

ISSN 0301-1798

Том 55, Номер 1

Январь - Февраль - Март  
2024

УСПЕХИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК • Том 55 • № 1 • 2024



# УСПЕХИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК



# СОДЕРЖАНИЕ

---

---

Том 55, номер 1, 2024

---

---

XXIV съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова <i>М. А. Островский, П. М. Балабан, М. Л. Фирсов</i>	3
Физиология крови. Эритроцит. По мотивам Пленарной лекции на XXIV съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова... <i>Ф. И. Атауллаханов, Л. Колева, С. С. Шахиджанов</i>	8
Внеклеточный матрикс как фактор регуляции физиологического микроокружения <i>Е. Р. Андреева, Д. К. Матвеева, О. В. Жидкова, Л. Б. Буравкова</i>	16
Социальная изоляция: связь с заболеваниями сердечно-сосудистой системы <i>Г. И. Лобов</i>	31
Фактор дифференцировки роста GDF11 как потенциальная мишень для лечения заболеваний, ассоциированных со старением <i>Д. В. Куркин, Д. А. Бакулин, Е. И. Морковин, А. В. Стрыгин, В. И. Петров, А. И. Робертус, О. В. Иванова, Ю. А. Колосов</i>	47
Анализ связи различных патологий со степенью мультифрактальности электрической активности мозга <i>О. Е. Дик</i>	63
Вклад окситоцина и дофамина в формирование нейронных кластеров в неокортексе, отображающих разномодальные сенсорные стимулы <i>И. Г. Силькис</i>	74
Генетически детерминированная возбудимость нервной системы: влияние на функции мозга и поведение <i>Н. А. Дюжикова, Н. Г. Лопатина</i>	88

---

---

# Contents

---

---

**Vol. 55, No. 1, 2024**

---

---

XXIV Congress of the Physiological Society named after: I.P. Pavlova <i>M. A. Ostrovsky, P. M. Balaban, M. L. Firsov</i>	3
Blood Physiology. Erythrocyte. Based on the Plenary lecture at the XXIV Congress of the Physiological Society named after: I.P. Pavlova <i>F. I. Ataullakhanov, L. Koleva, S. S. Shakhidzhanov</i>	8
Extracellular Matrix as a Factor Regulating the Physiological Microenvironment of the Cell <i>E. R. Andreeva, D. K. Matveeva, O. V. Zhidkova, L. B. Buravkova</i>	16
Social Isolation: Relationship with Cardiovascular Diseases <i>G. I. Lobov</i>	31
Growth Differentiation Factor GDF11 as a Potential Target for The Treatment of Age-Related Diseases <i>D. V. Kurkin, D. A. Bakulin, E. I. Morkovin, A. V. Strygin, V. I. Petrov, A. I. Robertus, O. V. Ivanova, Yu. A. Kolosov</i>	47
Analysis of the Relationship of Various Pathologies with The Degree of Multifractality of Electrical Activity of the Brain <i>O. E. Dick</i>	63
Contribution of Oxytocin and Dopamine to The Formation of Neural Clusters in The Neocortex Representing Multimodal Sensory Stimuli <i>I. G. Silkis</i>	74
Genetically Determined Excitability of the Nervous System: Impact on Brain Function and Behavior <i>N. A. Dyuzhikova, N. G. Lopatina</i>	88

---

---

УДК 612

## XXIV СЪЕЗД ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА им. И.П. ПАВЛОВА С 11 по 15 сентября 2023 г. в Санкт-Петербурге состоялся XXIV съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова

Организаторы съезда – Физиологическое общество им. И.П. Павлова, Российская академия наук, Отделение физиологических наук РАН, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербургский научный центр РАН, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. Работа по подготовке и проведению съезда проводилась координационным, организационным, программным комитетами и рабочей группой оргкомитета съезда (табл. 1).

Открытие и основные рабочие дни съезда проходили в гостинице “Московские ворота”, в ее большом конгресс-холле “Московский” и в конференц-залах. Закрытие съезда состоялось в красивейшем конференц-зале исторического здания Петербургской академии наук на Университетской набережной (ныне Санкт-Петербургский научный центр РАН).

XXIV съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова открыл президент Физиологического общества им. И.П. Павлова академик РАН М.А. Островский (рис. 1). Участникам была зачитана поздравительная телеграмма от президента РАН академика Г.Я. Красникова и приветственное письмо от министра здравоохранения РФ М.А. Мурашко. С приветствиями выступили вице-губернатор Санкт-Петербурга О.Н. Эргашев,

академик-секретарь отделения физиологических наук РАН академик РАН В.А. Ткачук, президент Союза физиологов стран СНГ член-корреспондент РАН Р.И. Сепиашвили, от Уральского отделения РАН академик РАН В.А. Черешнев, ректор Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова академик РАН С.Ф. Багненко. Были зачитаны приветствия от Министерства науки и высшего образования РФ, от председателя Санкт-Петербургского отделения РАН, от Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, от Комитета по науке и высшей школе и Комитета по развитию туризма Правительства Санкт-Петербурга.

Во вступительном слове президент Физиологического общества им. И.П. Павлова академик РАН М.А. Островский кратко остановился на истории Общества, на наиболее важных событиях за последние годы, прокомментировал научную программу съезда и пожелал участникам успешной работы и радости профессионального общения.

Отличительной особенностью научной программы XXIV съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова были специально подготовленные пленарные лекции. Все лекторы откликнулись на просьбу организаторов подготовить эти лекции таким образом, чтобы они широко охватывали ту область физиологической науки, в которой активно работает сам лектор, и чтобы изложение было



Рис. 1. Открытие XXIV съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. Слева направо: член-корреспондент РАН Фирсов М.Л., вице-губернатор Санкт-Петербурга Эргашев О.Н., член-корреспондент РАН Сепиашвили Р.И., академик РАН Островский М.А., академик РАН Ткачук В.А., академик РАН Черешнев, академик РАН Наточин Ю.В., академик РАН Балабан П.М.

доступно широкому кругу слушателей. Названия пленарных лекций говорят сами за себя. Список 10 пленарных лекций, представленных по две в каждый день съезда, выглядел следующим образом. На открытии съезда лекции были прочитаны академиком РАН Ю.В. Наточиним “Неорганические ионы – стержень физиологических систем” и академиком РАН В.А. Ткачуком “Физиологическая регенерация органов и тканей”. В следующие дни в том же конгресс-холле “Московский” были прочитаны лекции академиком РАН П.М. Балабаном “Клеточные и молекулярные механизмы памяти” и академиком РАН М.В. Угрюмовым “Нейромедиаторы как “язык” межклеточного общения” (12 сентября), академиком РАН Ф.И. Атауллахановым “Физиология крови” и профессором И.Б. Безпрозванным “Внутриклеточная сигнализация в нейронах: норма и патология” (13 сентября), академиком РАН С.Б. Середениным “Физиологические основы поиска новых лекарств” и академиком РАН К.В. Анохиным “Когнитом: алгоритмическая теория высших функций мозга” (14 сентября). В последний день на закрытии съезда в зале исторического здания Петербургской академии наук (рис. 2) лекции были прочитаны академиком РАН М.А. Островским “Молекулярная физиология и патология зрения: родопсин” и членом-корреспондентом РАН Ю.П. Герасименко “Механизмы регуляции движения: фундаментальные аспекты и клинические приложения”.

В программе XXIV съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова было большое количество симпозиумов по самым разным, актуальным направлениям современной физиологии, в том числе клинической физиологии. Симпозиум под названием “Новое в клинической физиологии сердца: от миокарда и венозного кровообращения до регуляции ритма (автоматизма)” возглавили академик РАН Д.Г. Иоселиани и член-корреспондент РАН С.Т. Мацкеплишвили. Девять симпозиумов из 49 были посвящены памяти наших выдающихся физиологов. Среди них: симпозиумы, посвященные Н.П. Бехтеревой (“Нейрофизиологические аспекты психической деятельности”), организаторы – академики РАН К.В. Анохин, С.В. Медведев, профессор Т.В. Черниговская); А.И. Григорьеву (“Космическая физиология”, организаторы – член-корреспондент РАН Л.Б. Буравкова, профессор Е.С. Томиловская); И.Б. Козловской (“Гравитационная физиология”, организаторы – О.В. Кубряк и Ю.С. Левик); В.И. Говардовскому (“Физиология сенсорной периферии”, организаторы – член-корреспондент М.Л. Фирсов и академик М.А. Островский); Д.А. Фарбер (“Возрастная физиология человека”, организаторы – профессор Р.И. Мачинская, Е.И. Гальперина). Полный список симпозиумов представлен в табл. 2.



**Рис. 2.** Закрытие XXIV съезда физиологического общества им. И.П. Павлова. Слева направо: член-корреспондент РАН Фирсов М.Л., академик РАН Островский М.А., академик РАН Балабан П.М.

Всего на съезде было прочитано 480 устных докладов. Исключительно активно прошли 6 постерных секций, на которых было представлено 600 постерных сообщений, и 2 круглых стола, посвященных истории развития физиологической науки и преподаванию физиологии в вузах.

В целом подготовленная и реализованная научная программа XXIV съезда ярко свидетельствует об успешном развитии отечественной физиологии.

XXIV съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова был включен в список мероприятий, проходящих в рамках 300-летия РАН и Десятилетия науки и технологий.

На закрытии съезда по предложению академика РАН М.А. Островского был избран новый президент Физиологического общества. Им стал академик РАН П.М. Балабан.

В интервью, которое президент Физиологического общества им. И.П. Павлова академик РАН М.А. Островский дал в рамках съезда, отвечая на вопрос, зачем вообще нужны съезды, он сказал: “Съезды нужны для роскоши профессионального и человеческого общения, для удовлетворения жажды любознательности, для вдохновения научного творчества. В этом их главная цель и смысл!” Эти слова прозвучали как напутствие участникам будущих съездов.

*Президент Физиологического общества им. И.П. Павлова, председатель Координационного комитета, академик РАН М.А. Островский*

*Председатель Программного комитета, академик РАН П.М. Балабан*

*Председатель Организационного комитета, член-корреспондент РАН М.Л. Фирсов*

Таблица 1. Организаторы XXIV съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова

<p align="center"><b>Координационный комитет</b></p> <p align="center">Председатель: президент Физиологического общества им. И.П. Павлова, академик РАН Островский М.А. (ИБХФ РАН)</p> <p align="center">Заместители председателя: академик РАН Балабан П.М. (ИВНД и НФ РАН), член-корреспондент РАН Фирсов М.Л. (ИЭФБ РАН)</p> <p align="center">Ответственный секретарь: д.м.н. Фомина Е.В.</p> <p>Академик РАН Алиев М.Д. (НМИЦ радиологии), академик РАН Наточин Ю.В. (ИЭФБ РАН), академик РАН Орлов О.И. (ИМБП РАН), академик РАН Пальцев М.А. (РАН), академик РАН Пирадов М.А. (РАН), академик РАН Ткачук В.А. (МГУ), академик РАН Чехонин В.П. (РАН), академик РАН Филаретова Л.П. (ИФ РАН)</p>
<p align="center"><b>Организационный комитет</b></p> <p align="center">Председатель: член-корреспондент РАН Фирсов М.Л. (ИЭФБ РАН)</p> <p align="center">Заместители председателя: к.б.н. Ким К.Х. (ИЭФБ РАН), б.н. Марков А.Г. (СПбГУ), д.б.н. Рыбникова Е.А. (ИФ РАН), к.б.н. Гальперина Е.И. (ИЭФБ РАН), д.м.н. Дидур М.Д. (ИМЧ РАН), д.б.н. Дюжикова Н.А. (ИФ РАН), к.б.н. Джапаридзе Л.А. (СПбНЦ РАН), д.б.н. Лопатина Е.В. (ПСПбГМУ), д.б.н. Мошонкина Т.Р. (ИФ РАН), к.б.н. Сухов И.Б. (ИЭФБ РАН), к.б.н. Шеремета Н.Г. (ОФН РАН)</p>
<p align="center"><b>Программный комитет</b></p> <p align="center">Председатель: академик РАН Балабан П.М. (ИВНД и НФ РАН)</p> <p align="center">Заместитель председателя: д.б.н. Рыбникова Е.А. (ИФ РАН)</p> <p>академик РАН Ткачук В.А. (МГУ), академик РАН Наточин Ю.В. (ИЭФБ РАН), академик РАН Атауллаханов Ф.И. (ЦТП ФХФ РАН), член-корреспондент РАН Буравкова Л.Б. (ИМБП РАН), член-корреспондент РАН Дыгалов Н.Н. (ФИЦ ИЦИГ СО РАН), академик РАН Иоселиани Д.Г. (НПЦИК), член-корреспондент РАН Колесников С.С. (ИБК РАН), академик РАН Магазаник Л.Г. (ИЭФБ РАН), академик РАН Медведев С.В. (ИМБП РАН), академик РАН Орлов О.И. (ИМБП РАН), академик РАН Середенин С.Б. (НИИ Фармакологии), академик РАН Угрюмов М.В. (ИБР РАН), академик РАН Филаретова Л.П. (ИФ РАН)</p>
<p align="center"><b>Рабочая группа оргкомитета съезда (ИЭФБ РАН):</b></p> <p align="center">Руководитель рабочей группы: к.б.н. Ким К.Х.</p> <p align="center">Заместитель руководителя: к.б.н. Гальперина Е.И.</p> <p>Члены рабочей группы: Сухов И.Б., Жупиков М.В., Андогская Н.П., Белова М.Н., Криворука Л.В., Чижова И.Д., Кручинина О.В., Алексеева О.С., Бочина Ю.М., Шипилов В.Н., Чистякова О.В., Шемякина Н.В., Беляев И.В., Заварзин К.А., Хасанов Р.Г., Паскаренко Г.Ю., Зарипов К.А., Коршунова И.С., Панфилова Е.С., Николаева М.В., Багрова Т.В., Орлов М.Б., Жуков А.Ю.</p>

Таблица 2. Список симпозиумов XXIV съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова.

