получается различным для разных R_{PL} . Тогда, выбрав минимальное СКО, объявленное в [1] критерием “истинности” сопутствующих ему кинетических параметров, получим искоемую тройку — J_{max} , K_t и R_{PL} . Казалось бы, теоретическая проблема успешно разрешена с помощью “обходного” практического маневра.

На самом деле это не так: задача решена только для частного случая удачного (или удачно подогнанного?) набора экспериментальных данных (строка 2 в табл. 1: $J_{э.с.}$). Учитывая широкий разброс экспериментальных данных даже для одной и той же петли тонкой кишки (академик Уголев А.М. в [10] честно приводит кратные различия), проблеме можно будет считать снятой хотя бы при воспроизводимости вычисления констант, пропорциональной погрешности экспериментальных данных. На самом же деле оказывается, что даже незначительного изменения входных данных (не более 4% и не во всех точках, см. табл. 1) приводит к кратному изменению вычисляемых кинетических констант (см. табл. 1 и рис. 1)!

Если с этим обстоятельством можно было бы еще бороться снижением экспериментальной погрешности, то никакими средствами, кроме субъ-

Таблица 2. Среднеквадратичные отклонения при разных параметрах расчета

R_{PL} , мин/см ²	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
СКО _Э (для $J_{э.с.}$)	0.0177	0.0166	0.0154	0.0144	0.0137	0.0136	0.0146	0.0170	0.0212	0.0278
СКО _В (для $J_{э.в.}$)	0.0116	0.0110	0.0107	0.0109	0.0118	0.0136	0.0163	0.0201	0.0253	0.0322
СКО _Н (для $J_{э.н.}$)	0.0116	0.0117	0.0121	0.0134	0.0155	0.0186	0.0229	0.0285	0.0359	0.0457

Где СКО_Э, СКО_В, СКО_Н – среднеквадратичные отклонения (функционал (7)) для исходных данных $J_{э.с.}$, $J_{э.в.}$, $J_{э.н.}$ соответственно в зависимости от сопротивления преэпителиального слоя R_{PL} .

активного выбора, нельзя убрать такие варианты экспериментальных данных, при которых минимума СКО вообще не получается (см. строку 4 в табл. 2 и рис. 1). Минимальное СКО в подобных вариантах наблюдается при $R_{PL} = 0$, т.е. при толщине автономного премембранного слоя – АПС (или не перемешиваемого водного слоя – НВС), равной нулю. Но полное отсутствие этого гипотетического слоя рушит саму основу теории Нернста, т.к. исчезает канал и механизм передачи питательных веществ из полости кишки к мембранам энтероцитов (разумеется, исчезает только в теории АПС, реальные же способы передачи никуда не деваются).

В результате численного моделирования были определены причины, из-за которых сопротивление п/э слоя R_{PL} ведет себя, казалось-бы, так не-

предсказуемо. Оказалось, что никакого отношения к динамике всасывания глюкозы эти причины не имеют и полностью определяются математическими соображениями, а именно, взаимным расположением исходных данных для расчета. Так, если большинство экспериментальных точек $J_{эi}(C_{Ligi})$ находится ниже или на аппроксимирующей их по формуле (6) кривой $J_{arij}(C_{Mlij})$ (при $R_{PL} = 0 \rightarrow J_{ari}(C_{Ligi})$), то минимума на графике СКО(R_{PL}) не будет вообще, а минимальное значение СКО будем наблюдать при $R_{PL} = 0$ (см. рис. 1, кривая СКО_Н), т.е. при толщине АПС (или НВС) = 0, что не имеет смысла. Если же большинство экспериментальных точек $J_{эi}(C_{Ligi})$ находится выше аппроксимирующей их по формуле (6) кривой $J_{arij}(C_{Mlij})$ (при $R_{PL} = 0 \rightarrow J_{arij}(C_{Lij})$), то

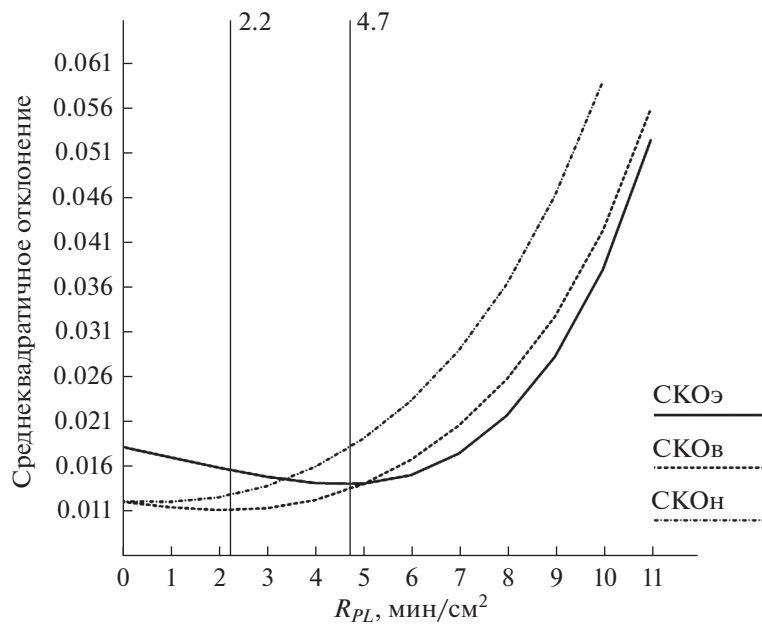


Рис. 1. Изменение динамики и значений среднеквадратичных отклонений расчетных от экспериментальных скоростей всасывания глюкозы (отложено по оси ординат) при вариации сопротивления преэпителиального слоя, СКО(R_{PL}), мкмоль/(мин см), в зависимости от незначительного изменения (не более 4%) исходных экспериментальных данных в табл. 1: СКО_Э – 2-я, СКО_В – 3-я и СКО_Н – 4-я строки табл. 1. Показано, что изменение исходных данных в пределах погрешности эксперимента может привести к кратному изменению определяемого сопротивления: 2.2 и 4.7 мин/см² или вообще его отсутствию ($R_{PL} = 0$); так же при этом будет меняться и толщина преэпителиального слоя, т.к. она прямо пропорционально его сопротивлению. По оси абсцисс отложено сопротивление преэпителиального слоя, R_{PL} , мин/см².

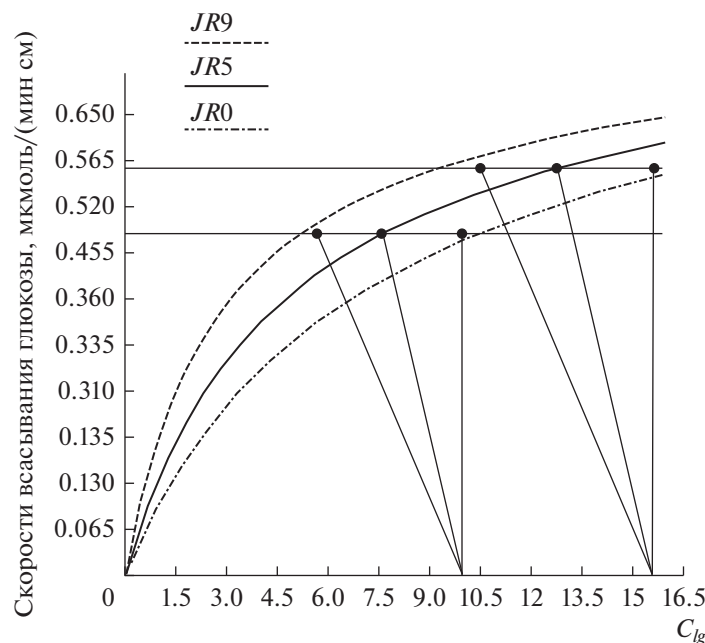


Рис. 2. Изменение расположения экспериментальных значений скоростей всасывания глюкозы $J_э$ (столбцы 4, 5 табл. 1; горизонтальные линии и точки на них), и аппроксимирующих их по формуле (6) расчетных кривых $JR0$, $JR5$ и $JR9$. При $R_{PL} = 0$ экспериментальные точки лежат над аппроксимирующей их кривой $JR0$; при увеличении R_{PL} СКО непрерывно уменьшается, достигая при $R_{PL} = 4.7$ мин/см² (кривая $JR5$) своего минимального значения ($СКО_{\min} = 0.0136$, 7-й столбец 2 строки табл. 2) — экспериментальные значения практически лежат на аппроксимирующей их кривой; при дальнейшем увеличении R_{PL} СКО снова растет, а исходные точки опускаются все ниже и ниже под аппроксимирующую кривую ($JR9$ соответствует $R_{PL} = 9$ мин/см²). Приведенным графикам соответствует кривая СКОэ на рис. 1. По оси абсцисс отложены среднелогарифмические по длине перфузируемого участка концентрации глюкозы, мМ; по оси ординат — скорости всасывания глюкозы, мкмоль/(мин см).

на графике $СКО(R_{PL})$ будет наблюдаться минимум, а его расположение вдоль оси R_{PL} будет зависеть от значения первоначального отклонения экспериментальных точек от расчетных: чем выше экспериментальные точки над аппроксимирующей кривой — тем больше значение R_{PL} , при котором кривая $СКО(R_{PL})$ имеет минимум. На рис. 2, построенном по данным строки 2 табл. 1, видно, как это происходит (для наглядности на рис. 2 приведены только две центральные точки: 4-й и 5-й столбцы 2-й строки табл. 1).