Симпозиум 1. Клеточные и молекулярные механизмы синаптической передачи. Председатели: Зайцев А.В. (ИЭФБ РАН), Власова О.Л. (СПбПУ)
Симпозиум 2. Новое в клинической физиологии сердца: от миокарда и венечного кровообращения до регуляции ритма (автоматизма). Председатели: Иоселиани Д.Г. (НПЦИК), Мацкеплишвили С.Т. (НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, МНОЦ МГУ)
Симпозиум 3. Новое в физиологии сна. Председатели: Ковальзон В.М. (ИПЭЭ РАН), Вербицкий Е.В. (ЮНЦ РАН)
Симпозиум 4. Регуляция висцеральных систем организма в норме и при патологии. Председатели: Любашина О.А. (ИФ РАН), Маслоков П.М. (ЯГМУ)
Симпозиум 5. Негативные последствия социальной изоляции: подходы к профилактике и лечению. Председатели: Филаретова Л.П. (ИФ РАН), Гушин В.И. (ИМБП РАН), Ярушкина Н.И. (ИФ РАН)
Симпозиум 6. Физиология межклеточного взаимодействия. Председатели: Андреева Е.Р. (ИМБП РАН), Шипунова И.Н. (НМИЦ гематологии МЗ РФ), Плотников Е.Ю. (МГУ)
Симпозиум 7. Физиология иммунной системы. Председатели: Сепиашвили Р.И. (Институт иммунофизиологии), Черешнев В.А. (ИИФ УрО РАН)
Симпозиум 8. Нейрофизиологические механизмы пластичности. Председатели: Малышев А.Ю. (ИВНДиНФ РАН), Тихонов Д.Б. (ИЭФБ РАН)
Симпозиум 9. Эволюционная электрофизиология сердца позвоночных животных. Председатели: Абрамочкин Д.В. (МГУ), Кузьмин В.С. (МГУ им. М.В. Ломоносова), Азаров Я.Э. (ФИЦ Коми НЦ УрО РАН)
Симпозиум 10. Проблемы боли: механизмы регуляции ноцицептивной системы. Председатели: Крылов Б.В. (ИФ РАН), Кульчицкий В.А. (ИФ НАН)
Симпозиум 11. Тканевые барьеры и механизмы регуляции клеточного метаболизма. Председатели: Марков А.Г. (СПбГУ), Лопатина Е.В. (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ), Дерюгина А.В. (ННГУ им. Н.И. Лобачевского)

Симпозиум 12. Физиологические и молекулярные механизмы стресса: точки роста и трансляционные аспекты. Председатели: Гуляева Н.В. (ИВНДиНФ РАН), Ордян Н.Э. (ИФ РАН)
Симпозиум 13. Механизмы модуляции двигательных и висцеральных функций при стимуляции спинного мозга. Председатели: Герасименко Ю.П. (ИФ РАН), Мошонкина Т.Р. (ИФ РАН)
Симпозиум 14. Физиология дыхания: перспективные направления исследований. Председатели: Александрова Н.П. (ИФ РАН), Баранов В.М. (ИМБП РАН)
Симпозиум 15. Физиологические механизмы поведенческих функций. Председатели: Поляков Ю.И. (ИФ РАН), Кропотов Ю.Д. (ИМЧ РАН)
Симпозиум 16. Физиология крови. Председатели: Пантелеев М.А. (ЦТП ФХФ РАН), Свешникова А.Н. (НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева)
Симпозиум 17. Молекулярная физиология поперечнополосатых мышц. Председатели: Шенкман Б.С. (ИМБП РАН), Вихлянцев И.М. (ИТЭБ РАН)
Симпозиум 18. Космическая физиология. Памяти А.И. Григорьева. Председатели: Буравкова Л.Б. (ИМБП РАН), Томиловская Е.С. (ИМБП РАН)
Симпозиум 19. Возрастная физиология человека. Председатели: Мачинская Р.И. (ИВФ РАО), Гальперина Е.И. (ИЭФБ РАН)
Симпозиум 20. Синтетические нейротехнологии. Председатели: Белоусов В.В. (ФЦМН ФМБА России)
Симпозиум 21. Клиническая физиология. Председатели: Лопатина Е.В. (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ), Тюренков И.Н. (ВГМУ), Соколова М.Г. (НМИЦ им. В.А. Алмазова МЗ РФ)
Симпозиум 22. Генетические и эпигенетические механизмы поведенческих функций. Председатели: Дюжикова Н.А. (ИФ РАН), Никитина Е.А. (РГПУ им. А.И. Герцена)
Симпозиум 23. Регуляция кровообращения: системные и молекулярные механизмы. Председатели: Галагудза М.М. (НМИЦ им. В.А. Алмазова), Тарасова О.С. (МГУ)
Симпозиум 24. Скелетная мышца: регенерация, патология и старение. Председатели: Ефименко А.Ю. (МГУ), Попов Д.В. (ИМБП РАН)
Симпозиум 25. Гравитационная физиология. Председатели: Кубряк О.В. (НИИ НФ им. П.К. Анохина; НИУ “МЭИ”), Левик Ю.С. (ИППИ РАН)
Симпозиум 26. Факторы раннего онтогенеза. Председатели: Тюлькова Е.И. (ИФ РАН), Гуляева Н.В. (ИВНДиНФ РАН), Раевский В.В. (ИВНДиНФ РАН)
Симпозиум 27. Нейроинтерфейсные технологии: фундаментальные основания и практические реализации в медицине. Председатели: Каплан А.Я. (МГУ), Лебедев М.А. (ИЭФБ РАН), Ким К.Х. (ИЭФБ РАН)
Симпозиум 28. Молекулярная и клеточная физиология в терапии и диагностике глиом Председатели: Пронин И.Н. (НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко), Павлова Г.В. (ИВНДиНФ РАН)
Симпозиум 29. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности. Памяти Н.П. Бехтеревой, 100 лет. Председатели: Анохин К.В. (МГУ), Медведев С.В. (ИМБП РАН), Черниговская Т.В. (СПбГУ)
Симпозиум 30. Регуляция функции сердца в норме и при патологии: от фундаментальных механизмов к клиническим приложениям. Председатели: Курьянова Е.В. (АГУ), Соловьева О.Э. (ИИФ УрО РАН)
Симпозиум 31. Актуальные проблемы гипоксии: физиологические и медицинские аспекты. Председатели: Рыбникова Е.А. (ИФ РАН), Ветош А.Н. (ИЭФБ РАН)
Симпозиум 32. Нервно-мышечная физиология: от эксперимента к клинике. Председатели: Кравцова В.В. (СПбГУ), Петров А.М. (КИББ КНЦ РАН), Соколова М.Г. (НМИЦ им. В.А. Алмазова)
Симпозиум 33. Физиология труда. Современное состояние и перспективы. Председатели: Бухтияров И.В. (НИИ МТ), Ушаков И.Б. (ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России)
Симпозиум 34. Центральные механизмы сенсорного восприятия. Председатели: Супин А.Я. (ИПЭЭ РАН), Андреева И.Г. (ИЭФБ РАН)
Симпозиум 35. Физиологические и медико-биологические проблемы адаптации человека в экстремальных природно-климатических регионах. Председатели: Максимов А.Л. (ИФ Коми НЦ УрО) Бойко Е.Р. (ИФ Коми НЦ УрО)
Симпозиум 36. Физиология эндокринной и нейроэндокринной систем в норме и при патологии. Председатели: Шпаков А.О. (ИЭФБ РАН), Гончарова Н.Д. (ФГБНУ “НИИ МП”), Комлева Ю.К. (ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ)
Симпозиум 37. Сравнительная электрокардиология: экспериментальные модели на животных. Председатели: Рощевский М.П. (Коми НЦ УрО РАН), Рощевская И.М. (Коми НЦ УрО РАН), Зефиоров Т.Л. (КФУ)
Симпозиум 38. Физиология почек и водно-солевого обмена: фундаментальные и клинические аспекты. Председатели: Дзугкоев С.Г. (ИБМИ ВНИЦ РАН), Кутина А.В. (ИЭФБ РАН)
Симпозиум 39. Когнитивные механизмы мозга и нейротехнологии для искусственного интеллекта. Председатели: Шелепин Ю.Е. (ИФ РАН), Куприянов М.С. (СПбГЭТУ “ЛЭТИ”)
Симпозиум 40. Физиология спорта. Председатели: Городничев Р.М. (ВЛГАФК), Сентябрев Н.Н. (ВГАФК)
Симпозиум 41. Физиология сенсорной периферии. Председатели: Фирсов М.Л. (ИЭФБ РАН), Островский М.А. (ИБХФ РАН)

Симпозиум 42. Круглый стол по истории физиологии Модератор: Паевский А.С. (Нейроновости)
Симпозиум 43. Круглый стол по преподаванию физиологии (для заведующих кафедрами физиологии профильных вузов). Модераторы: Марков А.Г. (СПбГУ), Лопатина Е.В. (ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ)
Сателлитный симпозиум 44. Физиология от молекулы до системы. Председатели: д.б.н. В.В. Кравцова, д.м.н. М.Г. Соколова, д.б.н. А.М. Петров, д.б.н. О.А. Любашина, д.м.н. В.И. Евлахов, к.б.н. Д.В. Козлова
Сателлитный симпозиум 45. Физиология эндокринной системы. Председатели: (Шпаков А.О, Деев И.Е., Гончарова Н.Д. (Шпаков А.О, Бажан Н.М., Комлева Ю.К.)
Сателлитный симпозиум 46. Фундаментальные аспекты онтогенеза. Председатели: Тюлькова Е.И. (ИФ РАН), Раевский В.В. (ИВНД иНФ)
Сателлитный симпозиум 47. Физиология дыхания: перспективные направления исследований 2. Председатели: Александрова Н.П. (ИФ РАН), Баранов В.М. (ИМБП РАН)
Сателлитный симпозиум 48. Когнитивные механизмы мозга и нейротехнологии для искусственного интеллекта – 2. Председатели: Шелепин Ю.Е. (ИФ РАН), Куприянов М.С. (СПбГЭТУ “ЛЭТИ”)
Сателлитный симпозиум 49. Механобиология и молекулярная патология мышц. Председатели: Шенкман Б.С. (ИМБП РАН), Вихлянцев И.М. (ИТЭБ РАН)

## ФИЗИОЛОГИЯ КРОВИ. ЭРИТРОЦИТ ПО МОТИВАМ ПЛЕНАРНОЙ ЛЕКЦИИ НА XXIV СЪЕЗДЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА ИМ. И.П. ПАВЛОВА...

© 2024 г. Ф. И. Атауллаханов<sup>a,b,c,\*</sup> Л. Колева,<sup>a,b</sup> С. С. Шахиджанов<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва, 109029 Россия

<sup>b</sup>Детский центр гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, 117997 Россия

<sup>c</sup>Московский физико-технический институт, Долгопрудный, 141710 Россия

\*e-mail: [ataullakhanov.fazly@gmail.com](mailto:ataullakhanov.fazly@gmail.com)

Поступила в редакцию 20.11.2023 г

После доработки 8.12.2023 г

Принята к публикации 19.12.2023 г

Эритроциты человека обладают сложной системой регуляции объема и деформируемости клетки. Это абсолютно необходимо для обеспечения хорошей реологии крови как в больших сосудах, так и в капиллярной сети. В обзоре рассматриваются особенности устройства эритроцита, обеспечивающие хорошие газотранспортные функции и отличную реологию крови при том, что эритроциты занимают 40% объема крови. Обеспечение этих свойств требует участия ряда метаболических систем, что дает возможность эритроциту эффективно работать в кровотоке на протяжении 100–120 дней без синтеза новых белков.

*Ключевые слова:* эритроцит, реология крови, деформируемость, метаболизм эритроцита

DOI: 10.31857/S0301179824010022

### ВВЕДЕНИЕ

Все живое на Земле нуждается в непрерывном обмене веществами с окружающей средой [28]. Главным физическим процессом, который лимитирует такой обмен, является диффузия [13, 20]. Опыт показывает, что только небольшие организмы, размером не более 1–2 мм, могут иметь достаточно эффективный метаболизм, обеспечиваемый диффузией. Всем организмам большего размера нужны системы принудительного обмена веществами с окружающей средой. Организмы размером больше 1 мм, как правило, используют специальные жидкости, обеспечивающие обмен веществ клеток организма с окружающей средой. В нашем организме такой жидкостью является кровь. Она циркулирует с такой скоростью, что успевает перекачать объем, равный всей нашей крови (5 л), за 1 мин. [30]. При этом общая длина кровеносных сосудов в организме человека — около 100 тыс. км! А площадь, по которой кровь контактирует с воздухом в легких, превышает 100 м<sup>2</sup> [27]. Это обеспечивает такой контакт крови с воздухом, что диффузия должна перенести кислород на расстояние всего около 10<sup>-6</sup> м! Аналогичным образом устроены поверхности контакта крови практически со всеми клетками нашего организма.

### ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ КРОВИ

Кровь обеспечивает множество физиологических функций организма, важнейшими из которых являются [24]:

- транспорт газов;
- транспорт питательных веществ;
- удаление отходов;
- перенос сигнальных и прочих молекул между органами;
- стабилизация температуры тела;
- поддержание осмотического и ионного баланса;
- кислотно-щелочной баланс.

Для реализации вышеперечисленных функций кровь должна быть хорошо текучей, т. е. жидкой. Необходимость крови циркулировать в жидком состоянии приводит к необходимости новых функций крови:

- защита кровеносной системы от повреждений;
- защита организма от вторжения чужеродных веществ и существ, особенно существ.

Состав крови — это в первую очередь плазма крови — жидкость, обеспечивающая текучесть крови и содержащая сотни веществ, необходимых для вы-

**Сокращения:** ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК — рибонуклеиновая кислота; NAD — никотинамидадениндинуклеотид

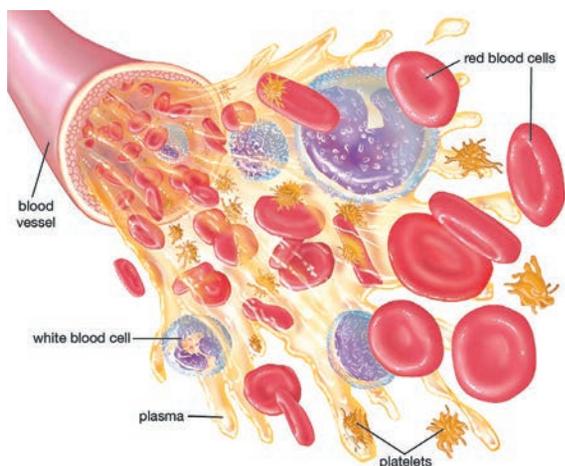


Рис. 1. Компоненты крови.

полнения самых разнообразных задач, а также несколько типов клеток (рис. 1) [24]:

- эритроциты – главные клетки, обеспечивающие разнообразный транспорт;
- тромбоциты – клетки, участвующие в быстрой остановке кровотечения при повреждении сосудов;
- разнообразные популяции клеток иммунной системы, обеспечивающие защиту организма от вторжения чужеродных организмов.

### ЭРИТРОЦИТ И ТРАНСПОРТ

Основными клетками, ответственными за транспорт многочисленных веществ в организме, являются эритроциты (рис. 2) [5, 7]. Это дисковидные клетки диаметром 7 мкм и толщиной 1–2 мкм, не имеющие ядра и всех остальных органелл, что является результатом их высокой специализации. Эти клетки занимают примерно 40% объема крови и со-



Рис. 2. Эритроциты.

ставляют основную массу всех клеток крови – примерно 98%. Одна из важнейших задач нашего организма – снабжение тканей кислородом, реализация которой является и основной функцией эритроцитов [23]. Для выполнения этой функции эритроцит содержит гигантскую концентрацию белка гемоглобина – 6 мМ, что составляет 98% от всех белков этой клетки (рис. 3).