Начальное СКО зависит от взаимного расположения исходных точек, рассчитанных по экспериментальным значениям (табл. 1, ф-лы 1–4) и аппроксимирующей их кривой, рассчитанной по ф-ле (6) при $R_{PL} = 0$. Дальнейшее итерационное увеличение R_{PL} это не что иное, как изменение тангенса угла наклона линейной функции, определяемой формулой (3), к оси абсцисс, вдоль которой отложены C_{Llg} и C_{Mlg} (см. рис. 2). Пересечением линии J_{azi} с J_{arj} и определяются искомые значения C_{Mlg} , по j -м наборам которых находятся соответствующие аппроксимирующие кривые. Из рис. 2 видно (см. также рис. 5.1 из [16]), что аппроксимирующие кривые не эквидистантны, а выгибаются влево и вверх, из-за чего и происхо-

дит вариация значений среднеквадратичного отклонения. Т.е., при условии расположения первоначальных экспериментальных точек C_{Llg} выше аппроксимирующей их кривой (рис. 2) в процессе итерационного увеличения R_{PL} от нулевой величины находится такое его значение, при котором вычисленные по экспериментальным точкам C_{Mlg} располагаются от нее на минимальном расстоянии (см. рис. 2, средняя кривая, $R_{PL} = 4.7$ мин/см²), обеспечивая, тем самым, минимальное СКО (см. рис. 1, кривые СКОэ и СКОв). Дальнейшее увеличение R_{PL} приводит к увеличению СКО, т.к. аппроксимирующие кривые и рассчитанные по экспериментальным точкам C_{Mlg} начинают расходиться (см. рис. 2, верхняя кривая, $R_{PL} = 9$ мин/см²; рис. 1, кривые СКОэ и СКОв после 4.7 и 2.2 соответственно).

Из рис. 2 видно, что чем ближе к первоначальной аппроксимирующей кривой находятся вычисленные по экспериментальным точкам $J_{azi}(C_{Llg})$, тем при меньшем R_{PL} наступает минимум СКО (строки 3 в табл. 1 и 2 (на рис. 2 не приведено, чтобы сохранить наглядность); кривая СКОн приведена на рис. 1: координаты минимума СКО при $R_{PL} = 2.2$ мин/см²).

Если же большинство вычисленных по экспериментальным точкам $J_{\text{аэ}}(C_{L\text{igi}})$ находятся ниже или на аппроксимирующей кривой, то по выше-названным причинам минимума СКО не будет вообще (см. строку 4 в табл. 1 и 2; кривая СКО на рис. 1).

2.2. Противоречия между математическими описаниями распределения концентрации глюкозы по длине кишки и всасывания через ее внутреннюю поверхность

Общепризнано и доказано экспериментально, что кинетика всасывания питательных веществ в тонком кишечнике нелинейно зависит от их концентрации [1–4, 13–16, 19–22] и, скорее всего, происходит в соответствии с формулой Михаэлиса–Ментен (6). Тогда, зависимость Михаэлиса–Ментен должна проявляться не только при разных концентрациях на входе в исследуемый участок тонкой кишки, как это происходит в хронических экспериментах [1, 13, 14], но и при распределении концентрации вдоль этого участка, т.к. оно существенно. Например, при концентрации глюкозы на входе в 12 сантиметровую петлю кишки крысы в 50 мМ и расходе 0.26 мл/мин на выходе остается порядка 17.3 мМ; при 25 мМ на входе – на выходе получим порядка 2.7 мМ (вычислено по формуле (4*)) и данным табл. 1). Выясним, учитывается ли это при математическом описании распределения концентрации глюкозы вдоль исследуемого участка кишки.

В методике определения “истинных” кинетических констант всасывания глюкозы [1], рассмотренной в предыдущем разделе, приведены формулы для вычисления среднелогарифмической по длине кишки концентрации (2) и эквивалентного (суммарного) сопротивления эпителиального и преэпителиального слоев (ф-ла 3 в [1]), обозначенного в [1] как R_{PL} , хотя обычно оно обозначается как $R_{\text{эКВ}}$ [3]. Формулы эти взяты из решения дифференциального уравнения, описывающего распределение концентрации глюкозы вдоль тонкой кишки при условии отсутствия радиальных градиентов концентрации благодаря интенсивному перистальтическому перемешиванию содержимого ([3], стр. 93, приведено к стандартному виду [5]):

$$\frac{dC(x)}{dx} + \frac{C(x)}{\vartheta R_{\text{эКВ}}} = 0, \quad (9)$$

где x – текущее расстояние от входа в петлю, ось X направлена вдоль кишки, см; $C(x)$ – распределение концентрации глюкозы в полости кишки вдоль оси X , мМ; ϑ – объемная скорость (расход) продвижения перфузата вдоль оси X , см³/мин; $R_{\text{эКВ}}$ – эквивалентное (суммарное) сопротивление

преэпителиального и эпителиального слоев в расчете на 1 см длины кишки, мин/см².

Решение линейного дифференциального уравнения (9) приведено в [5]:

$$C(x) = C_{\text{in}} \exp\left(-\frac{x}{\vartheta R_{\text{эКВ}}}\right). \quad (10)$$

Отсюда, для участка длиной L ([3], стр. 93):

$$R_{\text{эКВ}} = \frac{L}{\vartheta \ln(C_{\text{in}}/C_{\text{out}})}, \quad (11)$$

где L – длина исследуемого участка кишки, см; C_{in} – концентрация нутриента на входе в кишку, мМ; C_{out} – концентрация нутриента на выходе из кишки, мМ;

Здесь следует отметить, что $R_{\text{эКВ}}$ в формуле (11) относится к принятой единице длины исследуемого участка, в нашем случае к 1 см, т.е. априори предполагается, что эквивалентное сопротивление одинаково для любого единичного участка длины кишки. Однако *такое допущение не корректно из-за нелинейной зависимости скорости всасывания от концентрации по механизму Михаэлиса–Ментен (в радиальном направлении через эпителий кишки) и существенной разницы концентраций на входе и выходе из исследуемой петли*, как уже говорилось выше.

Вычислим и покажем графически к чему приводит указанное некорректное допущение на примере экспериментальных данных, уже использованных нами в предыдущем разделе. Для тестового расчета возьмем, например, данные с концентрацией глюкозы на входе $C_{\text{in}} = 50$ мМ и рассчитанной по экспериментальным данным средней скоростью всасывания глюкозы $J_{\text{эс}} = 8.5$ мкМ/мин (6-й столбец табл. 1). Концентрацию на выходе из исследуемого участка вычислим по формуле (4*): $C_{\text{out}} = 17.3$ мМ. Теперь можем вычислить $R_{\text{эКВ}} = 43.5$ мин/см². Далее восстановим распределение концентрации глюкозы.

В этом месте следует отметить еще одно подтверждение нелинейной зависимости скорости всасывания глюкозы от ее концентрации. Вычислив указанным выше способом значения $R_{\text{эКВ}}$ для всех входных концентраций, приведенных в табл. 1, увидим, что с повышением C_{in} растет и сопротивление: $R_{\text{эКВ}} = \{11.1; 15.0; 20.7; 27.2; 43.5; 69.1; 95.1\}$. Т.к. эквивалентное сопротивление является суммой сопротивлений эпителиального и преэпителиального слоев [2–4], а толщина и свойства преэпителиального слоя (АПС, НВС) являются постоянными (одни и те же петля кишки и расход перфузата), соответственно, его сопротивление тоже не будет меняться. А значит, рост эквивалентного сопротивления при увеличении входной концентрации вызван исключительно повышением сопротивления эпителиального слоя, что

как раз и описывается динамикой Михаэлиса–Ментен и происходит за счет насыщения активных транспортеров глюкозы [1, 3, 14] вдоль исследуемого участка кишки по формуле (10). Отметим, что можно вычислить $C(x)$ сколь угодно подробно при условии, что x будет измеряться в сантиметрах. Однако произведенные нами вычисления с шагом 1 см и 1 мм (0.1 см в формуле 10) дали одинаковые результаты в совпадающих точках, поэтому, казалось бы, уменьшать шаг разбиения смысла нет. Но, с точки зрения дальнейших вычислений скорости всасывания глюкозы с каждого отрезка разбиения, корректнее было бы деление на участки минимальной длины, потому что тогда разница концентраций между входом и выходом участка будет минимальной, что позволит нам не учитывать нелинейность скорости всасывания от концентрации. Поэтому выполним расчеты и для 12 участков по 1 см, и для 120 участков по 0.1 см и сравним результаты.

Следующим шагом является вычисление массива среднелогарифмических значений концентраций на каждом из участков, C_{lgi} (между значениями C_i и $C_{(i+1)}$), по формуле (2). После этого можем определить значения скорости всасывания глюкозы в расчете на сантиметр длины, J_{ri} , с каждого из участков по формуле (1), в которой вместо R_{PL} будет присутствовать $R_{экв}$, а вместо C_{Mlgi} будет ноль, т.к. эквивалентное сопротивление является суммой сопротивлений преэпителиального и эпителиального слоев и концентрация глюкозы внутри энтероцита обычно принимается равной нулю [3]:

$$J_{ri} = C_{lgi} / R_{экв}. \quad (12)$$

Теперь можем проверить правильность наших расчетов и влияние количества элементарных отрезков, на которые разбит исследуемый участок кишки, на их точность, сложив все J_{ri} , предварительно умноженные на длину элементарного отрезка:

$$J_{r\Sigma j} = \sum_{i=1}^{N_j} dx_j J_{ri}, \quad (13)$$

где j – номер количества разбиений; в настоящей работе было рассмотрено три варианта: при $j = 1$ петля не разбивалась на отрезки ($dx_1 = 12$ см), при $j = 2$ петля разбивалась на 12 отрезков ($dx_2 = 1$ см); при $j = 3$ петля разбивалась на 120 отрезков ($dx_3 = 0.1$ см); N_j – количество элементарных отрезков, на которые разбивался исследуемый участок, $N_1 = 1$, $N_2 = 12$, $N_3 = 120$; J_{ri} – скорость всасывания глюкозы на i -м отрезке разбиения, мкМ/(мин см).