*Транспорт кислорода* осуществляется пассивно. Организм тратит энергию только на работу сердца, а связывание и отдача кислорода происходят пассивно, в соответствии с кинетикой связывания кислорода с гемоглобином и с концентрацией кислорода [29]. Равновесие связывания кислорода устанавливается довольно быстро, так что и в легких, и во всех тканях, можно считать, концентрация связанного кислорода определяется концентрацией кислорода в окружающем пространстве [25]. На рис. 4 показана доля гемоглобина,

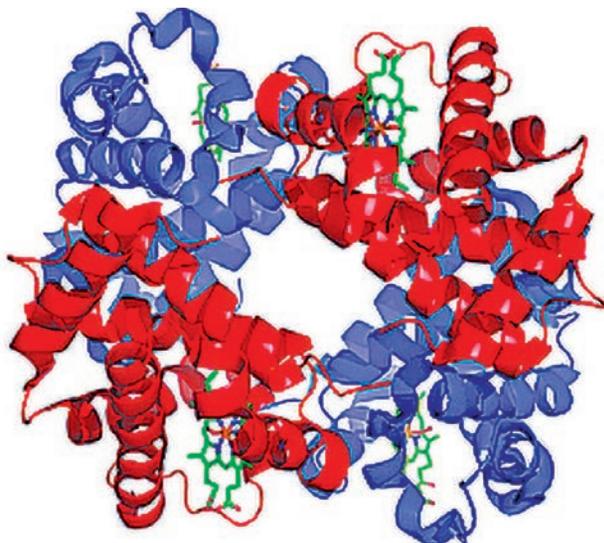


Рис. 3. Гемоглобин.

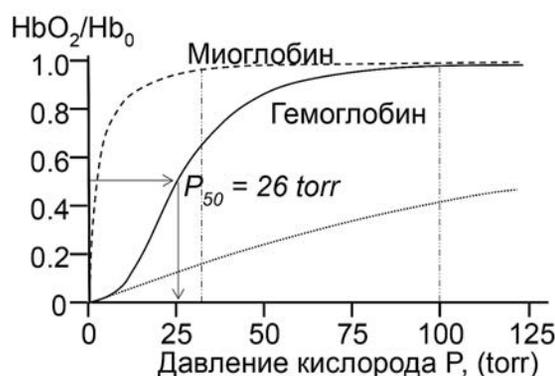


Рис. 4. Кривая связывания кислорода с гемоглобином. *Сплошная линия* – кривая связывания кислорода с гемоглобином. *Точечный пунктир* – гипотетическая кривая связывания кислорода с белком, имеющим сродство к кислороду такое, какое имеет гемоглобин при связывании первой молекулы кислорода. *Пунктир* – кривая связывания кислорода с миоглобином.

связанного с кислородом, как функция концентрации парциального давления кислорода в крови [22]. Парциальное давление кислорода в легких на уровне моря примерно равно 100 торр. При этом давлении практически весь гемоглобин связан с кислородом.

В тканях парциальное давление в несколько раз меньше и сильно зависит от потребления кислорода [25]. В покое организм это примерно 25–30 торр. Согласно кривой связывания кислорода, гемоглобин при этом отдает тканям меньше 50% связанного кислорода. Получается, что половина гемоглобина впустую путешествует по организму. Такие свойства гемоглобина нужны для того, чтобы при повышении нагрузки организм мог быстро получить дополнительное количество кислорода именно там, где в нем выросла потребность, и парциальное давление кислорода заметно снизилось. Чтобы увеличить эффективность этой отдачи, кривая связывания кислорода с гемоглобином имеет сигмоидный характер и отдача кислорода быстро возрастает при падении давления ниже 25 торр [9].

Сигмоидность кривой связывания кислорода с гемоглобином – важная физиологическая характеристика гемоглобина, обеспечивается на молекулярном уровне кооперативностью взаимодействия субъединиц гемоглобина [27]. Все 4 субъединицы гемоглобина в отсутствие кислорода плотно связаны друг с другом так, что связывание молекулы кислорода с каждой из субъединиц затруднено. Кинетика связывания первой молекулы кислорода показана на рис. 4 точечным пунктиром. Связывание первой же молекулы кислорода с любой субъединицей ослабляет взаимодействие субъединиц, что сильно увеличивает сродство оставшихся свободных субъединиц к кислороду. Если совсем разединить гемоглобин на субъединицы, они будут связывать кислород, при-

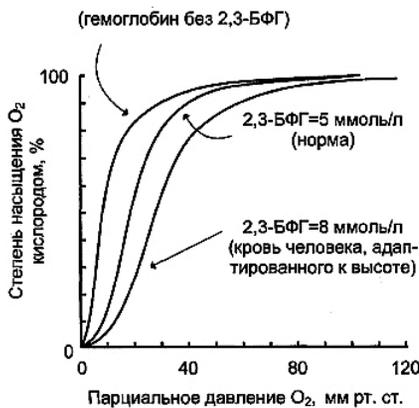


Рис. 5. Регуляция кооперативности гемоглобина. 2,3-бисфосфоглицерат (БФГ). Сплошные линии – кривые связывания кислорода с гемоглобином при разных концентрациях 2,3-бисфосфоглицерата.

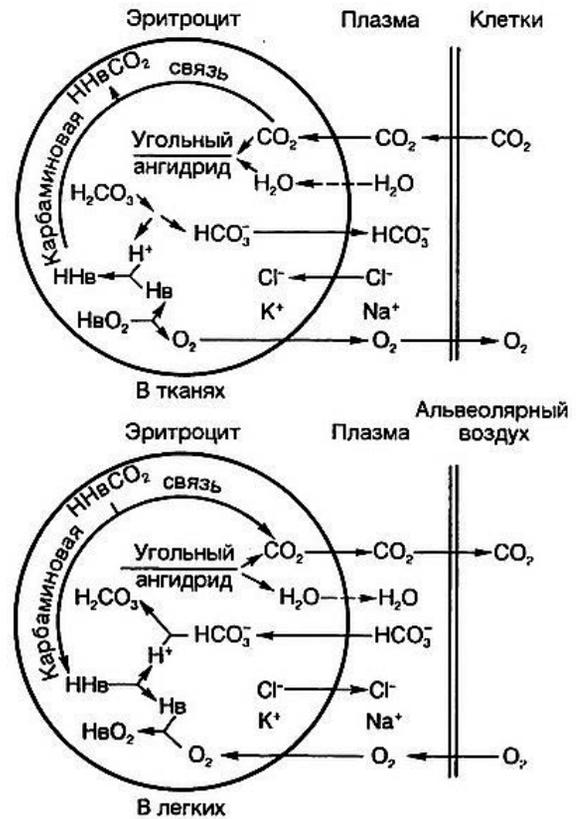


Рис. 6. Транспорт углекислого газа из тканей в легкие.

мерно как миоглобин [2] – односубъединичный белок, очень похожий на отдельные субъединицы гемоглобина (рис. 4, пунктир). В некоторых ситуациях, например в высокогорье, парциальное давление кислорода в воздухе сильно снижено и кривая связывания гемоглобина с кислородом перестает быть оптимальной. Организм может менять кооперативность, т. е. кривую связывания кислорода с гемоглобином в соответствии с условиями окружающей среды. Для управления кооперативностью в центре гемоглобина, где субъединицы взаимодействуют сильнее всего, находится аллостерический центр связывания молекулы 2,3-бисфосфоглицерата [19]. Изменением концентрации этого вещества организм может менять всю кривую, обеспечивая адаптацию к окружающей среде (рис. 5).

Транспорт углекислого газа ( $CO_2$ ) необходим в том же объеме, что и транспорт кислорода, поскольку практически весь кислород в организме превращается в ходе окислительных процессов в  $CO_2$  [11, 12]. Только этот транспорт идет навстречу кислороду – от тканей в легкие. В нашем организме нет специального переносчика  $CO_2$  в силу химических свойств этого газа. Углекислый газ легко химически связывается с водой, образуя угольную кислоту (рис. 6). Кислотность крови 7.3–7.5, поэтому угольная кислота практически полностью диссоциирует

на бикарбонат и протон [15]. Суммарная концентрация всех форм  $\text{CO}_2$  в сотни раз превышает концентрацию гемоглобина, поэтому небольшая разница в концентрации свободного  $\text{CO}_2$  между тканями и легкими в основном достаточна для обеспечения необходимого потока углекислого газа из тканей в выдыхаемый воздух. Скорость реакции  $\text{CO}_2$  с водой сама по себе не очень велика, поэтому в эритроцитах есть фермент – карбоангидраза, который резко увеличивает скорость этого процесса.  $\text{CO}_2$  в газообразной форме легко проходит через мембрану эритроцита, как и кислород, а для образующегося бикарбоната в эритроцитах есть специальный канал – белок полосы III, через него быстро происходит обмен бикарбоната между плазмой и эритроцитом [21]. Этот канал часто называют анионным, поскольку он хорошо пропускает и анионы хлора.

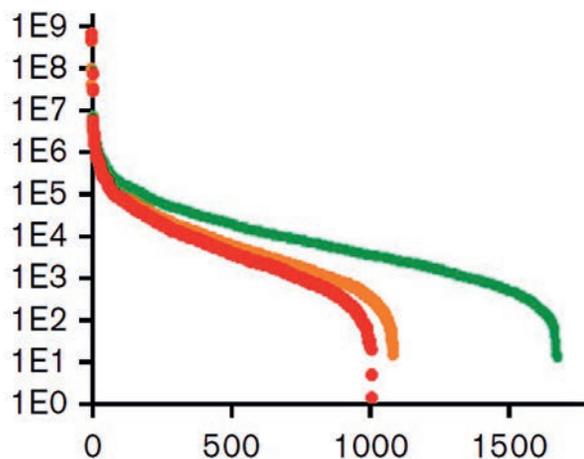
Более кислая среда в легких способствует переходу части бикарбоната в газообразную форму  $\text{CO}_2$ , что приводит к большей концентрации  $\text{CO}_2$  в выдыхаемом воздухе [22]. Этому закислению способствует эффект Вериго – Бора: связывание кислорода с гемоглобином так меняет конформацию субъединиц гемоглобина, что одна из карбоксильных аминокислот белка становится более экспонированной в плазму крови. Это увеличивает ее диссоциацию и приводит к росту концентрации протонов в легких. В тканях все меняется в обратную сторону. В эту регуляцию вовлечены N-остатки всех субъединиц гемоглобина, а также гистидин 122 в альфа цепи и гистидин 146 в бета цепи.

### ФИЗИОЛОГИЯ И МЕТАБОЛИЗМ ЭРИТРОЦИТА

Недавние исследования протеома эритроцита показали, что в максимально очищенной фракции зрелых эритроцитов обнаруживается 1000 разных белков – неожиданно много для клетки, в которой 98% всех белков составляет гемоглобин. На рис. 7 показано распределение этой тысячи белков по количеству молекул в одном эритроците [14]. Понятно, что больше всего молекул гемоглобина –  $10^9$ . Количество других белков на порядки меньше, и некоторые встречаются всего в десятке копий. Мы детально проанализировали, какие именно белки были обнаружены в этой работе [14]. Основные выводы, к которым мы пришли, пока малоутешительны.

Найдены:

- белки – представители разнообразных сигнальных путей, что, вероятно, является загрязнениями, поскольку мало что известно о том, что в эритроците какие-то процессы управлялись внешними сигналами;
- белки системы избирательного уничтожения белков – ферменты убиквитинирования и белки



**Рис.7.** Распределение белков эритроцитов по количеству копий в одном эритроците (красная кривая). Белки ранжированы по числу копий от первого – гемоглобина, число копий которого около  $10^9$  молекул, до белков, встречающихся в эритроците в виде нескольких копий. Зеленым показаны аналогичные результаты для ретикулоцитов, оранжевым – данные предыдущей работы на эту тему.

протеасомального комплекса, хотя самих протеасом в эритроцитах нет, как и никаких других оргanelл;

- всевозможные моторные белки – кинезины, миозины, динактин, тубулин. Непонятно, что они там делают, поскольку нет данных о существовании в эритроцитах микротрубочек и, естественно, транспорта, с ними связанного;
- фибриноген, коллаген, фактор VIII и т. д. белки плазменной системы свертывания крови – явное загрязнение плазмой;
- всевозможные белки ДНК-метаболизма, гистоны, белки РНК-метаболизма. В этих клетках нет ни ДНК, ни РНК – непонятно, что там могут делать белки этих метаболических систем;
- белки – регуляторы клеточного цикла, которые странно видеть в неделящейся безъядерной клетке;
- белки рибосом, митохондрий, шапероны, белки теплового шока и многое другое.

Очевидно, что:

1. Возможные “загрязнения”, вносящие ошибку в результаты, продолжают оставаться актуальными.
2. Может быть, эритроцит не идеален и содержит много остатков молекул своих предшественников, которые не нужны для его функционирования, но не мешают жить (trash).

**Таблица 1.** Список метаболических систем эритроцита

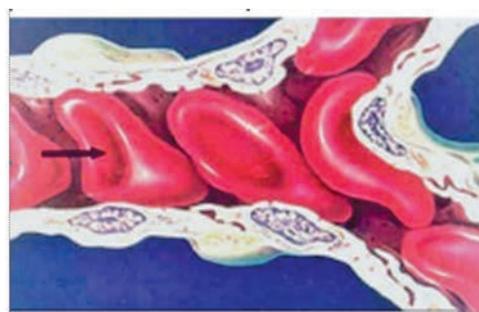
№	МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ СИСТЕМА	ЧИСЛО ФЕРМЕНТОВ
1	Обеспечение обмена веществами с плазмой	100
2	Внеклеточный транспорт	77
3	Метаболизм глицерофосфолипидов	67
4	Метаболизм инозитола фосфата	40
5	Метаболизм нуклеотидов	19
6	Синтез диацилглицерола	17
7	Гликолиз / глюконеогенезис	15
8	NAD-метаболизм	11
9	Пентозо-фосфатный путь	10
10	Аминокислотный метаболизм	9
11	Метаболизм витамина В6	8
12	Метаболизм фруктозы и маннозы	8
13	Взаимные превращения пентозы и глюкоуроната	7
14	Биосинтез хема	7
15	Метаболизм галактозы	6
16	“Спасение” метионина	5
17	Метаболизм глутатиона	5
18	Шунт карнитина	5
19	Цикл мочевины / метаболизм аминокислотных групп	4
20	Метаболизм тиамина	4
21	Метаболизм рибофлавина	4
22	Метаболизм пирувата	4
23	Катаболизм пурина	4
24	Активация жирных кислот	4
25	Метаболизм тирозина	3
26	Путь “спасения”	3
27	Метаболизм метионина	3
28	Деградация гема	3
29	Цикл лимонной кислоты	3
30	Биосинтез пиримидина	2
31	Метаболизм глутамата	2
32	Метаболизм аргинина и пролина	2
33	Метаболизм крахмала и сахарозы	1
34	Обезвреживание активных форм кислорода	1
35	Катаболизм пиримидина	1
36	Метаболизм фенилаланина	1
37	Окислительное фосфорилирование	1
38	Прочие	1
39	Эйкозаноидный метаболизм	1
40	Метаболизм аскорбата и алдарата	1

Мы рассортировали обнаруженные белки по метаболическим системам, к которым они принадлежат (табл. 1). В таблице мы расположили метаболические системы по числу белков каждой из систем, найденных в эритроцитах. Число белков уменьши-

лось вдвое, получилось, что они относятся к 40 метаболическим системам, которые, в принципе, могли бы работать в эритроците. Но обращает на себя внимание тот факт, что многие метаболические системы представлены 1–2 ферментами. Рассмотрение метаболических путей показало, что примерно в 20 из 40 метаболических путей не хватает некоторых ферментов, без которых метаболический путь работать не может. Стало быть, это тоже мусор, оставшийся после созревания ретикулоцита. Таким образом, число активно работающих ферментов в эритроците не превышает 100. И эта оценка примерно совпадает с оценками, сделанными еще 40 лет назад. Выходит, что эритроцит является метаболически активной клеткой, а не контейнером для гемоглобина.