При правильных расчетах $J_{r\Sigma j}$ должны быть равными экспериментальной $J_{эс} = 8.5$ мкМ/мин (6-й столбец табл. 1). Хотя во всех трех случаях

проверка прошла успешно, но, как уже было сказано выше, предпочтительным для дальнейших расчетов является более “мелкое” разбиение ($N_3 = 120$).

Теперь мы можем вычислить среднелогарифмические концентрации глюкозы на прилегающей к эпителию стороне гипотетического преэпителиального слоя C_{Mlgi} для каждого i -го отрезка по формуле (3) из предыдущего раздела:

$$C_{Mlgi} = C_{Llgi} - J_{ri} R_{PL2}, \quad (3^*)$$

где $R_{PL2} = 4.87$ мин/см² – вычисленное в [1] значение сопротивления преэпителиального слоя.

Как уже говорилось выше, расчеты выполним для разбиения с шагом 0.1 см, т.к. этот вариант обеспечивает минимальную разницу концентраций глюкозы между входами и выходами i -х элементарных отрезков, что позволит минимизировать влияние нелинейности скорости всасывания глюкозы от концентрации.

Полученные результаты распределения концентраций глюкозы вдоль исследуемого участка кишки с двух сторон преэпителиального слоя представлены на рис. 3, а соответствующее им распределение скорости всасывания глюкозы – на рис. 4. Следует отметить, что значения скоростей всасывания глюкозы, полученные по формулам (1, 4, 12) должны быть одинаковыми, что и подтвердилось расчетами.

Зная распределение концентраций глюкозы на границе преэпителиального и эпителиального слоев, C_m , можем вычислить гипотетическое распределение скоростей всасывания глюкозы в зависимости от C_m по формуле Михаэлиса–Ментен (6), подставив в нее значения “истинных” кинетических констант, полученных в [1]: $K_i = 3.18$ Мм, $J_{max} = 0.73$ мкМ/(мин см). Полученные распределения скоростей всасывания глюкозы в зависимости от концентрации для всех трех вариантов расчета представлены на рис. 5 и 6 (для двух других вариантов зависимости $J(C_m)$ следуют из рис. 3 и 4). На рис. 5 и 6 приведены одни и те же данные, только на рис. 5 указаны все значения скоростей всасывания, рассчитанные с использованием эквивалентного сопротивления (J) и сопротивления преэпителиального слоя (JR), а на рис. 6 нижний и верхний пределы по оси ординат даны по значениям скорости всасывания, рассчитанной по формуле Михаэлиса–Ментен (6), чтобы наглядно показать характерную динамику последней зависимости – типичную кривую насыщения.

Из рис. 4, 5 и 6 очевидно, что распределения скоростей всасывания глюкозы вдоль исследуемого участка тонкой кишки, рассчитанные, с одной стороны, с использованием эквивалентного сопротивления (J) и сопротивления преэпителиального слоя (JR), а с другой – с использованием уравнения Михаэлиса–Ментен (6), имеют разную

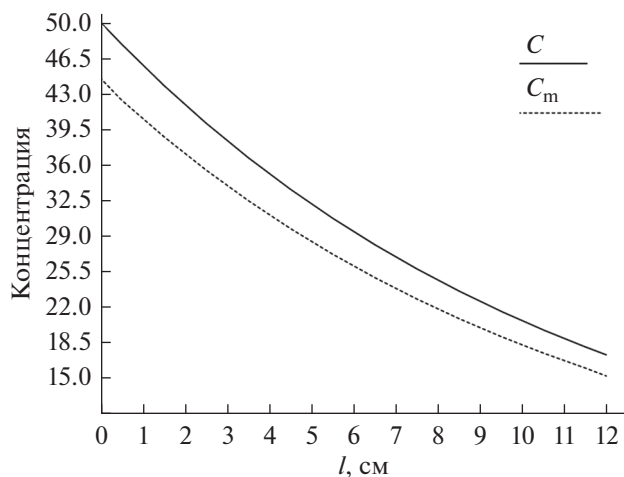


Рис. 3. Пример расчетного распределения концентраций глюкозы вдоль исследуемого участка тонкой кишки по обе стороны от преэпителиального слоя (по оси ординат): C – концентрация со стороны полости кишки, C_m – на границе с эпителием, мМ. По оси абсцисс – расстояние от входа в экспериментальный участок, см. Кривые рассчитаны по экспериментально определенной скорости всасывания глюкозы на всем участке $J_3 = 8.5$ мкМ/мин.

динамику, т.к. первые зависимости линейны, а вторая представляет собой типичную кривую насыщения. Поэтому попытки аппроксимировать линейное распределение скорости всасывания глюкозы, полученное из уравнений (9, 10), кривой насыщения Михаэлиса–Ментен изначально

не верны, т.к. исходная и аппроксимирующая зависимости должны быть идентичны по форме. Возникает вопрос: от какой зависимости следует отказаться, как от неадекватной? Т.к. нелинейная зависимость скорости всасывания от концентрации нутриентов многократно подтверждена экспериментально [1–4, 7, 13, 14], а распределение концентраций по формулам (9, 10) экспериментально не подтверждено, то отказаться следует от последнего описания со всеми вытекающими из этого последствиями – среднелогарифмическим распределением концентраций вдоль исследуемого участка кишки (ф-ла 2), постоянным эквивалентным сопротивлением (ф-ла 11) и неизменным сопротивлением преэпителиального слоя (ф-лы 1, 3 и 3*). Предложения по преодолению указанных противоречий изложены в разделе Перспективы.

3. ВЫВОДЫ

1. Определенные по методике [1] сопротивление преэпителиального слоя и его толщина могут быть не единственными или нулевыми и однозначный их выбор либо субъективен, либо случаен, т.к. минимизируемый функционал (см. Приложение А) для их вычисления нелинеен. Данный вывод подтвержден тестовыми расчетами с использованием экспериментальных данных, приведенных в [1]. Изменение 2-х из 7-ми полученных экспериментально скоростей всасывания глюкозы не более чем на 4% (см. табл. 1) привело,

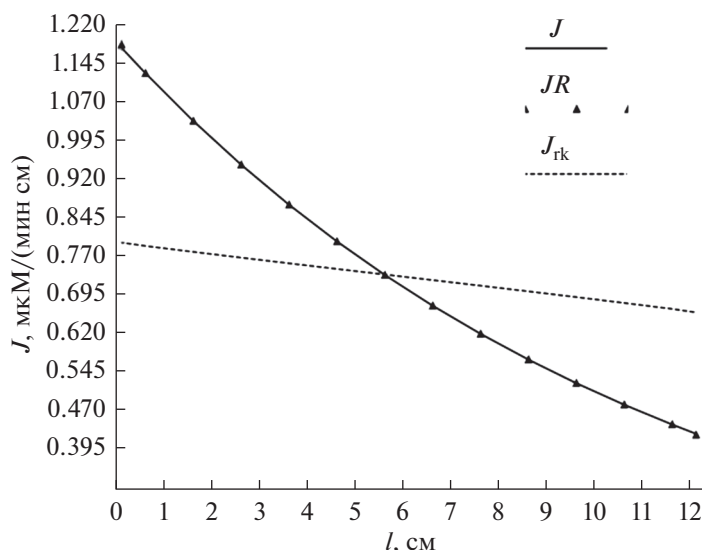


Рис. 4. Разница в распределении скоростей всасывания глюкозы (по оси ординат) вдоль исследуемого участка тонкой кишки в расчете на 1 см длины, мкМ/(мин см) при одном и том же экспериментальном значении суммарной скорости всасывания $J_3 = 8.5$ (мкМ/мин): J – рассчитанные с использованием эквивалентного сопротивления $R_{эКВ} = 43.5$ мин/см² по ф-ле (12), JR – с использованием сопротивления преэпителиального слоя $R_{PL} = 4.87$ мин/см² по ф-ле (1), J_{rk} – по формуле Михаэлиса–Ментен (6) со значениями C_m с рис. 3. По оси абсцисс – расстояние от входа в экспериментальный участок, см.