*Метаболизм домашнего хозяйства эритроцита.* Какие же физиологические задачи решают эти активные метаболические системы? В первую очередь, это задачи поддержания жизнеспособности эритроцита и его способности активно циркулировать в кровотоке. Эритроциты в покое имеют четкую форму двояковогнутого диска (рис. 2) [26]. Эта форма не является результатом наличия у эритроцита жесткого цитоскелета [21]. Если эритроцит лишить энергии или просто перенести в гипоосмотическую среду, он превратится в сферу. Наблюдаемая нативная форма эритроцита есть результат активных метаболических процессов. Кроме того, эритроциты легко деформируются, попадая в узкие капилляры (рис. 8) [8]. Как показали теоретические расчеты, и хорошая деформируемость, и характерная форма этой клетки невозможны без активной регуляции объема клетки [1, 16].

*Регуляция объема эритроцита,* как и всех остальных клеток млекопитающих, осуществляется за счет регуляции ионного состава внутриклеточного содержимого. И главные силы, влияющие на объем эритроцита, связаны с осмосом [1, 3, 16, 18]. В клетке примерно 30 мМ белков и метаболитов, которые не должны выходить из нее. Если по всем веществам, проникающим через мембрану между внутри- и внеклеточной средой, не будет разницы, на мембрану клетки будут действовать осмотические силы, обусловленные этим 30 мМ непроникающих



**Рис. 8.** Деформация эритроцитов при прохождении через узкие капилляры.

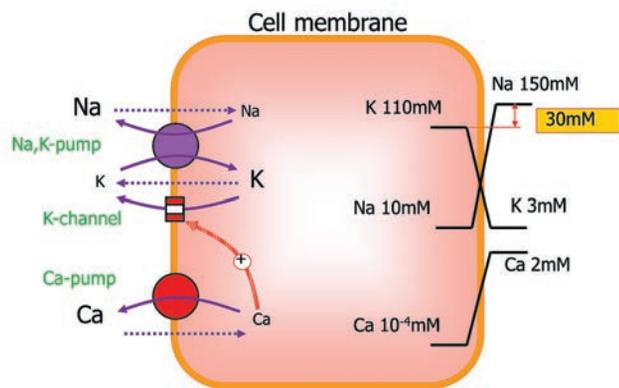


Рис. 9. Основные белки, обеспечивающие регуляцию объема эритроцита и градиенты ионов, создаваемые этими белками на мембране эритроцитов. В первую очередь это Na, K-насос, создающий два встречных градиента одновалентных катионов, и Ca<sup>2+</sup>-насос, снижающий концентрацию Ca<sup>2+</sup> в цитоплазме на 4 порядка, по сравнению с плазмой. Внутриклеточный Ca<sup>2+</sup> управляет проводимостью Ca-активируемых K<sup>+</sup>-каналов.

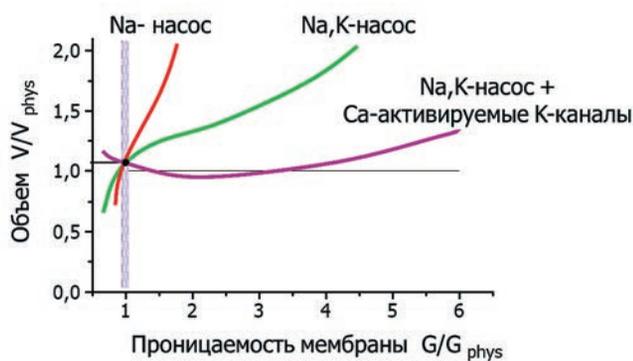


Рис. 10. Вклад в регуляцию объема эритроцитарных насосов и каналов.

через мембрану веществ. Силы, соответствующие такому осмотическому давлению, не может выдержать мембрана ни одной эукариотической клетки. Поэтому природа выровняла осмотическое давление по обе стороны мембраны, удалив из эритроцита часть одновалентных ионов, в первую очередь Na.

Na, K-насос осуществляет снижение концентрации Na<sup>+</sup>, он снижает концентрацию Na<sup>+</sup> не на 30 мМ, а существенно сильнее, в 15 раз, по сравнению с концентрацией Na<sup>+</sup> в плазме крови [4]. Поскольку такое уменьшение концентрации ионов в эритроците недопустимо, этот насос компенсирует уменьшение концентрации Na<sup>+</sup> созданием встречного градиента K<sup>+</sup>. Суммарное уменьшение концентрации одновалентных катионов как раз оказывается равно 30 мМ. Смысл такого затейливого устройства ионных потоков объясняется необходимостью не просто уменьшить объем клетки до необходимого. Эритроциту нужно постоянство объема,

т. е. поддержание маломеняющегося объема при достаточно сильных возмущениях состояния эритроцита. Главным возмущающим фактором оказывается неконтролируемое неселективное изменение проницаемости мембраны эритроцита в результате окисления липидов мембран. Эритроцит с Na, K-насосом может выдержать 4-кратное увеличение проницаемости мембраны клетки, тогда как насос, который просто выкачивал бы только Na<sup>+</sup>, не может противостоять даже 1.5-кратному увеличению (рис. 9) [3, 4]. Связано это с тем, что концентрация Na<sup>+</sup> в цитоплазме эритроцита для этого насоса является главным регулятором, а уменьшение внутриклеточной концентрации Na<sup>+</sup> в 15 раз делает эти изменения более сильными при том же изменении проницаемости.

*Ca<sup>2+</sup> регуляция Ca-активируемых K<sup>+</sup>-каналов.* Возникновение большой концентрации K<sup>+</sup> в эритроците привело к возникновению в ходе эволюции дополнительного сильного механизма стабилизации объема.

В этом механизме Ca<sup>2+</sup> играет роль детектора изменений проницаемости мембраны [31].

Его концентрация в цитоплазме на 4 порядка меньше, чем во внеклеточной жидкости, поэтому даже небольшое изменение проницаемости мембраны приводит к резкому увеличению концентрации Ca<sup>2+</sup> в эритроците [17]. В ответ на это открываются специальные каналы, которые избирательно пропускают только K<sup>+</sup>. Он выходит из клетки, и объем уменьшается. Чтобы обеспечить такую регуляцию, основанную на низкой концентрации Ca<sup>2+</sup>, в эритроцитах есть Ca<sup>2+</sup>-насос, который эффективно и быстро удаляет Ca<sup>2+</sup> из клетки. Результатом совместного действия этого насоса и K-каналов является значительное улучшение стабилизации объема эритроцита (рис. 10). Все рассмотренные механизмы позволяют эритроциту противостоять 6–7-кратным изменениям проницаемости мембран.

*Другие метаболические системы эритроцита.* Для обеспечения работы ионных насосов в эритроците есть большая сеть метаболических процессов, [1, 10] которая включает в себя систему производства аденозинтрифосфата (АТФ) – гликолиз, большой блок разнообразных метаболических процессов, защищающих клетку от многообразных повреждений, связанных с окислительными стрессом, системы регуляции энергетического заряда и редокс-потенциала, метаболизм липидов, обеспечивающий поддержание мембраны эритроцита в активном состоянии на протяжении всей жизни этой клетки, и ряд других систем, в совокупности включающих в себя более сотни ферментов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эритроциты человека обладают сложной системой регуляции объема и деформируемости клетки. Это абсолютно необходимо для обеспечения хорошей реологии крови как в больших сосудах, так и в капиллярной сети. Обеспечение этих свойств требует ряда метаболических систем, обеспечивающих ионный гомеостаз, энергетику, защиту от окислительного стресса, восстановление целостности мембраны клетки и ряда других систем. В целом, этот ансамбль белков обеспечивает эритроциту великолепное постоянство в сложных условиях циркуляции крови в кровеносной системе.

### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-15-00164).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атауллаханов Ф.И. Регуляция метаболизма в эритроцитах. Дис. ... докт. физ.-мат. наук. М.: НИИ по БИХС, 1982. 296 с.
2. Antonini E., Brunori M. Hemoglobin and myoglobin and their reactions with ligands // *Frontiers in Biology*. Amsterdam: North-Holland Pub. Co, 1971. V. 21. P. 436.
3. Ataulakhanov F.I., Korunova N.O., Spiridonov I.S. et al. How erythrocyte volume is regulated, or what mathematical models can and cannot do for biology // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. 2009. V. 3. № 2. P. 101.
4. Ataulakhanov F.I., Martinov M.V., Shi Q., Vitvitsky V.M. Significance of two transmembrane ion gradients for human erythrocyte volume stabilization // *PLoS ONE*. 2022. V. 17. P. e0272675. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272675>
5. Berg J.M., Tymoczko J.L., Gatto G.J. Jr., Stryer L. Hemoglobin: portrait of a protein in action // *Biochemistry*, 8th ed. New York: W.H. Freeman and Co, 2015. P. 191.
6. Bohr C., Hasselbalch K., Krogh A. Ueber einen in biologischer Beziehung wichtigen Einfluss, den die Kohlensäurespannung des Blutes auf dessen Sauerstoffbindung übt. *Skandinavisches // Arch. Physio*. 1904. V. 16. P. 402.
7. Cooling L. The RBC as a physiological object / Editor(s): McManus L.M., Mitchell R.N. *Pathobiol. Hum. Dis.* Academic Press: 2014. P. 3049.
8. Corrons J.L.V., Casafont L.B., Frasnado E.F. Concise review: how are red blood cells born, how do they live and die? // *Ann. Hematol. Oncol*. 2021. V. 8. P. 1.
9. Crichton R.R. Iron: essential for almost all life / Editor(s): Crichton R.R. *Biological Inorganic Chemistry (Second Edition)*, Elsevier, 2012. P. 247. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53782-9.00013-9>
10. D'Alessandro A., Anastasiadi A.T., Tzounakas V.L., et al. Red blood cell metabolism in vivo and in vitro // *Metabolites*. 2023. V. 27. P. 793. <https://doi.org/10.3390/metabo13070793>
11. Doyle J., Cooper J.S. *Physiology, carbon dioxide transport*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532988/>
12. Feher J. *Oxygen and carbon dioxide transport / Editor(s): Feher J. Quantitative Human Physiology*. New York: Academic Press, 2012. P. 586.
13. Gallet R, Violle C, Fromin N. et al. The evolution of bacterial cell size: the internal diffusion-constraint hypothesis // *ISME J*. 2017. V. 11. P. 1559. <https://doi.org/10.1038/ismej.2017.35>
14. Gautier E.F., Leduc M., Cochet S. et al. Absolute proteome quantification of highly purified populations of circulating reticulocytes and mature erythrocytes // *Blood Adv*. 2018. V. 23. P. 2646. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018023515>
15. Hopkins E., Sanvictores T., Sharma S. *Physiology, acid base balance*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507807/>
16. Jakobsson E. Interactions of cell volume, membrane potential, and membrane transport parameters // *Am. J. Physiol*. 1980. V. 238. P. 196.
17. Kaestner L., Bogdanova A., Egee S. Calcium channels and calcium-regulated channels in human red blood cells // *Adv Exp Med Biol*. 2020. V. 1131. P. 625. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-12457-1\\_25](https://doi.org/10.1007/978-3-030-12457-1_25)
18. Kalyagina N.V., Martinov M.V., Ataulakhanov F.I. mathematical analysis of human red blood cell volume regulation with regard to the elastic effect of the erythrocyte shell on metabolic processes // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*. 2013. V. 7. № 2. P. 122.
19. Kilmartin J.V. Interaction of haemoglobin with protons, CO<sub>2</sub> and 2,3-diphosphoglycerate // *Br. Med. Bull*. 1976. V. 32. P. 209.
20. Koch A.L. What size should a bacterium be? A question of scale // *Ann. Rev. Microbiol*. 1996. V. 50. P. 317. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.50.1.317>
21. Lux S.E. Anatomy of the red cell membrane skeleton: unanswered questions // *Blood*. 2016. V. 127. P. 187. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-512772>
22. Pittman R.N. *Oxygen Transport // Regulation of tissue oxygenation*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences, 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54103>
23. Rhodes C.E., Denault D., Varacallo M. *Physiology, oxygen transport*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538336/>
24. Schwartz R.S., Conley C.L. *Blood // Encyclopedia Britannica*. 2023. <https://www.britannica.com/science/blood-biochemistry>
25. Sharma S., Hashmi M.F. Partial pressure of oxy-

- gen. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493219/>
26. Svetina S. Red blood cell shape and deformability in the context of the functional evolution of its membrane structure // *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2012. V. 17. P. 171.
27. West J.B. *Respiratory Physiology* // Reference module in biomedical sciences. Elsevier, 2014. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.00214-2>
28. Wilson D.F., Matschinsky F.M. Metabolic homeostasis in life as we know it: its origin and thermodynamic basis // *Front. Physiol.* 2021. V. 12. P. 658997. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.658997>
29. Windsor W.T., Philo J.S., Potschka M., Schuster T.M. Kinetics of oxygen binding and subunit assembly for the hemoglobin alpha subunit // *Biophys. Chem.* 1992. V. 43. P. 61. [https://doi.org/10.1016/0301-4622\(92\)80042-4](https://doi.org/10.1016/0301-4622(92)80042-4)
30. Young D.B. *Control of cardiac output*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences, 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54473/>
31. Zhang Y., Xu Y., Zhang S. et al. The regulation roles of Ca<sup>2+</sup> in erythropoiesis: What have we learned? // *Exp. Hematol.* 2022. V. 106. P. 19.

## Blood Physiology. Erythrocyte Based on the Plenary lecture at the XXIV Congress of the Physiological Society named after. I. P. Pavlova...