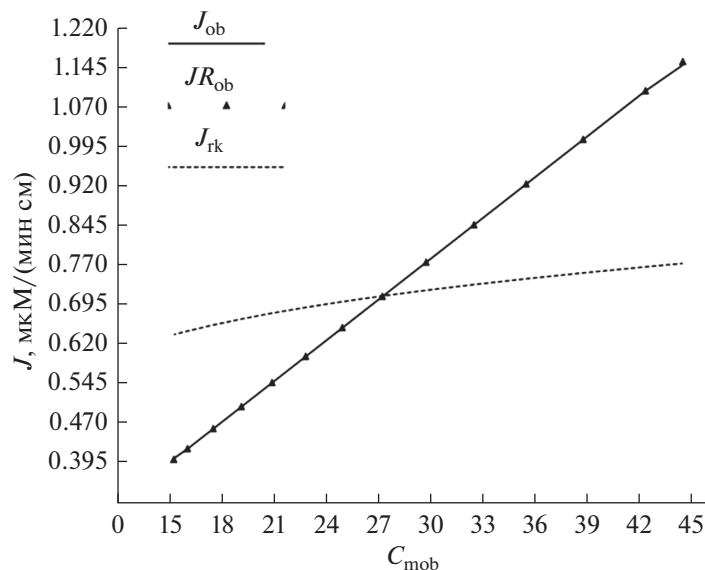


Рис. 5. Разница в распределении скоростей всасывания глюкозы в расчете на 1 см длины кишки (по оси ординат), $\mu M/(мин \cdot см)$, при одном и том же экспериментальном значении суммарной скорости всасывания $J_{\Sigma} = 8.5$ ($\mu M/мин$), в зависимости от концентрации глюкозы на границе преэпителиального и эпителиального слоев $C_{mob} = [mM]$: J – рассчитанные с использованием эквивалентного сопротивления $R_{\Sigma KB} = 43.5$ $мин/см^2$ по ф-ле (12), JR – с использованием сопротивления преэпителиального слоя $R_{PL} = 4.87$ $мин/см^2$ по ф-ле (1), J_{rk} – по формуле Михаэлиса–Ментен (6) со значениями C_m с рис. 3.

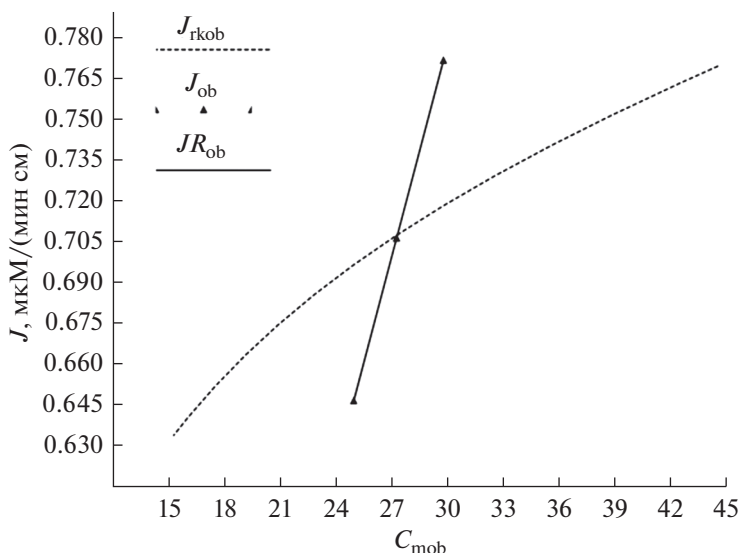


Рис. 6. Графики с рисунка 5 в масштабе значений J_{rkob} . Линейные зависимости J_{ob} и JR_{ob} рассчитаны по формулам (12) и (3*) и экспериментальным данным из [1]; J_{rkob} – по формуле Михаэлиса–Ментен с кинетическими константами из [1] и представляет собой типичную кривую насыщения.

в первом случае, к изменению сопротивления преэпителиального слоя (соответственно, и его толщины) более чем в два раза, а во втором случае, минимума среднеквадратичного отклонения вообще не было – минимальное значение СКО было при $R_{PL} = 0$ (см. рис. 1), т.е. преэпителиаль-

ный слой отсутствовал, что противоречит начальной теории.

2. Основываясь на результатах физических экспериментов [8], доказывающих отсутствие неперемешиваемого поверхностного слоя при тур-

булентном течении жидкости в трубах (турбулентность в тонкой кишке обеспечивается интенсивным перистальтическим перемешиванием) и нашего математического анализа методики определения “истинных” кинетических констант всасывания глюкозы [1], предлагается отказаться от понятия преэпителиального слоя (НВС, АПС) при вычислении кинетических констант (J_{\max} и K_t) по данным хронических экспериментов. При таком подходе допустимо будет считать, что интенсивное перистальтическое перемешивание обеспечивает одинаковую концентрацию нутриентов и в полости кишки, и на ее эпителиальной поверхности, т.е. при описании процессов всасывания в формулу Михаэлиса–Ментен (6) надо будет подставлять среднелогарифмические значения между входными и выходными концентрациями (ф-ла 2). Это позволит получать однозначные кинетические константы, по крайней мере, по данным одной экспериментальной серии, т.к. минимизируемые функционалы СКО (ф-лы 7*, 7**) имеют единственные решения. Полученные при таком подходе кинетические константы адекватно зависят от флуктуаций входных экспериментальных данных: разница при трех вариантах из табл. 1 не превышает 2% по J_{\max} и 14% по K_t (расчет по 2-строке табл. 1: $J_{\max} = 0.76$, $K_t = 6.84$; по 3-й строке: $J_{\max} = 0.76$, $K_t = 7.04$; по 4-й строке: $J_{\max} = 0.75$, $K_t = 6.03$). Кроме того, полученные параметры сравнимы с “истинными” кинетическими константами, скорректированными с учетом влияния преэпителиального слоя (например, в [1]: $J_{\max} = 0.73 \pm 0.09$, $K_t = 3.18 \pm 0.6$; в [13]: $J_{\max} = 0.76 \pm 0.08$, $K_t = 2.92 \pm 0.48$), поэтому не вызовут “потрясения основ”, но помогут прийти к более однозначным и сравнимым результатам. На следующем этапе развития математического моделирования процессов всасывания в тонком кишечнике предлагаемый подход будет оптимальным, хотя и не лишенным недостатков. Одним из существенных недостатков являются слишком большие перепады концентраций между входом в исследуемый участок тонкой кишки и выходом из нее, ведь в формуле Михаэлиса–Ментен, по определению, должны стоять локальные концентрации, мы же в данной методике оперируем интегральными – среднелогарифмическими между входом и выходом. Одно из возможных направлений более адекватного описания процессов всасывания нутриентов в тонком кишечнике предложено в следующем разделе.

3. Используемое в настоящее время математическое описание одномерного распределения концентраций между входом и выходом из исследуемого участка тонкой кишки (ф-лы 10–12) априори не может учитывать всасывание по механизму Михаэлиса–Ментен, т.к. скорость всасывания на единицу длины тонкой кишки в рас-

сматриваемом описании линейно зависит от текущей концентрации, тогда как в формуле Михаэлиса–Ментен (6) указанная зависимость не линейна, а является типичной кривой насыщения (см. рис. 5, 6). Чтобы учесть многократно подтвержденную экспериментально [1–4, 7, 13, 14] нелинейность зависимости скорости всасывания от концентрации нутриентов, при математическом описании этих процессов необходимо перейти от интегральных характеристик (среднелогарифмические концентрации, эквивалентное сопротивление и проч.) к локальным: сопротивление элементарной площадки эпителия и локальной концентрации питательных веществ вблизи поверхности этой площадки. Один из возможных подходов к подобному описанию представлен в следующем разделе.

4. ПЕРСПЕКТИВЫ

Чтобы устранить противоречия в описании процессов всасывания нутриентов в тонком кишечнике, выявленные в настоящей статье, необходимо кардинально поменять математическую модель этих процессов, полумеры здесь не помогут. Во-первых, надо отказаться от несуществующего в природе [8] неперемешиваемого поверхностного слоя (АПС, слоя Нернста), каким бы “удобным и простым” не было описание процессов всасывания с его помощью. Во-вторых, необходимо отказаться только от одномерного по длине кишки распределения концентрации нутриентов, добавив радиальные градиенты. Понятно, что радиальные градиенты концентрации при интенсивном перистальтическом перемешивании будут иметь место только в непосредственной близости от поверхности всасывания, что все же их не отменяет.

Формальные дифференциальные уравнения для описания такого двумерного поля концентрации будут аналогичны уравнениям из научных областей гидродинамики и теплопроводности, решения которых известны и даже являются аналитическими для простых граничных условий. Однако, для реальных нелинейных граничных условий типа Михаэлиса–Ментен придется использовать численные методы, что так же не является проблемой при современном развитии компьютерной техники и математического программного обеспечения.

Понятно, что новый математический аппарат будет сложнее используемого в настоящее время, но, зато мы получим универсальные кинетические константы, применимые при разных скоростях течения перфузата, разных концентрациях градиентов и, самое главное, разных геометрических размерах тонкой кишки – от мыши до слона.

Надеюсь, следующая моя публикация будет посвящена двумерной математической модели всасывания питательных веществ в тонком кишечнике.

ПРИЛОЖЕНИЕ А.