F. I. Ataulakhanov<sup>1, 2, 3, \*</sup>, L. Koleva<sup>1, 2</sup>, S. S. Shakhidzhanov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>*Center for Theoretical Problems of Physical-Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 109029 Russia*

<sup>2</sup>*Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology Academy of Sciences, Moscow, 117997 Russia*

<sup>3</sup>*Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, 141710 Russia*

\*e-mail: [ataullakhanov.fazly@gmail.com](mailto:ataullakhanov.fazly@gmail.com)

**Abstract** – Human red blood cells have a complex system for regulating cell volume and deformability. This is absolutely necessary to ensure good blood rheology both in large vessels and in the capillary network. The review examines the features of the erythrocyte structure that provide good gas transport functions and excellent blood rheology, despite the fact that erythrocytes occupy 40% of the blood volume. Providing these properties requires the participation of a number of metabolic systems, which allows the red blood cell to work effectively in the bloodstream for 100–120 days without the synthesis of new proteins.

**Keywords:** red blood cell, rheology of blood, deformability, metabolism of red blood cell

УДК 57.04

## ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС КАК ФАКТОР РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ КЛЕТКИ

© 2024 г. Е. Р. Андреева<sup>а,\*</sup>, Д. К. Матвеева<sup>а,\*\*</sup>, О. В. Жидкова<sup>а,\*\*\*</sup>, Л. Б. Буравкова<sup>а,\*\*\*\*</sup>

<sup>а</sup>ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, 123007 Россия

\*e-mail: elena.rjnrepz@yandex.ru

\*\*e-mail: matveeva.dajana@yandex.ru

\*\*\*e-mail: olgavzhidkova@gmail.com

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

Поступила в редакцию 26.06.2023 г.

После доработки 20.07.2023 г.

Принята к публикации 01.08.2023 г.

Внеклеточный матрикс (ВКМ) представляет собой динамическую трехмерную сеть макромолекул, которая обеспечивает структурную поддержку клеток и тканей. За последние десятилетия накоплен значительный массив данных, показывающих, что ВКМ играет также ключевую регуляторную роль. Структурные компоненты ВКМ (белки, гликопротеины, протеогликаны, гликозаминогликаны), комплекс ремоделирующих молекул (ферменты и их ингибиторы), депонируемые / высвобождаемые биологически активные медиаторы образуют единую функциональную систему, которая обеспечивает физиологический гомеостаз в тканях. ВКМ может постоянно адаптироваться под действием механических, биохимических, физических сигналов, обеспечивая возможность конфигурирования различных тканей в соответствии с требованиями к их функциям. В обзоре кратко представлены современные данные о структурных компонентах ВКМ. Специальное внимание уделено аспектам, связанным с депонирующей функцией, а также биологически активным продуктам, образующимся в результате физиологического ремоделирования ВКМ. Обсуждена роль важнейшего физического фактора микроокружения – тканевого уровня кислорода в физиологию ВКМ клеток стромального дифферона.

**Ключевые слова:** внеклеточный матрикс, микроокружение, физиологическая гипоксия, ремоделирование ткани, биологически активные медиаторы, матрикины

**DOI:** 10.31857/S0301179824010033

### ВВЕДЕНИЕ

Физиологическая целостность тканей и органов обеспечивается взаимодействием компонентов, формирующих так называемые тканевые ниши. Понятие “тканевая ниша” изначально было предложено как совокупность клеточных / внеклеточных структур и биологически активных молекул для описания органотипического микроокружения костного мозга [120]. Однако в настоящее время термин “тканевая ниша” используется более широко для описания конкретных локусов, которые возникают благодаря взаимодействию между их конститутивными эле-

ментами. Эта гипотетическая ниша включает тканеспецифичные и поддерживающие стромальные клетки, а также внеклеточный матрикс (ВКМ). Взаимная регуляция клеточных и неклеточных компонентов осуществляется через клеточные рецепторы, специализированные клеточные контакты и растворимые медиаторы [19, 76, 84, 115, 144]. Биологически активные молекулы, продуцируемые клетками под действием различных сигнальных каскадов, хемотаксических градиентов, физических факторов, таких как напряжение сдвига, парциальное давление O<sub>2</sub>, температура, влияют не только на поведение самих

**Сокращения:** АТФ – аденозинтрифосфат; АФК – активные формы кислорода; ВКМ – внеклеточный матрикс; МСК – мезенхимальные стромальные клетки; BMP – костный морфогенетический белок; CCL – хемокин класса С-С; COMP – белок олигомерного матрикса хряща; CTGF – фактор роста соединительной ткани; DAMP – молекулярные паттерны, связанные с повреждением; EGF – эпидермальный фактор роста; FGF – фактор роста фибробластов; FGFR – рецептор фактора роста фибробластов; HGF – фактор роста гепатоцитов; HIF – фактор, индуцируемый гипоксией; IGF – инсулиноподобный фактор роста; IGF-ВР – белки, связывающие инсулиноподобный фактор; IL – интерлейкин; LRP1 – белок 1, родственник рецептору липопротеинов низкой плотности; LRP6 – белок 6, родственник рецептору липопротеинов низкой плотности; PDGF – фактор роста тромбоцитов; SLRP – лейцин-богатые протеогликаны; TGFβ – трансформирующий фактор роста бета; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; TNFα – фактор некроза опухоли α; TNFβ – фактор некроза опухоли β; WISP1 – Wnt-1-индуцированный секретизируемый белок 1.

клеток, но и на свойства секретируемых ими продуктов, в частности ВКМ.

ВКМ представляет собой сложную сеть структурных макромолекул, ассоциированных с биологически активными медиаторами. К настоящему времени идентифицировано более 300 основных структурных матриксных компонентов, которые классифицированы согласно их принадлежности к коллагенам, гликопротеинам, протеогликанам, гликозаминогликанам [84, 134]. Роль ВКМ выходит за рамки простого обеспечения физической стабильности. Компоненты ВКМ формируют каркас для ткани, создают прочность на растяжение, ограничивая чрезмерную деформацию, а также обеспечивают надлежащую гидратацию тканей [108]. Матрикс постоянно обновляется в процессе физиологического ремоделирования за счет скоординированного действия протеаз и их ингибиторов. В результате этого процесса депонируются / высвобождаются биологически активные медиаторы, такие как факторы роста, цитокины, а также сами молекулы протеаз. Кроме того, результатом активности внеклеточных ферментов является образование фрагментов макромолекул, обладающих отличительной от “родительских” биологической активностью. Комплекс биологически активных медиаторов и структурных белков ВКМ – это постоянно меняющаяся структура, которая поддерживает равновесие, управляя функциями клеток, такими как пролиферация, выживание, дифференцировка, миграция и секреторная активность [121]. Взаимодействие клеток и матрикса осуществляется по механизму обратной связи, обеспечивая поддержание физиологического гомеостаза в локальном микроокружении.

В настоящем обзоре рассмотрены различные аспекты участия ВКМ в “оркестрировании” клеточного микроокружения, включая его опорную, депонирующую и регуляторную функции.

### **СТРУКТУРНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА: ОПОРА И РЕГУЛЯЦИЯ**

Согласно классическим представлениям, структурные компоненты ВКМ можно разделить на аморфные (растворимые), которые представлены гликопротеинами, протеогликанами, гликозаминогликанами; а также опорные фибриллярные (нерастворимые), которые образуют волокна и состоят из коллагенов и гликопротеинов (эластина, ламинина) [134]. Количество и качественный состав ВКМ существенно варьирует в зависимости от типа ткани.

Коллагены являются основными белками соединительной ткани, составляя более 30% ВКМ. Фибриллы коллагена имеют характерную трехспиральную структуру, которая обеспечивает жесткость

внеклеточного каркаса в тканевых нишах. Семейство коллагенов состоит из 28 членов и в зависимости от их надмолекулярной структуры и функции классифицируется на несколько подсемейств [57, 73, 131]. По локализации их можно разделить на коллагены базальных мембран и интерстициальные. В базальных мембранах клеток присутствуют коллагены типов IV, VII, XV, XVII и XIX, образующие сеть, которая определяет границы внутри тканей, отделяя, например, эпителиальные или эндотелиальные слои от интерстициального матрикса. Интерстициальные фибриллярные коллагены I и III, которые составляют 80–90% от общего количества коллагена, а также коллагены II, VI, VIII обеспечивают механическую прочность тканей и обильно представлены в органах, устойчивых к растяжению (кости, сухожилия, хрящи). Коллаген IX в значительном количестве присутствует в соединительных тканях и часто распределяется совместно с коллагеном II. Коллагены XI, XXIV, XXVII, XII, XIV, XX и X находятся в основном в сухожилиях и хрящах. Для эпителиальных тканей характерны коллагены XIII и XVII. К тканеспецифичным относятся коллаген XXVIII, который входит в состав базальных мембран клеток глии в периферической нервной системе, а также коллаген XXII, имеющий очень специфическую локализацию в миофасциальных соединениях [57]. Помимо структурной функции коллагеновые каркасы опосредуют передачу сигналов между клетками, что влияет на миграцию, адгезию, ангиогенез, развитие и восстановление тканей [66].

В дополнение к белковым структурам коллагенов в формировании каркаса ВКМ принимают участие нерастворимые гликопротеины. Ламинины – это семейство больших мультидоменных, гетеротримерных гликопротеинов. Образую сеть с коллагеном IV, они играют важную роль в структурной организации базальных мембран [8]. Помимо этого, ламинины взаимодействуют с клеточной поверхностью через связывание с интегринами, дистрогликанами и сульфатированными гликолипидами, что вносит вклад в модуляцию адгезии, дифференцировки, миграции, обеспечение стабильности фенотипа и устойчивости к апоптозу [52].

Эластин – высокополимеризованный нерастворимый гликопротеин, который формируется во время эмбрионального развития и детства и сохраняется почти всю жизнь, постепенно разрушаясь во взрослом возрасте и при старении [42]. Период полураспада эластина оценивается примерно в 70 лет [40]. Это фибриллярный белок с высокоэластичными характеристиками, хорошо представлен в тканях, которым необходима способность восстанавливать свою форму после растяжения (кожа, легкие, связки, сосуды) [24, 77]. Эластин содержит

два типа аминокислотных последовательностей, одна из которых отвечает за сшивание, а другая – за гидрофобность. Обширные шивки в эластине как раз и обеспечивают высокую прочность и нерастворимость. Другие структурные белки, такие как фибриллины, фибулины и гликопротеины, ассоциированные с микрофибриллами, участвуют в формировании сложной структуры эластиновых волокон [77].

Аморфный компонент основного ВКМ, как уже упоминалось, состоит из гликопротеинов и протеогликанов. Гликопротеины – это белки с ковалентно присоединенными короткими разветвленными олигосахаридными цепями. Это самая многочисленная группа компонентов ВКМ, их определено около 200.

Наиболее известным среди этих молекул является фибронектин – широко распространенный мультидоменный гликопротеин, который присутствует в ВКМ большинства тканей. Фибронектин образует стабильные растворимые фибриллы вокруг клеток [109]. Его многодоменность позволяет одновременно связываться с рецепторами клеточной поверхности, коллагеном, протеогликанами и другими молекулами. Это обеспечивает связи между ВКМ и клетками через интегрины и другие рецепторы для регуляции клеточной адгезии, миграции и дифференцировки [41, 151]. Способность к образованию супрамолекулярных комплексов делает фибронектин важным регулятором организации и стабильности ВКМ, опосредует сборку фибрилл других белков, а также регулирует механические свойства, такие как натяжение, за счет конформационных изменений волокон [97].

Большинство гликопротеинов (тромбоспондины, тенасцины, остеоонектин, остеоопонтин, периостин, фибуллины, белок олигомерного матрикса хряща (СОМР), белки семейства ССN) во внеклеточном пространстве участвуют в организации фибрилл коллагена, эластина и фибронектина, а также взаимодействуют с протеогликанами и депонируют ионы кальция [99]. Белки гликопротеинов способны связываться с разнообразными клеточными рецепторами (интегрины, синдеканы, рецепторы гиалуроновой кислоты (CD44), скавенджер-рецепторы (CD36), белок 6, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP-6)), таким образом активируя соответствующие сигнальные пути. Белки матрикса, связывая растворимые факторы роста (например, VEGF, FGF-2, латентный TGF- $\beta$ ), обеспечивают их пространственное взаимодействие с соответствующими рецепторами, тем самым модулируя активность ферментов [43, 104, 119].

Остеопонтин, локализуясь на мембране, опосредует адгезию и миграцию клеток. Во внутри-

клеточном пространстве тромбоспондины-1 и -4, остеоонектин и СОМР регулируют уровень кальция в эндоплазматическом ретикулуме и выступают шаперонами для молекул ВКМ [36].

Тенасцины имеют три различных домена: подобный эпидермальному фактору роста (EGF), домен фибронектина III типа и фибриногеноподобную глобулу. Эти домены взаимодействуют с другими белками ВКМ, такими как коллагены, фибронектин, фибриллины, протеогликаны, факторы роста, хемокины и другие растворимые факторы. Кроме того, тенасцины модулируют клеточную адгезию через взаимодействие с интегринными. Они играют важную роль в эмбриональном развитии и патогенезе, а также, вероятно, в гомеостазе тканей [91]. Тенасцин-С связывается с фибронектином и может ингибировать миграцию клеток за счет связывания фибронектина и синдекана-4, а также передачу сигнала посредством интегринов [59]. Показано, что тенасцин-С участвует в морфогенезе тканей в ходе эмбриогенеза, его присутствие во взрослых тканях ограничено некоторыми нишами стволовых клеток, лимфоидными органами и сухожилиями [97]. При повреждении ткани в постэмбриональном периоде уровень тенасцина-С может увеличиваться. В этом случае он выступает в качестве эндогенной молекулы (молекулярного паттерна), ассоциированной с опасностью (DAMP), и рассматривается как маркер многих соединительнотканых патологий [136]. Тенасцин-W вовлечен в остеогенез и в избытке присутствует в специфических нишах стволовых клеток и в плотных соединительных тканях [118, 136], а тенасцин-R экспрессируется в центральной нервной системе и в основном связан с нейрогенезом [149].

Тромбоспондины ассоциированы с компонентами ВКМ, такими как гепарансульфат, и рецепторами на клеточной мембране. Тромбоспондин-1 связывает TGF- $\beta$  и вовлечен в процессы заживления ран [81]. Тромбоспондин-2 участвует в сборке коллагена и способен ингибировать ангиогенез [98].

СОМР или тромбоспондин-5 присутствует преимущественно в хряще и сухожилиях, способствует формированию коллагеновых фибрилл и модулирует адгезию хондроцитов к компонентам ВКМ через CD47 и интегрины [51, 114].

Протеогликаны – высокомолекулярные соединения, состоящие из ковалентно связанного белка (5–10%) и гликозаминогликанов (90–95%). Гликозаминогликаны представлены несulfатированными (гиалуроновая кислота) и sulfатированными молекулами (гепарин и хондроитин-, дерматан-, гепаран-, кератансульфаты) [69]. Благодаря гликозаминогликанам протеогликаны способны связывать многочисленные цитокины и факторы роста и удерживать их в ВКМ [70, 117]. У млекопитающих иден-

тифицировано около 36 протеогликанов, которые обнаруживаются как в интерстициальном ВКМ, так и в базальных мембранах. В зависимости от локализации и гомологии, протеогликаны делятся на четыре семейства: внутриклеточные, связанные с клеточной поверхностью, перичеллюлярные и внеклеточные [60]. К настоящему времени описан только один внутриклеточный протеогликан серглицин, участвующий в упаковке содержимого секреторных гранул. К внеклеточно секретируемым относятся гиалуроновая кислота, гиалектаны, лейцин-богатые протеогликаны (SLRPs).

Гиалуроновая кислота – это молекула с особыми свойствами, принципиально важная для физиологии клеточного микроокружения. Она синтезируется на клеточной мембране, не ассоциирована с белком, не сульфатирована, может нековалентно связываться с другими протеогликанами, локализуется в перичеллюлярном пространстве, связана с плазматической мембраной через гликопротеиновый рецептор или через свои синтазы. Гиалуроновая кислота играет ключевую роль в поддержании тканевого и репаративного гомеостаза, так как способствует удержанию воды, что обеспечивает пластичность и структурную целостность тканей [141]. SLRPs контролируют пространственные свойства тканей в процессе развития и гомеостаза, поскольку они связывают факторы роста, а также регулируют фибриллогенез коллагена [60]. Гиалектаны, помимо связывания с гиалуроновой кислотой, вовлечены в регуляцию многочисленных клеточных функций [21]. Перичеллюлярные протеогликаны, такие как перлекан и агрин, взаимодействуют с различными клеточными рецепторами и могут модулировать работу сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем [89]. Гиалуронан и версикан локализованы в интерстициальном ВКМ. Связываясь друг с другом, эти молекулы образуют длинные нити, которые играют важную роль в модуляции воспалительных реакций на инфекцию и повреждение тканей, а также в адгезии и миграции иммунных клеток [38, 146].

Краткий анализ современных представлений о структурных компонентах ВКМ показывает, что их механические свойства неотделимы от регуляторных эффектов. Физические свойства ВКМ, включая его жесткость, плотность, пористость, неразрывность и топографию (пространственное расположение и ориентацию), служат физическими сигналами для клеток [142]. Механические свойства внеклеточных структур в основном воспринимаются клеточными рецепторами-интегринами, которые связывают внеклеточный матрикс с актиновым цитоскелетом внутри клеток. В ответ на эти входящие сигналы клетки соответствующим образом модулируют исходящий сигнал, что приводит к модифика-

ции ВКМ. Так, увеличение жесткости структур ВКМ вызывает кластеризацию интегринов, усиление фокальной адгезии, активацию Rho и MAP киназ, что приводит к увеличению пролиферации и миграции клеток [142]. Кроме того, жесткость матрикса регулирует дифференцировку. Например, на мягких матрицах мезенхимальные стволовые клетки предпочитают нейрогенный путь, а на жестких – остеогенный [37]. Далее мы рассмотрим, как структуры матрикса участвуют в регуляции функциональной активности клеток не за счет основных структурных компонентов, а с помощью ассоциированных биологически активных медиаторов и продуктов деградации молекул ВКМ.

### ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС КАК ДЕПО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ МЕДИАТОРОВ

Выступая в качестве резервуара для факторов роста и других растворимых медиаторов, перичеллюлярный ВКМ локализует регуляторные молекулы около поверхности клеток, а интерстициальный – обеспечивает градиент, по которому координируется клеточная активность. Компоненты ВКМ могут депонировать медиаторы, делая их неактивными, тем самым ингибируя их взаимодействие с рецепторами на клеточной поверхности [83]. Депонированные факторы роста и цитокины могут быть освобождены или активированы в результате протеазной активности клеток в ответ на сигналы из микроокружения [32, 107]. После высвобождения эти молекулы влияют на функциональную активность клеток, включая накопление ВКМ, его структуру, а также взаимодействие с другими клеточными компонентами. Такая неструктурная функция ВКМ, контролирующая пространственно-временное представление биоактивных медиаторов клеткам, обуславливает механизмы участия матрикса в физиологическом и репаративном гомеостазе [44, 122] (табл. 1).

Основными факторами роста, депонируемыми в ВКМ, являются TGF- $\beta$  (связанный с коллагеном IV, фибронектином, витронектином, остеонектином, тромбоспондином, бетагликаном, бигликаном и декорином), активины, BMP, CTGF, FGF (взаимодействующие с фибриногеном, фибронектином, гепарансульфатами / гепарином, остеонектином), PDGF (ассоциированный с коллагенами I, II, III, IV, V, VI, фибронектином, витронектином, остеонектином, гиалуроновой кислотой), эпидермальный фактор роста (EGF), (IGF)-I и II, VEGF (взаимодействующие с фибронектином, гепарансульфатом / гепарином, ГК, остеонектином).

TGF- $\beta$  – один из основных медиаторов, участвующих в регуляции продукции и депонирования ВКМ, в частности коллагенов и ламининов [2, 9, 71]. Он представлен тремя изоформами и продуцируется в ассоциации со вторым белком – TGF- $\beta$ -связанным

протеином. Во внеклеточном пространстве этот комплекс в неактивной форме находится в связи с фибриллярными белками (фибронектинами, фибриллинами, фибулинами), создавая резервуар TGF- $\beta$ . Аморфные компоненты (гепарансульфат, протеогликаны) также могут связываться с изоформами TGF- $\beta$  и регулировать локальные градиенты и активность фактора роста [10, 82, 87, 98]. Активный фактор высвобождается в результате протеолитической деградации или механической деформации комплекса [98]. Кроме того, тромбоспондин-1 является эндогенным активатором TGF- $\beta$ 1 во время репарации и ремоделирования тканей, вызывая высвобождение активного TGF- $\beta$ 1 посредством непротеолитического механизма [98, 100, 123, 124]. Протеогликаны бигликан и декорин ингибируют активность членов семейства TGF- $\beta$  [34], связываясь с их рецепторами [62]. Среди других членов суперсемейства TGF- $\beta$  необходимо отметить BMP и активины, которые секвестрируются в ВКМ, в основном взаимодействуя с фибриллином и коллагеном IV [78].

CTGF является нижележащим медиатором каскада TGF- $\beta$ . Он экспрессируется совместно с TGF- $\beta$  и стимулирует пролиферацию клеток и синтез ВКМ. Сверхактивация пути TGF- $\beta$  индуцирует повышенную экспрессию CTGF, что приводит к аномальному локальному отложению компонентов ВКМ и фиброзу. Помимо TGF- $\beta$ , другие модуляторы экспрессии CTGF включают VEGF, TNF- $\alpha$  и активные формы кислорода (АФК) [47, 74].

FGF тесно связан с ВКМ, особенно с гепарансульфатами [103]. Воздействуя на его рецептор (FGFR), можно регулировать синтез специфиче-

ских компонентов ВКМ, таких как коллагены, ламинины и фибронектин [11, 65, 85, 125].

Активность и диффузия в ткани PDGF регулируются связыванием с компонентами ВКМ, такими как декорин, остеонектин, сульфатированные гликозаминогликаны, которые изолируют PDGF во внеклеточном пространстве в неактивной форме и ингибируют его действие [50, 55, 130]. Точно так же VEGF после выхода из клетки остается пространственно ограниченным за счет взаимодействия с гепарансульфатами [113, 148]. IGF-1,-2 регулируют отложение коллагена.

Установлено, что некоторые цитокины могут непосредственно связываться со специфическими компонентами ВКМ, в результате чего их эффекты локализуются в определенных областях и/или они могут храниться в матриксе для последующего высвобождения. ВКМ содержит большое количество цитокинов и хемокинов, секретируемых, например, иммунными клетками, проникающими в ткани при повреждении. Многие белки ВКМ имеют средство к этим молекулам, создавая хемоаттрактантный и иммуномодулирующий градиенты, дополнительно привлекая и активируя поступающие иммунные клетки. Показано, что гликопротеины, такие как витронектин и версикан, способны связывать интерлейкины (IL), гепарансульфат связывает IL-4 [80], интерферон (IFN) $\gamma$  [79] и IL-7 [5]. Точно так же IL-7 и IL-2 взаимодействуют с фибронектином [5], ламинином и коллагеном IV; TNF- $\alpha$  [139] – с фибронектином [3] и ламинином [54]. Наконец, тенасцин-С связывает CCL21, что играет роль в рекрутировании регуляторных Т-клеток [133].

**Таблица 1.** Структурные компоненты, участвующие в депонировании биоактивных молекул

Молекулы ВКМ	Биоактивные молекулы
Тромбоспондин-1	Факторы роста: TGF- $\beta$ 1
Агрин	Факторы роста: TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2
Гепаран сульфат	Факторы роста: TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, FGF Хемокины: CXCL8
Гепарин	Факторы роста: FGF, VEGF, PDGF, HGF Цитокины: IL-4, IFN $\gamma$ , RANTES, IL-7
Тенасцин-С	Факторы роста: семейство TGF- $\beta$ , семейство FGF, VEGF, PDGF, IGF-BPs Цитокины: CCL21
Фибронектин плазмы	Факторы роста: VEGF, BMP-1, HGF, FGF-2, PDGF, TGF- $\beta$ 1
Фибронектин тканевой	Цитокины: IL-7, IL-2, TNF- $\alpha$
Ламинин	Цитокины: IL-7, IL-2, TNF- $\alpha$
Фибриллин-1	Факторы роста: TGF- $\beta$ 1, BMPs
Бигликан	Факторы роста: TGF- $\beta$ 1, TNF- $\beta$ , BMP-2, BMP-4, BMP-6, WISP1
ЕСМ-1	Факторы роста: TGF- $\beta$ 1
Декорин	Факторы роста: TGF- $\beta$ 1, PDGF, CTGF, WISP1, LRP1

Примечание. Адаптировано из [44, 88].

### **БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЕГРАДАЦИИ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА**

В результате физиологического ремоделирования многочисленные структурные компоненты ВКМ подвергаются ограниченному протеолизу, что приводит к высвобождению фрагментов, проявляющих биологическую активность. Кроме того, неферментативные воздействия, такие как адсорбция, гетеротипическое связывание, механические воздействия, опосредуемые клетками, денатурация, самосборка, АФК, также могут высвобождать биоактивные матриксные участки в ВКМ [28, 68].

Фрагменты молекул, которые образуются в результате протеолитического расщепления ВКМ и имеют отличные от исходных молекул биологические функции, предложено называть матрикинами [145].

К настоящему времени описан целый ряд таких медиаторов – производных различных компонентов матрикса. Биоактивные матрикины получены из коллагенов разных типов: IV – аррестин, канстатин, тумстатин и метастатин, XVIII – эндостатин и неостатин, VIII – вастатин, XV – рестин [129]. В результате протеолиза фибронектина образуется анастеллин, перлекан - эндорепеллин, эластин - пептиды, полученные из эластина, или эластокины [70].

Биологическая активность матрикинов опосредована сетью взаимодействия, которую они образуют с интегринами и рецепторами факторов роста. Они регулируют многочисленные биологические процессы, такие как аутофагия, ангиогенез, адипогенез, фиброз, рост опухолей, метастазирование и заживление ран [7]. Показано, что ряд коллаген-производных матрикинов обладают антиангиогенными и/или противоопухолевыми свойствами [94, 111]. Фрагменты из матриклеточных гликопротеинов, таких как остеонектин и тромбоспондины, а также эластокины способны как усиливать ангиогенез, так и проявлять антиангиогенную активность с большей эффективностью, чем полноразмерные молекулы (в случае тромбоспондинов). Изменение состояния сосудов, предположительно, может быть обусловлено влиянием матрикинов на поведение эндотелиальных клеток за счет конкуренции с интактными компонентами ВКМ за взаимодействие с интегринами [7]. Эластокины показали эффективность в физиологическом поддержании артерий и предотвращении фотостарения кожи [77]. Канстатин имеет антилимфангиогенное действие и модулирует активность потенциал-зависимых кальциевых каналов в кардиомиоцитах [105], пептиды эндостатина обладают антифибротическим действием [110].

При физиологическом ремоделировании ВКМ локальная биоактивность матрикинов способствует поддержанию гомеостаза тканей. Однако в патологических ситуациях, когда баланс нарушает-

ся в пользу деградации ВКМ, повышение уровня матрикинов может внести значительный вклад в развитие патологий. Отмечена роль матрикинов в прогрессии фиброза, рака, сердечно-сосудистых, легочных заболеваний [62].

### **МОДУЛЯЦИЯ СВОЙСТВ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА ФАКТОРАМИ МИКРООКРУЖЕНИЯ:**

#### **“ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ” ГИПОКСИЯ**

Свойства ВКМ в локальных тканевых нишах зависят от факторов конкретного микроокружения. Это, в свою очередь, может вносить вклад в регуляцию поведения как матрикс-продуцирующих клеток, так и других клеточных популяций, населяющих эти ткани. К внеклеточным факторам, которые оказывают влияние на состояние ВКМ, надо отнести такие, как pH [149], температура, механические стимулы, регуляторные молекулы, клеточные метаболиты [44],  $pO_2$  [107]. Среди перечисленных уровень  $O_2$  является одним из наиболее важных, о чем свидетельствует все возрастающий интерес к изучению уровне  $O_2$  как фактора локального микроокружения.

Концентрация кислорода в тканях человека колеблется от 1 до 11% [20]. В некоторых тканях концентрация  $O_2$  является относительно высокой, как в почечной ткани (около 10%) [95]. Физиологические значения  $O_2$  могут быть намного ниже в некоторых тканевых нишах, например в костном мозге, где этот показатель составляет от 1.3 до 4.2% [132]. Для обозначения уровня  $O_2$  в тканях предложены термины “in situ нормоксия” [61], “физиоксия” [20] или “физиологическая” гипоксия [4]. Последнего определения мы придерживаемся в своих работах [17, 18].

Выяснение механизмов влияния уровня  $O_2$  на клеточную физиологию крайне важно как для фундаментальных, так и прикладных исследований. В экспериментах по изучению нормальной физиологии клеток необходимо учитывать вопросы оксигенации при создании микроокружения in vitro. Это влияет на молекулярный, метаболический и секреторный профиль клеток. В нашей лаборатории подробно исследованы особенности функциональной активности малокоммитированных предшественников стромального дифферона – мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (МСК) при “физиологической” гипоксии [17, 18]. Мы показали, что в таких условиях МСК существенным образом модифицируют функциональную активность, демонстрируя более высокий пролиферативный потенциал, сниженный уровень ответа на дифференцировочные стимулы, увеличение ангиогенной активности, что связано, по-видимому, с увеличением вклада гликолитической составляющей в продукцию АТФ [17].