Аналитическое выражение частной производной от среднеквадратичного отклонения (СКО)

по сопротивлению преэпителиального слоя R : минимальное значение СКО будет при таком значении R , при котором производная равна нулю. Аналитически выразить R из этого уравнения невозможно, но можно утверждать, что его решение не обязательно является единственным, т.к. R присутствует в числителе, как минимум, во второй степени.

$$\begin{aligned} & \frac{d}{dR} \left(\sum_{i=1}^n \left(J_{i,i} - \frac{J_m(C \lg_{1,i} - J_{i,i}R)}{(C \lg_{1,i} - J_{i,i}R) + K_t} - K_d(C \lg_{1,i} - J_{i,i}R) \right)^2 \right) = \\ & = 2 \times J_m^2 \sum_{i=1}^n \frac{J_{i,i} C \lg_{1,i}^2}{(K_t - R J_{i,i} + C \lg_{1,i})^3} - 2 K_d^2 \sum_{i=1}^n J_{i,i} C \lg_{1,i} + 2 J_m \sum_{i=1}^n \frac{J_{i,i}^2}{K_t - R J_{i,i} + C \lg_{1,i}} + \\ & + 2 K_d \sum_{i=1}^n J_{i,i}^2 - 2 J_m \sum_{i=1}^n \frac{J_{i,i} C \lg_{1,i}^2}{(K_t - R J_{i,i} + C \lg_{1,i})^2} - 2 J_m^2 \sum_{i=1}^n \frac{J_{i,i} C \lg_{1,i}^2}{(K_t - R J_{i,i} + C \lg_{1,i})^2} + \\ & + 2 K_d J_m \sum_{i=1}^n \frac{J_{i,i} C \lg_{1,i}^2}{(K_t - R J_{i,i} + C \lg_{1,i})^2} + 2 R J_m^2 \sum_{i=1}^n \frac{J_{i,i}^2}{(K_t - R J_{i,i} + C \lg_{1,i})^2} + 2 R K_d^2 \sum_{i=1}^n J_{i,i}^2 - \\ & - 4 R J_m^2 \sum_{i=1}^n \frac{J_{i,i}^2 C \lg_{1,i}}{(K_t - R J_{i,i} + C \lg_{1,i})^3} - 4 K_d J_m \sum_{i=1}^n \frac{J_{i,i} C \lg_{1,i}}{K_t - R J_{i,i} + C \lg_{1,i}} + 2 R^2 J_m^2 \sum_{i=1}^n \frac{J_{i,i}^3}{(K_t - R J_{i,i} + C \lg_{1,i})^3} + \\ & + 2 R J_m \sum_{i=1}^n \frac{J_{i,i}^3}{(K_t - R J_{i,i} + C \lg_{1,i})^2} + 4 R K_d J_m \sum_{i=1}^n \frac{J_{i,i}^2}{K_t - R J_{i,i} + C \lg_{1,i}} - 4 R K_d J_m \sum_{i=1}^n \frac{J_{i,i}^2 C \lg_{1,i}}{(K_t - R J_{i,i} + C \lg_{1,i})^2} - \\ & - 4 R K_d J_m \sum_{i=1}^n \frac{J_{i,i}^2 C \lg_{1,i}}{(K_t - R J_{i,i} + C \lg_{1,i})^2} + 2 R^2 K_d J_m \sum_{i=1}^n \frac{J_{i,i}^3}{(K_t - R J_{i,i} + C \lg_{1,i})^2}. \end{aligned}$$

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Громова Л.В., Груздков Ал.А., Груздков А.А. Кинетические параметры гидролиза мальтозы и всасывания глюкозы в тонкой кишке крыс в хронических опытах // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2002. 88(4). С. 510.
2. Груздков А.А. Биофизические аспекты транспорта пищевых веществ в автономном премембранном слое. Мембранный гидролиз и транспорт: Новые данные и гипотезы / Под ред. А.М. Уголева. Л.: Наука, 1986. С. 167.
3. Груздков А.А. Пространственная организация пищеварения и всасывания в тонкой кишке. Дис. ... д. б. н., Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН, СПб, 1998., 295с.
4. Груздков А.А. Современные представления о переносе веществ через преэпителиальный слой тонкой кишки // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1993. 79 (6). С. 19.
5. Камке Е. Справочник по обыкновенным дифференциальным уравнениям / Пер. с нем. С.В. Фомина. 6-е изд., стер. СПб.: "Лань", 2003., 576 с.
6. Кащенко С.А., Ткачева Е.Н. Морфометрические параметры лимфоидных образований тонкой кишки крыс в возрастном аспекте // Морфология. 2009. 3 (4). С. 25.
7. Куклина М.М., Куклин В.В. Экспериментальное исследование особенностей физиологии и питания ленточных червей *Tetrabothrius minor* (Cestoda; Tetrabothriidae) // Вестн. Кольского НЦ РАН. 2015. 2 (21). С. 49.
8. Левич В.Г. Физико-химическая гидродинамика. Изд. второе, дополн. и перер., М.: ГИ ФМЛ. 1959.
9. Справочник химика / Под ред. Б.П. Никольского и др., изд. второе, переработанное и дополненное, Т. 3., Л.: "Химия", 1965. 1008 с.
10. Уголев А.М. Материалы по пристеночному пищеварению. Сообщение III. Сопоставление ферментативного гидролиза крахмала в кишке и *in vitro* // Бюлл. эксп. биологии и медицины. 1961. Т. 52. № 8. С. 8.
11. Уголев А.М. Мембранное пищеварение. Полисубстратные процессы, организация и регуляция. Л.: Наука, 1972.
12. Физические величины: Справочник / А.П. Бабичев, Н.А. Бабушкина, А.М. Братковский и др. / Под ред. И.С. Григорьева, Е.З. Мейлихова. М.: Энергоатомиздат, 1991. 1232 с.

13. Шенцицкий В.А. Ca^{2+} -зависимое всасывание глюкозы в тонкой кишке // Buletinul ASM. Stiintele vietii. 2018. V. 1 (334). С. 49.
14. Gruzdkov A.A., Gromova L.V., Grefner N.M., Komissarchik Y.Y. Kinetics and mechanisms of glucose absorption in the rat small intestine under physiological conditions // J. Bioph. Chemistry. 2012. V. 3. № 2: P. 191.
15. Levitt M.D., Fetzer C.A., Kneip J.M., Bond J.H., Levitt D.G. Quantitative assessment of luminal stirring in the perfused small intestine of the rat // Amer. J. Physiol. 1987. V. 252 (3). P. 325.
16. Lucas M.L. A contribution to analysis of three-compartmental models for intestinal weak electrolyte absorption // Amer. J. Physiol. 1984. V. 247 (5). P. 463.
17. Nernst W.H. Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen Systemen // Zeitschrift für Physikalische Chemie. 1904. V. 47 (1). P. 52.
18. Nernst W.H., Merriam E.S. Zur Theorie des Reststroms // Zeitschrift für Physikalische Chemie. 1905. V. 53 (2). P. 235.
19. Schlichter L.C. Unstirred mucus layers: ion exchange properties and effect on ion regulation in luminaea stagnalis // J. Exp. Biol. 1982. V. 98. P. 363.
20. Strocchi A., Levitt M.D. A reappraisal of the magnitude and implications of the intestinal unstirred layer // Gastroenterol. 1991. V. 101. P. 843.
21. Westergaard H., Holtermuller K.H., Dietschy J.M. Measurement of resistance of barriers to solute transport in vivo in rat jejunum // Am. J. Physiol. 1986. V. 250. P. 727.
22. Wine D. Correction of the apparent Michaelis constant, biased by an unstirred layer, if a passive transport component is present // Biochim. Biophys. Acta. 1977. V. 464 (1). P. 118.

Method Problems in Mathematical Descriptions of the Absorption of Nutrients in Small Intestine and the Determining “True” Kinetic Constants

S. I. Fokin*

Scientific and Practical Center “Psychosomatic Normalization” (SPC “PSN”), Saint-Petersburg, 193079 Russia

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

Abstract—Despite the experimental disproof of a stationary surface layer’s existence in the turbulent fluid flow in the tubes, physiologists continue to use this concept when describing the absorption of the nutrients in the small intestine. In physiology, this layer is called “fixed aqueous layer” – FAL, “autonomous pre-membrane layer” – APL, or pre-epithelial layer, placing it adjacent to the inner epithelium of the small intestine and abstracted from the villi. In this article, a mathematical analysis of the method for determining the “true” (adjusted for the influence of the pre-epithelial layer) kinetic constants of active glucose transport in an isolated loop of rats’ small intestine in a chronic experiment is carried out. As a result of the analysis and calculations, from a mathematical point of view, the theory of the fixed surface layer is also untenable since it does not provide the uniqueness of the results obtained. This is shown theoretically and using real experimental data published earlier in the Russian Journal of Physiology. A variant of calculating the kinetic constants of glucose absorption without FAL, providing unambiguity of the solution, is proposed. It is also shown that it is impossible to consider the experimentally proved nonlinear dependence of glucose absorption rate on its concentration when describing the distribution of the latter along the studied section of the small intestine using a one-dimensional linear differential equation with the equivalent APL resistance as a constant ratio. New promising approaches to replacing existing integral simulation models for the description of the nutrient absorption processes in the small intestine by differential ones that take into account the distribution of concentrations and absorption rates on arbitrarily small areas of the epithelium are outlined.

Keywords: “true” kinetic constants of glucose absorption in the small intestine, pre-epithelial layer, fixed aqueous layer, glucose absorption rate, longitudinal concentration distribution

УДК 53.047:612.017.2

КОНЦЕПЦИЯ А. Л. ЧИЖЕВСКОГО О РИТМЕ И КОСМИЧЕСКАЯ БИОРИТМОЛОГИЯ

© 2022 г. В. А. Галичий*

Государственный научный центр Российской Федерации Институт медико-биологических проблем РАН, Москва,
123007 Россия

*e-mail: ssi@imbp.ru

Поступила в редакцию 22.12.2020 г.

После доработки 13.01.2021 г.

Принята к публикации 20.05.2021 г.