ВКМ является динамичной структурой, ремоделирование которой также связано с уровнем  $O_2$  в клеточном микроокружении. Учитывая, что именно клетки стромального дифферона являются основными продуцентами ВКМ в организме, логично проанализировать данные относительно особенностей ВКМ таких клеток при тканевых уровнях  $O_2$  [1].

Адаптация клеток к снижению уровня  $O_2$  в микроокружении происходит через гипоксия-зависимый сигнальный путь при активации транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией (HIF) [126]. В том числе регулируются процессы гликолиза, ангиогенеза, клеточного цикла, апоптоза, развития и дифференцировки [53]. Рассмотрение роли гипоксии в ремоделировании ВКМ в основном опирается на исследования острого гипоксического / ишемического влияния на клетки [14, 48]. Известно, что при снижении уровня  $O_2$  регуляция продукции матрикса также опосредуется HIF-1 $\alpha$ , транскрипционными мишенями которого являются как структурные, так и регуляторные молекулы ВКМ [107]. Показано, что после коротких гипоксических воздействий происходит HIF-зависимое увеличение экспрессии генов коллагенов [13, 30, 116], фибронектина [58, 92], фибулинов и агреккана [92], а также синтеза компонентов ВКМ [67, 75]. При этом протеомный анализ МСК после гипоксического стресса выявил снижение количества коллагенов COL1a2, COL1a1 и COL3a1 и белков, связанных с организацией и деградацией ВКМ, (TIMP2, FBLN2, FBN1, COL14a2, LAMA5, ECM1 и SPARC), а также изменения в сигнальных путях, регулирующих метаболизм гликозаминогликанов и фибриллярных белков [15]. Основные эффекты были связаны с белками, обеспечивающими прочность и механическую стабильность коллагеновых фибрилл [112].

После гипоксического воздействия HIF-регулируемая экспрессия пролилгидроксилазы и лизилгидроксилазы, а также постраницсионная модификация коллагенов, которая обеспечивает выровненность фибрилл и увеличение жесткости ВКМ, показана в стромальных клетках из опухолей [6, 35, 46, 64]. Эти эффекты могли быть обусловлены увеличением продукции лизилоксидаз и лизилоксидаз-подобных ферментов, ответственных за образование поперечных сшивок между коллагеновыми волокнами, что может способствовать миграции [12, 26, 46]. Кроме того, продемонстрировано увеличение транскрипции матриксных металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9, деградирующих молекулы ВКМ [23, 96], а также активатора плазминогена урокиназного типа и рецептора к нему, изменяющих взаимодействие ВКМ-интегрины [16]. Гипоксия также модулирует адгезию клеток к ВКМ посредством изменения экспрессии субъединиц интегринов. Через

HIF-зависимый путь увеличивалась транскрипция интегринов или их субъединиц:  $\beta 1$  – в фиброблестах,  $\alpha v\beta 3$  – в МСК плаценты [25].

Интерес к гипоксическим эффектам на физиологию ВКМ клеток стромального дифферона, в частности МСК, постоянно растет в связи с востребованностью этих клеток в регенеративной медицине и тканевой инженерии. Однако данных о физиологическом гомеостазе матрикса стромальных предшественников при длительных гипоксических воздействиях крайне мало. После остеоиндукции при уровне  $O_2$  1–10% в МСК выявлено снижение экспрессии генов, кодирующих белки остематрикса – *SPP1* (остеопонтин) и *BGLAP* (остеокальцин) [143, 149] *IBSP* (костный сиалобелок, связывающий интегрину) [33, 39], *COL1A1* [149], а также основного остеогенного транскрипционного фактора *RUNX2* [149]. В гипоксических условиях МСК более активно отвечали на хондрогенные стимулы, что проявилось в увеличении транскрипции “хондро”-генов: *SOX6*, *SOX5*, *SOX9* [71, 90] *COL2A1*, *AGC1* [90], а также продукции компонентов матрикса, характерных для ткани хряща: несulfатированных гликозаминогликанов, хондроитин-4-сульфата, агреккана [101], коллагена II, IX, XI типов [71].

Таким образом, продукция и деградация ВКМ клетками стромального дифферона, в частности МСК, напрямую зависит от уровня  $O_2$ . Особенности формируемого при этом стромального пространства могут определять функциональную активность клеток *in vivo*. Исследование гипоксия-зависимых эффектов на ВКМ клеток стромального дифферона различной коммитированности имеет большое значение, поскольку от этого может зависеть как их вовлечение в физиологические и репаративные процессы *in vivo*, так и применение в протоколах регенеративной медицины и тканевой инженерии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

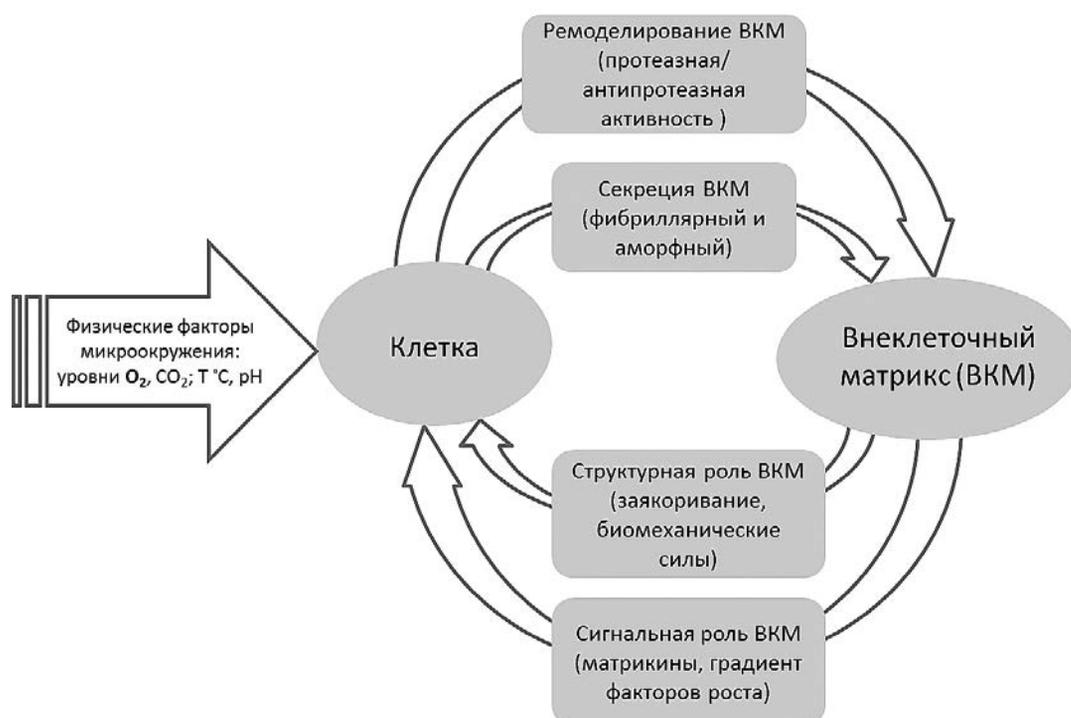
Организация внеклеточного матрикса многоклеточных весьма консервативна. Вне зависимости от ткани в нем всегда присутствуют основные структурные компоненты: белки, гликопротеины, протеогликаны, гликозаминогликаны. С другой стороны, ВКМ демонстрирует удивительное разнообразие качественной и количественной представленности этих компонентов, обеспечивая тканеспецифичность. Наиболее ярким примером могут служить рыхлая и плотная соединительные ткани, представленные дермой кожи и костным матриксом, соответственно. В связи с этим исследование фундаментальных механизмов участия ВКМ в регуляции физиологического микроокружения является одним из наиболее востребованных направлений в современной клеточной физиологии.

К настоящему времени убедительно показано, что взаимодействие компонентов ВКМ создает структурный каркас тканей через сеть взаимодействий, приводящих к образованию макромолекулярных комплексов, таких как коллагеновые фибриллы и эластические волокна. Эти структуры не только обеспечивают механическую опору, но и вовлекаются во взаимодействие с клетками, регулируя их рост и поведение. Эти контакты реализуются по принципу обратной связи (рис. 1) [27, 45]. Клетки производят, секретируют, запасают и ремоделируют ВКМ, адаптируя состав и топографию к конкретным условиям микроокружения. ВКМ, в свою очередь, передает сигналы клеткам [44]. Такой механизм обратной связи необходим для быстрой реакции клеток на изменения окружающей среды. Эффекты ВКМ могут быть по-разному реализованы. ВКМ способен напрямую связывать различные типы рецепторов клеточной поверхности, тем самым опосредуя закрепление клеток и регулируя пути, участвующие во внутриклеточной передаче сигналов и механотрансдукции. Кроме того, ВКМ может действовать за счет неканонического представления факторов роста и других биологически активных медиаторов, а также высвобождать в ре-

зультате ограниченного протеолиза функциональные фрагменты – матрикины.

Двунаправленное взаимодействие клеток и матрикса создает специфические тканевые ниши, представляющие структурно-функциональные единицы тканей. Исследование роли неклеточных факторов микроокружения, таких как уровень  $O_2$ , АФК, воспалительных цитокинов и др., может внести существенный вклад в углубление представлений о взаимодействии всех компонентов ниши в обеспечении и поддержании физиологического гомеостаза.

Понимание физиологии ВКМ необходимо для самых разных областей биологии: от эмбрионального развития до физиологического, репаративного, патологического ремоделирования тканей взрослого организма. В связи с этим весьма востребованными представляются современные направления исследований, связанные с получением ВКМ от различных типов клеток при моделировании факторов локального микроокружения. Эти структуры могут быть использованы не только для оценки влияния среды на состав и функциональную активность ВКМ, но и для разработки протоколов направленной модификации свойств клеток при использовании в каче-



**Рис. 1.** Двунаправленная взаиморегуляция в системе клетка – внеклеточный матрикс. Клетки постоянно продуцируют ВКМ, а также молекулы, участвующие в его ремоделировании (протеазы и их ингибиторы). ВКМ обеспечивает физический каркас и депонирование биологически активных медиаторов, экскретируемых клетками. Ремоделирование ВКМ приводит к образованию продуктов, которые могут влиять как на исходные продуцирующие клетки, так и на другие клеточные компоненты микроокружения. Гомеостаз такой структурно-функциональной единицы поддерживается по принципу обратной связи между клеточными и неклеточными элементами и регулируется внутренними (клетка-матрикс) и внешними взаимодействиями (физические факторы микроокружения).

стве подложек. Кроме того, высокая биологическая активность открывает хорошие перспективы для поиска подходов к использованию ВКМ в качестве мишени терапевтического воздействия. Проведение подобного рода исследований позволит не только расширить фундаментальные представления о физиологии локальных тканевых ниш, но повысит терапевтический потенциал новых стратегий, основанных на использовании внеклеточного матрикса.

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-15-00062

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Матвеева Д.К., Андреева Е.П. Регуляторная активность децеллюляризованного матрикса мультипотентных мезенхимных стромальных клеток // Цитология. 2020. Т. 62. № 10. С. 699–715. <https://doi.org/10.31857/S004137712010003X>
2. Akalu A., Brooks P.C. Matrix, extracellular and interstitial // Encyclopedia of molecular cell biology and molecular medicine / ed. Meyers R.A. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006. P. mcb.200400091. <https://doi.org/10.1002/3527600906.mcb.200400091>
3. Alon R., Cahalon L., Hershkoviz, et al. TNF-alpha binds to the N-terminal domain of fibronectin and augments the beta 1-integrin-mediated adhesion of CD4+ T lymphocytes to the glycoprotein // J. Immunol. 1994. V. 152. № 3. P. 1304–1313.
4. Antebi B., Rodriguez L.A. 2nd, Walker K.P. 3rd, et al. Short-term physiological hypoxia potentiates the therapeutic function of mesenchymal stem cells // Stem. Cell. Res. Ther. 2018. V. 9(1). P. 265. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1007-x>
5. Ariel A., Hershkoviz R., Cahalon L. et al. Induction of T cell adhesion to extracellular matrix or endothelial cell ligands by soluble or matrix-bound interleukin-7 // Eur. J. Immunol. 1997. V. 27. № 10. P. 2562–2570. <https://doi.org/10.1002/eji.1830271015>
6. Aro E., Khatri R., Gerard-O'Riley R. et al. Hypoxia-inducible Factor-1 (HIF-1) but Not HIF-2 Is Essential for Hypoxic Induction of Collagen Prolyl 4-Hydroxylases in Primary Newborn Mouse Epiphyseal Growth Plate Chondrocytes // J. Biol. Chem. 2012. V. 287. № 44. P. 37134–37144. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.352872>
7. Arroyo A.G., Iruela-Arispe M.L. Extracellular matrix, inflammation, and the angiogenic response // CVR. 2010. V. 86. № 2. P. 226–235. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq049>
8. Aumailley M., Smyth N. The role of laminins in basement membrane function // J. Anatomy. 1998. V. 193. № 1. P. 1–21. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.1998.19310001.x>
9. Bai T., Chen C.-C., Lau L.F. Matricellular protein CCN1 activates a proinflammatory genetic program in murine macrophages // J. Immunol. 2010. V. 184. № 6. P. 3223–3232. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902792>
10. Bányai L., Sonderegger P., Patthy L. Agrin Binds BMP2, BMP4 and TGFβ1 // PLoS ONE / ed. Kobe B. 2010. V. 5. № 5. P. e10758. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010758>
11. Baril P., Gangeswaran R., Mahon P.C., et al. Periostin promotes invasiveness and resistance of pancreatic cancer cells to hypoxia-induced cell death: role of the β4 integrin and the PI3k pathway // Oncogene. 2007. V. 26. № 14. P. 2082–2094. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210009>
12. Barker H.E., Cox T.R., Erler J.T. The rationale for targeting the LOX family in cancer // Nat. Rev. Cancer. 2012. V. 12. № 8. P. 540–552. <https://doi.org/10.1038/nrc3319>
13. Berg J.T., Breen E.C., Fu Z. et al. Alveolar hypoxia increases gene expression of extracellular matrix proteins and Platelet-derived Growth Factor-B in lung parenchyma // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1998. V. 158. № 6. P. 1920–1928. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.6.9804076>
14. Beyer C., Schett G., Gay S., et al. Hypoxia. Hypoxia in the pathogenesis of systemic sclerosis // Arthritis Res. Ther. 2009. V. 11. № 2. P. 220. <https://doi.org/10.1186/ar2598>
16. Braga C.L., Da Silva L.R., Santos R.T. et al. Proteomics profile of mesenchymal stromal cells and extracellular vesicles in normoxic and hypoxic conditions // Cytotherapy. 2022. V. 24. № 12. P. 1211–1224. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2022.08.009>
17. Büchler P., Reber H.A., Tomlinson J.S., et al. Transcriptional regulation of urokinase-type plasminogen activator receptor by hypoxia-inducible factor 1 is crucial for invasion of pancreatic and liver cancer // Neoplasia. 2009. V. 11. № 2. P. 196–IN12. <https://doi.org/10.1593/neo.08734>
18. Buravkova L.B., Andreeva E.R., Gogvadze V. et al. Mesenchymal stem cells and hypoxia: Where are we? // Mitochondrion. 2014. V. 19. P. 105–112. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2014.07.005>
19. Buravkova L.B., Rylova Y.V., Andreeva E.R. et al. Low ATP level is sufficient to maintain the uncommitted state of multipotent mesenchymal stem cells // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – General Subjects. 2013. V. 1830. № 10. P. 4418–4425. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.05.029>
20. Campbell I.D., Humphries M.J. Integrin structure, activation, and interactions // Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol. 2011. V. 3. № 3. P. a004994–a004994. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004994>
21. Carreau A., Hafny-Rahbi B.E., Matejuk A., et al. Why is the partial oxygen pressure of human tissues a crucial parameter? Small molecules and hypoxia //