Идеи Чижевского о периодичности как основном свойстве органического и неорганического мира, о связи ритмических процессов, наблюдаемых в живых организмах, с ритмами космоса рассматриваются в качестве фундаментальной основы космической биоритмологии, сформировавшейся в нашей стране во второй половине XX столетия. Космическая биоритмология стала самостоятельным научно-практическим направлением космической биологии и медицины, целью которого является изучение ритмических особенностей функционирования живых систем как в обычных условиях, так и в космических полетах, и использование полученных знаний для обеспечения здоровья и работоспособности космонавтов. В русле космической биоритмологии сформулирован ряд теоретических положений, важнейшими из которых являются определение биологического ритма как формы движения живой материи, выражающей единство и борьбу взаимоисключающих, противоположных начал в имманентных границах любой живой системы и обеспечивающей ее непрерывное самовоспроизведение; положения об интегрирующей роли циркадианного ритма в системе ритмических процессов организма; о десинхронозе (болезни десинхронизации) как обязательном компоненте общего адаптационного синдрома; о волнообразности адаптационного процесса, как общебиологическом законе, согласно которому этот процесс в любой его фазе (тревоги, резистентности, истощения) протекает в колебательном режиме. Важнейшим практическим достижением космической биоритмологии явилась разработка принципов научной организации труда и отдыха человека в космосе, которые сегодня используются на Международной космической станции.

Ключевые слова: периодичность, ритм, космическая биоритмология, адаптация, циркадианная система, десинхроноз, организация труда и отдыха космонавтов

DOI: 10.31857/S0301179822020047

Одной из важнейших закономерностей Природы является периодичность, свойственная любым процессам окружающего нас мира. Выдающийся исследователь и мыслитель А.Л. Чижевский (1897–1964 гг.) доказывал существование неразрывной взаимосвязи ритмических процессов на Земле и в Космосе. “Изучение этих соотношений показывает, что окружающая нас среда представляет собой стройную систему зависимых переменных... Благодаря тому, что динамика этой системы... подчинена строгой внутренней закономерности, в ней могли возникнуть периоды, обусловленные сложной совокупностью химических и физических процессов” [15] (с. 94).

Анализируя связь феномена ритма с устойчивостью природных процессов, он писал: “Каждый длительный процесс требует для своего осуществления устойчивости, охранения от случайных или спорадических явлений. Такое охранение воз-

можно только для процессов периодических, то есть представляющих последовательное повторение... одинакового по типу явления в пространстве и во времени. Периодичность дает возможность придать явлению условия, охраняющие от случайностей” [16] (с. 500).

А.Л. Чижевский считал, что общими принципами организации материи являются пространственная симметрия, которая характеризует в той или иной степени каждую материальную единицу, и симметрия во времени, т.е. ритм, который характеризует всякое движение. “...мы наблюдаем закономерность и в движении небесных тел, составляющих видимый звездный мир, и в движении электронов, составляющих атомы материи. Ей же подчинены функции живых организмов, имеющих свои периоды и фазы. Действительно, окружающая природа в человеческом уме издревле являлась источником того убеждения,

что правильная периодичность и повторяемость явлений в пространстве или во времени есть основное свойство мира, которым владеют одни и те же законы, распространяющиеся равно на все части природы независимо от того, как делит, как расчленяет их человек: и неорганическая, и органическая материя со всею своею психическою деятельностью подчинена одним и тем же общим для всей вселенной принципам” [14] (с. 61). Характер гармонического взаимодействия ритмических процессов в природе А.Л. Чижевский описывал следующим образом: “Если бы мы попытались общую динамичность внешнего мира представить графически, в виде кривой, то увидели бы, что эта кривая имеет волнообразный ход, причем, в свою очередь, каждая волна изрезана более мелкими зубцами и т.д. Эти макро- и микроколебания, которыми выражена динамика внешнего мира, представляют собою отражение беспредельного разнообразия непрерывной изменчивости физических и химических процессов, совершающихся во внешнем мире” [15] (с. 94).

Описывая разнообразие ритмических явлений на Земле, в частности суточные, годовые, многолетние циклы напряженности атмосферного электричества, земного магнетизма, земных электрических токов, барометрического давления и температуры, количества лучистой энергии Солнца и всех ее производных, А.Л. Чижевский отмечал, что органическая жизнь Земли (жизнь отдельного организма, растения, животного или человека) в течение колоссального исторического времени приспособилась к этим периодам и находится в тесной зависимости от них. При этом он прекрасно понимал и эндогенную сущность ритмов живых системах и окружающих явлениях. “Индивидуальная жизнь, — писал он, — могла развиваться в природе только при условии строгой периодичности составляющих ее эндогенных процессов и строгой периодичности экзогенных процессов, на нее воздействующих” [16] (с. 500).

А.Л. Чижевский предвидел, что изучение сложной совокупности ритмов внешнего мира и ритмов живого организма должно явиться одной из серьезнейших задач космической биологии. Это предвидение в полной мере позже оправдалось, когда в русле космической биологии и медицины возникло новое научно-практическое направление, призванное изучать ритмические особенности живого организма как в обычных условиях, так и в условиях космического полета, и использовать полученные знания в целях обеспечения здоровья и работоспособности космонавтов. Это направление получило название космической биоритмологии. Ее основатель и многолетний руководитель Б.С. Алякринский поставил новое научное направление на прочный теоретический фундамент науки о биологических ритмах.

К этому времени, наравне с А.Л. Чижевским, многими исследователями была продемонстрирована универсальность и всеобщность ритма как неотъемлемого свойства всего живого. Однако следующий шаг в теоретических разработках феномена ритма был выполнен Б.С. Алякринским. Он показал, что ритм, будучи эндогенным свойством живых систем, отражает внутреннюю противоречивость фундаментальных жизненных процессов — разрушения и созидания. Б.С. Алякринский подчеркивал, что ритм является инструментом поддержания качественной стабильности живых систем, обеспечивая их постоянство через непостоянство, сохранение равновесия через его непрерывное нарушение в цепи повторно воспроизводимых событий (вспомним А.Л. Чижевского — сохранение устойчивости возможно только для процессов, последовательно повторяющихся, периодических).

Опираясь на такое понимание ритма, Б.С. Алякринский [3] сформулировал определение биологического ритма как формы движения живой материи, выражающей единство и борьбу взаимоисключающих, противоположных начал в имманентных границах любой живой системы и обеспечивающей ее непрерывное самовоспроизведение. Именно поэтому организм в своей деятельности подчинен закону ритма.

Очередной теоретический шаг в разработке механизмов, лежащих в основе ритма, был сделан Б.С. Алякринским при рассмотрении таких универсальных явлений как гомеостаз и приспособление (адаптация). Согласно определению, приведенному в Большой советской энциклопедии (по: [4], с. 6), под физиологической адаптацией понимается “совокупность физиологических реакций, лежащая в основе приспособления организма к изменению окружающих условий и направленная к сохранению относительного постоянства его внутренней среды — *гомеостаза*”.

Здесь термины гомеостаз и адаптация поставлены во взаимосвязь, что можно встретить далеко не всегда. Сохранение конкретной определенности, относительной стабильности (гомеостаза) живой системы при ее непрерывной изменчивости представляет по существу форму организации колеблющихся в некотором ритме жизненных процессов. В этой форме организации стабильность и изменчивость должны быть сбалансированы. Преобладание той или другой стороны биологически нецелесообразно: избыточная стабильность, равно как и избыточное непостоянство рассматриваются как нарушения жизнедеятельности организма. Об этом очень хорошо сказано в работе А.М. Молчанова: “Рассмотрим, — пишет он, систему уравнений, у которой есть одно единственное состояние равновесия и притом устойчивое. Кажется, что это пример хорошей модели

хорошо уравновешенного индивида. Однако если вдуматься поглубже, то окажется, что такая система не отвечает нашему интуитивному представлению об индивиде. Ведь индивид что-то делает, с ним что-то происходит, он меняет свое состояние. Если же он приходит в одно единственное состояние, то интуитивно это воспринимается как гибель системы. Система приходит в состояние устойчивого равновесия и перестает быть системой, способной к движению. Другой, противоположный, случай, когда система неустойчива, также не отвечает представлению об индивиде, ибо означает, в сущности, прогрессирующую несовместимость частей системы, приводящую к ее распаду.

Лучше всего представлению об индивиде как о системе, которая, с одной стороны, сохраняет свое строение, а с другой, способна к внутреннему движению, отвечают поэтому колебательные системы” (по: [4], с. 11).

Таким образом, “периодичность является такой же основной чертой жизни, как возбудимость живых тканей, гомеостазис в организме или способность адаптироваться к окружающей среде и условиям жизни. Периодические изменения охватывают и эти основные особенности. Возбудимость всех живых тканей колеблется в соответствии со свойственными организму ритмами. Представление о гомеостазисе... означают постоянное диапазона, в котором протекают периодические колебания состояния организма...” [8] (с. 6).

Как неоднократно подчеркивал Б.С. Алякринский, живой организм есть система, насквозь пронизанная ритмами. У человека обнаружены ритмы с длительностью периода от долей секунды до нескольких лет. Какой же ритм организма следует рассматривать в качестве основы его жизненной устойчивости, и существует ли вообще такой ритм? Есть достаточные основания считать таким ритмом циркадианный, или околосуточный, ритм, синхронный с вращением Земли вокруг своей оси. Б.С. Алякринский считал его обязательным компонентом колебательных процессов организма на всех уровнях жизнедеятельности. Циркадианный ритм присущ клеткам и тканям, органам и системам органов (сердечно-сосудистой, дыхательной и т.п.), а также самому организму как единому целому (например, ритм сна–бодрствования). Циркадианные ритмы найдены у большинства представителей животного царства – от простейших до человека.

Циркадианные ритмы объединены в систему, составные части которой действуют согласованно. Другими словами, циркадианный ритм является формой связи всех фрагментов циркадианной системы. Согласованность (слаженность) циркадианных ритмов, или, как говорят, их взаимная, или внутренняя, синхронизация, есть не-

обходимое условие благополучия организма, его здоровья и работоспособности. Нарушение взаимосвязи циркадианных ритмов, их десинхронизация, приводит к развитию болезненного состояния, получившего название десинхроноза (болезни десинхронизации).

В рамках космической биологии и медицины Б.С. Алякринский развил понятие десинхроноза и составил подробную классификацию форм этого явления и его причин [1–3]. Он сформулировал положение, согласно которому десинхроноз является обязательным компонентом общего адаптационного синдрома (его “первой ласточкой”), неотъемлемой составной частью реакции организма на стрессовые воздействия.

Внутренняя синхронизация циркадианных ритмов является, безусловно, гармоничным состоянием организма (А.Л. Чижевский характеризовал феномен ритма как гармонию во времени), а десинхроноз – нарушением этой гармонии. Состояние десинхроноза служит прекрасной иллюстрацией того общего положения, что гармоничные системы более устойчивы, более эффективны и более надежны, чем дисгармоничные. Десинхронизацию ритмических структур, приводящую к расстройствам и болезням организма, можно рассматривать как нарушение его гармонии.

Как образно говорил Б.С. Алякринский, циркадианный ритм – это та канва, на которой вышивается узор функциональных систем организма, ибо любая функциональная система есть результат интеграции многочисленных механизмов в единое целое. Такая интеграция требует подчинения всех колебательных процессов общему ритму.

Таким образом, циркадианный ритм отмечен признаками всеобщности и неотделимой от нее необходимостью. Как известно, связи, наделенные признаками всеобщности и необходимостью, относятся к числу закономерных, что и дает право говорить о циркадианности как о законе, действием которого обеспечивается жизнедеятельность организма как целостного образования [4, 5].

Как мы видим, рассмотрение проблемы адаптации “логически приводит к выяснению связи ее с проблемой гомеостаза, а через эту последнюю – с проблемой биологических ритмов и, в частности, ритмов циркадианных, которым присущи признаки всеобщности и необходимости” [4] (с. 14).

Закон циркадианности регулирует жизнедеятельность организма в целом и обеспечивает его относительное постоянство – гомеостаз. Циркадианность является тем ограничителем, который налаживает течение жизненных процессов организма, обеспечивает их организацию в сложных отношениях организма и среды, что составляет сущность феномена адаптации.

Мы привыкли к тому, что период сна (биологическая ночь) совпадает с темным, а период

бодрствования (биологический день) — со светлым периодом суток. Иначе говоря, свет для нас является сигналом дня, а темнота — сигналом ночи. Эти и подобные им сигналы получили название датчиков времени (к их числу относятся не только колебания освещенности, но и суточные вариации температуры и влажности атмосферы, а также другие космофизические факторы, связанные со сменой дня и ночи и зависящие от суточного вращения Земли).

В тех случаях, когда сигналы датчиков времени совпадают с показаниями биологических часов (темнота — с “биологической ночью”, а свет — с “биологическим днем”), это способствует поддержанию устойчивого ритма сна—бодрствования, который, в свою очередь, обеспечивает согласованную работу всей циркадианной системы организма или, что то же самое, внутреннюю синхронизацию циркадианных ритмов. Поэтому датчики времени иначе называют синхронизаторами. Если же сигналы датчиков времени входят в противоречие с ритмами нашего организма (т.е. если “биологическая ночь” начинает совпадать со светлым, а “биологический день” — с темным периодом суток, например, после трансконтинентальных перелетов с пересечением часовых поясов), то циркадианная система вступает в режим так называемого затягивания: “биологическая ночь” стремится совместиться с реальной ночью, которая начинает “притягивать” к себе биологическую ночь, а “биологический день” перемещается в направлении реального дня. В этот процесс включается вся циркадианная система организма. Но дело в том, что различные звенья этой системы перестраиваются с разной скоростью, следствием чего становится нарушение взаимной согласованности циркадианных ритмов, нарушение их взаимной слаженности — десинхронизация — с сопутствующими проявлениями в виде ухудшения сна, сонливости в рабочее время, потери аппетита и снижения работоспособности.

Постоянный контакт с датчиками времени, в конце концов, обеспечивает адаптацию организма к новому режиму чередования дня и ночи, и циркадианная система вновь возвращается в состояние внутренней синхронизации. Если описанная ситуация повторяется раз за разом, десинхроноз может приобрести хроническую форму. Следствиями хронического десинхроноза могут стать невротические расстройства, стойкие нарушения сна, а в особо серьезных случаях — гастриты, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка. Кроме того, десинхроноз (как острый, так и хронический) может спровоцировать обострение уже имеющегося и нередко скрыто протекающего заболевания.

Современные орбитальные космические полеты совершают один оборот вокруг Земли всего за 1.5 ч. За это время за иллюминаторами космического корабля происходит смена солнечного света и темноты, которая, конечно, не то же самое, что смена дня и ночи.

Опыт космических полетов показывает, что основным синхронизатором циркадианных ритмов организма космонавта случит правильно спланированный и четко выполняемый распорядок труда и отдыха. Причем чем больше периодических компонентов он содержит, тем лучше. Режим труда и отдыха космонавтов должен быть буквально “насыщен” ритмами, синхронизирующими циркадианные ритмы всего организма.

Полученные на протяжении многих лет данные убедительно свидетельствуют о том, что в космическом полете должен быть принят нормальный, земной, суточный распорядок сна и бодрствования со сном в привычные ночные часы и бодрствованием — в дневные. Вместе с тем, в космосе необходимо сохранять также недельную цикличность работы и отдыха.

Следовательно, в основу организации труда и отдыха человека в космическом полете должен быть положен принцип ритма, обеспечивающий поддержание здоровья и благополучия организма космонавтов.

Таким образом, в рамках космической биоритмологии были разработаны основы научной организации труда и отдыха человека в космосе. Такая организация опирается на понимание ритма как одного из основных свойств живых систем. Вынужденные отклонения от этого принципа, диктуемые особенностями распорядка деятельности на борту космического корабля, в частности 1, 3 и 3* нарушения 24-часовой цикличности со сдвигами периода сна с опережением, либо с запаздыванием, следует квалифицировать как десинхронизирующие факторы, угрожающие здоровью космонавтов и успешному выполнению полетной программы. Они могут приводить к расстройствам сна, ухудшению эмоционального состояния, снижению умственной и физической работоспособности. Это понимают и сами космонавты. Вот как описывает последствия постоянных сдвигов зоны сна один из российских космонавтов (по: [13]): “Особенно остро мы почувствовали сдвиг зоны сна где-то за 1.5–2 мес. до окончания полета, когда работали практически в перевернутом режиме — сон был сдвинут сначала влево на 4 ч (на 28-е сутки), затем вправо на 6–12 ч (на 35-е сутки).

В этот период мы полностью потеряли ощущение дня и ночи и спали, когда это представлялось возможным. Не всегда приятно говорить про себя такие вещи, но были периоды, когда голова полностью не соображала, появлялись настолько

глупые ошибки, что потом сам не мог дать рационального объяснения их появлению: смотришь на одну кнопку, а нажимаешь на другую. ... В общем, коэффициент одурения очень высокий. В результате этого вероятность появления ошибочных действий увеличивается и, соответственно, возможна неадекватная реакция на рекомендации Земли, неадекватная трактовка документации.

Кроме того, увеличивается время принятия решений, что естественно снижает работоспособность и производительность труда. На простую работу, на простую операцию, которую знаешь, которую много раз делал, уходит времени больше в несколько раз. Пошел за какой-то вещью, по дороге забыл, за чем пошел; взял что-то в руки и думаешь, а зачем я это взял. Это все результат рассеянности, трудности сосредоточения внимания на каком-либо предмете и факте, на какой-либо деятельности. Концентрация внимания очень низкая, требуются большие усилия, большие ресурсы, затраты, чтоб удерживать внимание сконцентрированным на том, что ты делаешь. В результате уровень усталости к концу рабочего дня очень высокий. Помимо этого, сдвиги сна очень сильно снижают эффективность физических тренировок.

Были случаи, когда приходилось заниматься через силу, а иногда организм наотрез отказывался выполнять физические упражнения. В какой-то момент ситуация дошла до близкой к критической, и я уже был почти готов просить пощады у руководства полетом” (с. 188–189).

На этом примере видно, как теоретическое представление А.Л. Чижевского об охранительной роли ритма, гарантирующего поддержание устойчивости природных процессов, защиту их от дестабилизирующих случайностей, расширяется и наполняется новым содержанием применительно к живой природе, к человеку.

Циркадианный ритм, выступающий в роли ограничителя изменчивости жизненных процессов, в роли механизма, обеспечивающего единство стабильности и нестабильности живых систем, как раз и обнаруживает здесь эту свою охранительную функцию в условиях непрерывных и спорадических воздействий на организм факторов окружающей среды.

При изучении проблемы десинхроноза специалисты обратили внимание на связь этого явления с сезонными (годовыми) колебаниями состояния организма. Так возникла идея сезонного физиологического десинхроноза [9]. Ее суть состоит в том, что в средних географических широтах, отмеченных выраженными сезонными климатическими контрастами, циркадианная система организма весной и осенью приобретает черты внутренней десинхронизации, нередко дополняемые субъективными проявлениями психическо-

го и физического дискомфорта. Такая сезонная десинхронизация представляет собой, с одной стороны, вполне обычное явление, но, с другой стороны, несет в себе потенциальную опасность обострения уже имеющихся хронических заболеваний (что важно учитывать в клинике внутренних болезней).

Представления о приспособительном значении ритма свое последующее развитие получили в общебиологическом законе волнообразности адаптационного процесса, постулированном С.И. Степановой [11]. Этот закон, наряду с законом циркадианности, исследованиями в области проблемы десинхроноза и разработкой принципов организации труда и отдыха человека в Космосе, является важнейшим достижением космической биоритмологии. Закон волнообразности адаптационного процесса отражает универсальную, всеобъемлющую форму активности живых систем и показывает, что адаптационный процесс в любой его фазе (тревоги, резистентности, истощения) протекает в колебательном режиме, т.е. волнообразно. В соответствии с этим законом биологический эффект любого воздействия в разные сроки от момента нанесения раздражения может оказываться прямо противоположным, что необходимо учитывать при оценке ответных реакций организма. В клинике этот закон проявляется в волнообразном течении хронических заболеваний. “Закон волнообразности адаптационного процесса открывает надежный путь к прогнозированию динамики состояния организма при остром и хроническом стрессе. Он позволяет предвидеть особенности течения хронических заболеваний (периоды ремиссий и обострений), ход восстановления после острых заболеваний и травм, смену периодов улучшения и ухудшения состояния в процессе приспособления к трудным условиям существования, в том числе 1, 3 и 3* к условиям космического полета, и принимать своевременные меры, направленные на поддержание благополучия организма” [11] (с. 4–5).

В рамках космической биоритмологии идеи А.Л. Чижевского нашли отражение в концепциях и гипотезах, положенных в основу научной организации жизни человека в Космосе. Их можно считать теоретическим и практическим воплощением представлений А.Л. Чижевского о неразрывной связи и взаимообусловленности ритмических процессов на Земле и в Космосе, подвижности их в пространстве и во времени. Так, рассматривая взаимосвязь ритмических процессов разных частот в пределах организма, Б.С. Алякринский (1983) выдвинул гипотезу, согласно которой ритмы с разными длительностями периода играют роль “биологических амортизаторов”. В рамках недельного ритма уровень производительности организма в разных видах деятельности изменяется: дни с максимально вы-

сокой “отдачей” (с перерасходом резервов) сменяются днями с пониженным уровнем работоспособности (отмеченными преимущественным накоплением резервов организма). Если же в недельном цикле перерасход резервов не ликвидируется, эта задача “перекладывается на плечи” месячного цикла. Такая многоступенчатая система “амортизации” оберегает организм от истощения путем периодического снижения интенсивности деятельности.

Другая гипотеза о взаимоотношении ритмов разных частот была выдвинута С.И. Степановой [10, 11]. Согласно ее предположению, периодическая дестабилизация уровня, около которого колеблются жизненные показатели – это результат стремления живой системы к уходу от равновесия покоя, от стационарности. Благодаря этому, в рамках одного и того же процесса формируются колебания с целым набором частот. Колебания уровня исходного, высокочастотного, ритма (его можно было бы назвать ритмом 1-го порядка) создают вторичный ритм с меньшей частотой (ритм 2-го порядка), длительное сохранение которого было бы ничем иным, как стационарностью, преодолеваемой путем формирования ритма с еще меньшей частотой (ритма 3-го порядка) и т.д.

Итак, организм можно рассматривать как объединение, ансамбль ритмических процессов, охватывающий все его структурные звенья [7].

Одной из важных практических задач космической биоритмологии является определение границ “биоритмологической нормы” в сфере циркадианных ритмов. Сегодня установлены параметры такой нормы для частоты сердечных сокращений и температуры тела применительно к различным условиям обитания (обычные условия, постельный режим, условия ограниченных контактов с физическими и социальными синхронизаторами) [6, 12].

Необходимо еще раз отметить, что в рамках космической биоритмологии были разработаны не только основные принципы организации труда и отдыха космонавтов, но сформулирован ряд практических рекомендаций, направленных на поддержание здоровья и работоспособности человека в космическом полете, которые сегодня используются на Международной космической станции.

Перечисленные достижения космической биоритмологии далеко не исчерпывают собой всего, что было накоплено в этой области за годы существования пилотируемой космонавтики. В этот период было выполнено большое количество экспериментальных исследований прикладного и фундаментального характера, проведенных как в наземных условиях, так и в космических полетах. Результаты этих исследований позволили получить новую информацию об осо-

бенностях протекания ритмических процессов на Земле и в Космосе и использовать эту информацию в интересах медицинского обеспечения пилотируемых космических полетов.

Полученные результаты вышли далеко за рамки космической биоритмологии и получили общебиологическое, общемедицинское значение. Основоположника космобиологии А.Л. Чижевского, признанного в мировой науке еще в 30-х годах XX столетия, следует считать истинным предвестником космической медицины и возникшей в ее русле космической биоритмологии.

Работа выполнена в рамках базовой тематики РАН 65.5 ГНЦ РФ-ИМБП РАН

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Алякринский Б.С.* Десинхроноз – компонент общего адаптационного синдрома // Стресс и его патогенетические механизмы. Кишинев, Штиинца, 1973. С. 9–11.
2. *Алякринский Б.С.* Адаптация в аспекте биоритмологии // Проблемы временной организации живых систем. Москва: Наука, 1979. С. 8–36.
3. *Алякринский Б.С.* Биологические ритмы и организация жизни человека в космосе (Проблемы космической биологии, Т. 46). Москва: Наука, 1983.
4. *Алякринский Б.С.* Философские вопросы теории адаптации // Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1986. Т. 20. № 2. С. 6–15.
5. *Алякринский Б.С.* Закон циркадианности как проблема биоритмологии // 19-е совещание постоянно действующей рабочей группы социалистических стран по космической биологии и медицине программы “Интеркосмос”. Материалы симпозиума. Гавана, 1986. С. 3.
6. *Галичий В.А.* Биоритмологические аспекты оценки и прогнозирования состояния организма в практике космической медицины. Дисс. ... докт. мед. наук. Москва: 1996. 694 с.
7. *Галичий В.А.* Организм как функциональное единство колебательных процессов различной частоты // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2013. Т. 47. № 2. С. 51–60.
8. *Смирнов К.М.* Общие вопросы учения о биологических ритмах // Биоритмы и труд. Ленинград: Наука, 1980. С. 6–20.
9. *Степанова С.И.* О зоне блуждания акрофаз // Проблемы временной организации живых систем. Москва: Наука, 1979. С. 37–62.
10. *Степанова С.И.* Теоретические и прикладные аспекты космической биоритмологии. Дисс. ... докт. мед. наук. Москва, 1982. 597 с.
11. *Степанова С.И.* Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. Москва: Наука, 1986. 241 с.
12. *Степанова С.И., Галичий В.А.* Космическая биоритмология // Хронобиология и хрономедицина /

- ред. Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. Москва: Триада-Х, 2000. С. 266–298.
13. Степанова С.И., Нестеров В.Ф., Сараев И.Ф., Галичий В.А., Савченко Э.Г. Организация труда и отдыха членов экипажей МКС-1–МКС-20 // Международная космическая станция. Российский сегмент. Космическая биология и медицина. Т. 1. Москва, 2011. С. 172–195.
 14. Чижевский А.Л. Физические факторы исторического процесса. Калуга. 1-я Гостиполитография, 1924.
 15. Чижевский А.Л. Космический пульс жизни: Земля в объятиях Солнца. Гелиотараксия. Москва: Мысль, 1995. 786 с.
 16. Чижевский А.Л. На берегу Вселенной. Годы дружбы с Циолковским. Воспоминания. Москва: Мысль, 1995. 715 с.

Concept of Rhythm by Chizhevsky and Space Biorhythmology

V. A. Galichij*

State Scientific Center of Russian Federation Institute for Biomedical Problems RAS, Moscow, 123007 Russia

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

Abstract—Chizhevsky's ideas about periodicity as the main property of the organic and inorganic world, about the connection of rhythmic processes observed in living organisms with the rhythms of space are considered as the fundamental basis of space biorhythmology, which was formed in our country in the second half of the twentieth century. Space biorhythmology has become a specific scientific and practical direction of space biology and medicine, the purpose of which is to study the rhythmic features of living systems activity both in normal conditions and in space flights, and the use of the gained knowledge to keeping the health and performance of cosmonauts. In the field of space biorhythmology a number of theoretical positions have been formulated, the most important of which are definition of a biological rhythm as a form of movement of living matter, expressing the unity and confrontation of alternative, opponent parts in the immanent limits of any living system and providing its continuous self-reproduction; positions about the integrating role of the circadian rhythm in the body's rhythmic processes system; about desynchronosis (desynchronization disease) as a mandatory component of the general adaptation syndrome; about wave-form adaptation process, as a general biological law, according to which this process in any phase (Alarm, Resistance, Exhaustion) proceeds in an oscillatory mode. The most important practical achievement of space biorhythmology was the development of the principles of scientific human work-rest organization in space, which are now used at the International Space Station.

Keywords: periodicity, rhythm, space biorhythmology, adaptation, circadian system, desynchronosis, work-rest organization of cosmonauts