- J. Cell. Mol. Med. 2011. V. 15. № 6. P. 1239–1253. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01258.x>
22. Chan C.K., Rolle M.W., Potter-Perigo S. et al. Differentiation of cardiomyocytes from human embryonic stem cells is accompanied by changes in the extracellular matrix production of versican and hyaluronan // J. Cell. Biochem. 2010. V. 111. № 3. P. 585–596. <https://doi.org/10.1002/jcb.22744>
  23. Chen X.D., Fisher L.W., Robey P.G. et al. The small leucine-rich proteoglycan biglycan modulates BMP-4-induced osteoblast differentiation // FASEB j. 2004. V. 18. № 9. P. 948–958. <https://doi.org/10.1096/fj.03-0899com>
  24. Choi J.Y., Jang Y.S., Min S.Y. et al. Overexpression of MMP-9 and HIF-1 $\alpha$  in breast cancer cells under hypoxic conditions // J. Breast Cancer. 2011. V. 14. № 2. P. 88. <https://doi.org/10.4048/jbc.2011.14.2.88>
  25. Chung M.I., Miao M., Stahl R.J. et al. Sequences and domain structures of mammalian, avian, amphibian and teleost tropoelastins: Clues to the evolutionary history of elastins // Matrix. Biol. 2006. V. 25. № 8. P. 492–504. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2006.08.258>
  26. Cowden Dahl K.D., Robertson S.E., Weaver V.M. et al. Hypoxia-inducible Factor regulates  $\alpha\beta 3$  integrin cell surface expression // MBoC. 2005. V. 16. № 4. P. 1901–1912. <https://doi.org/10.1091/mbc.e04-12-1082>
  27. Cox T.R., Bird D., Baker A.M. et al. LOX-mediated collagen crosslinking is responsible for fibrosis-enhanced metastasis // Cancer. Res. 2013. V. 73. № 6. P. 1721–1732. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2233>
  28. Daley W.P., Yamada K.M. ECM-modulated cellular dynamics as a driving force for tissue morphogenesis // Curr. Opin. Genet. Dev. 2013. V. 23. № 4. P. 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2013.05.005>
  29. Davis G.E., Bayless K.J., Davis M.J. et al. Regulation of tissue injury responses by the exposure of matricryptic sites within extracellular matrix molecules // Am. J. Pathol. 2000. V. 156. № 5. P. 1489–1498. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65020-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65020-1)
  30. De Laporte L., Rice J.J., Tortelli F. et al. Tenascin C promiscuously binds growth factors via its fifth fibronectin type III-like domain // PLoS ONE / ed. Engler A.J. 2013. V. 8. № 4. P. e62076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062076>
  31. Deschene K., Céleste C., Boerboom D. et al. Hypoxia regulates the expression of extracellular matrix associated proteins in equine dermal fibroblasts via HIF1 // J. Dermatol. Sci. 2012. V. 65. № 1. P. 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2011.09.006>
  32. Desnoyers L., Arnott D., Pennica D. WISP-1 binds to decorin and biglycan // J. Biol. Chem. 2001. V. 276. № 50. P. 47599–47607. <https://doi.org/10.1074/jbc.M108339200>
  33. Discher D.E., Mooney D.J., Zandstra P.W. Growth factors, matrices, and forces combine and control stem cells // Science. 2009. V. 324. № 5935. P. 1673–1677. <https://doi.org/10.1126/science.1171643>
  34. Dos Santos F., Andrade P.Z., Boura J.S., et al. Ex vivo expansion of human mesenchymal stem cells: A more effective cell proliferation kinetics and metabolism under hypoxia // J. Cell. Physiol. 2009. P. n/a–n/a. <https://doi.org/10.1002/jcp.21987>
  35. Droguett R., Cabello-Verrugio C., Riquelme C., et al. Extracellular proteoglycans modify TGF- $\beta$  bioavailability attenuating its signaling during skeletal muscle differentiation // Matrix. Biol. 2006. V. 25. № 6. P. 332–341. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2006.04.004>
  36. Eisinger-Mathason T.S.K., Zhang M., Qiu Q. et al. Hypoxia-dependent modification of collagen networks promotes sarcoma metastasis // Cancer. Discov. 2013. V. 3. № 10. P. 1190–1205. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0118>
  37. Emerson R.O., Sage E.H., Ghosh J.G., Clark J.I. Chaperone-like activity revealed in the matricellular protein SPARC // J. Cell. Biochem. 2006. V. 98. № 4. P. 701–705. <https://doi.org/10.1002/jcb.20867>
  38. Engler A.J., Sen S., Sweeney H.L., Discher D.E. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification // Cell. 2006. Vol. 126. № 4. P. 677–689. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.06.044>
  39. Evanko S.P., Potter-Perigo S., Bollyky P.L. et al. Hyaluronan and versican in the control of human T-lymphocyte adhesion and migration // Matrix. Biol. 2012. V. 31. № 2. P. 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2011.10.004>
  40. Fehrer C., Brunauer R., Laschober G. et al. Reduced oxygen tension attenuates differentiation capacity of human mesenchymal stem cells and prolongs their lifespan: Mesenchymal stem cells and reduced oxygen tension // Aging. Cell. 2007. V. 6. № 6. P. 745–757. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2007.00336.x>
  41. Fhayli W., Boëté Q., Harki O. et al. Rise and fall of elastic fibers from development to aging. Consequences on arterial structure-function and therapeutical perspectives // Matrix. Biol. 2019. V. 84. P. 41–56. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2019.08.005>
  42. Fonta C.M., Arnoldini S., Jaramillo D. et al. Fibronectin fibers are highly tensed in healthy organs in contrast to tumors and virus-infected lymph nodes // Matrix. Biol. Plus. 2020. V. 8. P. 100046. <https://doi.org/10.1016/j.mbplus.2020.100046>
  43. Frantz C., Stewart K.M., Weaver V.M. The extracellular matrix at a glance // J. Cell. Sci. 2010. V. 123. № 24. P. 4195–4200. <https://doi.org/10.1242/jcs.023820>
  44. Garg P., Yang S., Liu A. et al. Thrombospondin-1 opens the paracellular pathway in pulmonary microvascular endothelia through EGFR/ErbB2 activation // Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 2011. V. 301. № 1. P. L79–L90. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00287.2010>
  45. Gattazzo F., Urciuolo A., Bonaldo P. Extracellular matrix: A dynamic microenvironment for stem cell

- niche // *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. V. 1840. № 8. P. 2506–2519. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.01.010>
46. Geiger B., Yamada K.M. Molecular architecture and function of matrix adhesions // *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.* 2011. V. 3. № 5. P. a005033. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005033>
  47. Gilkes D.M., Semenza G.L., Wirtz D. Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumour metastasis // *Nat. Rev. Cancer*. 2014. V. 14. № 6. P. 430–439. <https://doi.org/10.1038/nrc3726>
  48. Gillan L., Matei D., Fishman D.A. et al. Periostin secreted by epithelial ovarian carcinoma is a ligand for alpha(V)beta(3) and alpha(V)beta(5) integrins and promotes cell motility // *Cancer. Res.* 2002. V. 62. № 18. P. 5358–5364
  49. Gillies R.J., Gatenby R.A. Hypoxia and adaptive landscapes in the evolution of carcinogenesis // *Cancer. Metastasis. Rev.* 2007. Vol. 26. № 2. P. 311–317. <https://doi.org/10.1007/s10555-007-9065-z>
  50. Gregory K.E., Ono R.N., Charbonneau N.L. et al. The prodomain of BMP-7 targets the BMP-7 complex to the extracellular matrix // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. № 30. P. 27970–27980. <https://doi.org/10.1074/jbc.M504270200>
  51. Hakuno D., Kimura N., Yoshioka M. et al. Periostin advances atherosclerotic and rheumatic cardiac valve degeneration by inducing angiogenesis and MMP production in humans and rodents // *J. Clin. Invest.* 2010. V. 120. № 7. P. 2292–2306. <https://doi.org/10.1172/JCI40973>
  52. Halász K., Kassner A., Mörgelin M. et al. COMP acts as a catalyst in collagen fibrillogenesis // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. № 43. P. 31166–31173. <https://doi.org/10.1074/jbc.M705735200>
  53. Halper J., Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins // *Progress in Heritable Soft Connective Tissue Diseases* / ed. Halper J. Dordrecht: Springer Netherlands, 2014. V. 802. P. 31–47. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1\\_3](https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_3)
  54. Haque N., Rahman M.T., Abu Kasim N.H. et al. Hypoxic culture conditions as a solution for mesenchymal stem cell based regenerative therapy // *Sci. World J.* 2013. V. 2013. P. 1–12. <https://doi.org/10.1155/2013/632972>
  55. Hershkoviz R., Goldkorn I., Lider O. Tumour necrosis factor-alpha interacts with laminin and functions as a pro-adhesive cytokine // *Immunology*. 1995. V. 85. № 1. P. 125–130.
  56. Heymann F., Tacke F. Immunology in the liver – from homeostasis to disease // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. V. 13. № 2. P. 88–110. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.200>
  57. Hinz B. The extracellular matrix and transforming growth factor-β1: Tale of a strained relationship // *Matrix. Biol.* 2015. Vol. 47. P. 54–65. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.05.006>
  58. Holmes D.F., Lu Y., Starborg T. et al. Collagen fibril assembly and function // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2018. V. 130. P. 107–142. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2018.02.004>
  59. Hu X., Wu R., Shehadeh L.A. et al. Severe hypoxia exerts parallel and cell-specific regulation of gene expression and alternative splicing in human mesenchymal stem cells // *BMC Genomics*. 2014. V. 15. № 1. P. 303. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-303>
  60. Huang W., Chiquet-Ehrismann R., Moyano J.V. et al. Interference of tenascin-C with syndecan-4 binding to fibronectin blocks cell adhesion and stimulates tumor cell proliferation // *Cancer. Res.* 2001. V. 61. № 23. P. 8586–8594.
  61. Iozzo R.V., Murdoch A.D. Proteoglycans of the extracellular environment: clues from the gene and protein side offer novel perspectives in molecular diversity and function // *FASEB. J.* 1996. V. 10. № 5. P. 598–614.
  62. Ivanovic Z. Hypoxia or in situ normoxia: The stem cell paradigm // *J. Cell. Physiol.* 2009. V. 21. № 2. P. 271–275. <https://doi.org/10.1002/jcp.21690>
  63. Jariwala N., Ozols M., Bell M. et al. Matrikines as mediators of tissue remodeling // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2022. V. 185. P. 114240. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114240>
  64. Järvinen T.A.H., Prince S. Decorin: a growth factor antagonist for tumor growth inhibition // *Biomed. Res. Int.* 2015. V. 2015. P. 1–11. <https://doi.org/10.1155/2015/654765>
  65. Jean C., Gravelle P., Fournie J.J. et al. Influence of stress on extracellular matrix and integrin biology // *Oncogene*. 2011. V. 30. № 24. P. 2697–2706. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.27>
  66. Johansson M.W., Annis D.S., Mosher D.F. α M β 2 Integrin-mediated adhesion and motility of IL-5-stimulated eosinophils on periostin // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2013. V. 48. № 4. P. 503–510. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-0150OC>
  67. Kadler K.E., Baldock C., Bella J., Boot-Handford R.P. Collagens at a glance // *J. Cell Sci.* 2007. V. 120. № 12. P. 1955–1958. <https://doi.org/10.1242/jcs.03453>
  68. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer // *Nat. Rev. Cancer*. 2016. V. 16. № 9. P. 582–598. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.73>
  69. Kalluri R., Cantley L.G., Kerjaschki D., Neilson E.G. Reactive oxygen species expose cryptic epitopes associated with autoimmune goodpasture syndrome // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. № 26. P. 20027–20032. <https://doi.org/10.1074/jbc.M904549199>
  70. Karamanos N.K., Piperigkou Z., Theocharis A.D. et al. Proteoglycan chemical diversity drives multifunctional cell regulation and therapeutics // *Chem. Rev.* 2018. V. 118. № 18. P. 9152–9232. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00354>

71. *Karamanos N.K., Theocharis A.D., Piperigkou Z. et al.* A guide to the composition and functions of the extracellular matrix // *FEBS J.* 2021. V. 288. № 24. P. 6850–6912. <https://doi.org/10.1111/febs.15776>
72. *Khan A.A., Bose C., Yam L.S., Soloski M.J., Rupp F.* Physiological regulation of the immunological synapse by agrin // *Science.* 2001. V. 292. № 5522. P. 1681–1686. <https://doi.org/10.1126/science.1056594>
73. *Khan W.S., Adesida A.B., Tew S.R. et al.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells express the pericyte marker 3G5 in culture and show enhanced chondrogenesis in hypoxic conditions: BMSs express pericyte markers in culture // *J. Orthop. Res.* 2010. V. 28. № 6. P. 834–840. <https://doi.org/10.1002/jor.21043>
74. *Kirkness M.W., Lehmann K., Forde N.R.* Mechanics and structural stability of the collagen triple helix // *Cur. Op. Chem. Biol.* 2019. V. 53. P. 98–105. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.08.001>
75. *Kühn B., Del Monte F., Hajar R.J. et al.* Periostin induces proliferation of differentiated cardiomyocytes and promotes cardiac repair // *Nat. Med.* 2007. V. 13. № 8. P. 962–969. <https://doi.org/10.1038/nm1619>
76. *Kumar P., Satyam A., Cigognini D. et al.* Low oxygen tension and macromolecular crowding accelerate extracellular matrix deposition in human corneal fibroblast culture // *J. Tissue. Eng. Regen. Med.* 2018. V. 12. № 1. P. 6–18. <https://doi.org/10.1002/term.2283>
77. *Lane S.W., Williams D.A., Watt F.M.* Modulating the stem cell niche for tissue regeneration // *Nat. Biotechnol.* 2014. V. 32. № 8. P. 795–803. <https://doi.org/10.1038/nbt.2978>
78. *Le Page A., Khalil A., Vermette P. et al.* The role of elastin-derived peptides in human physiology and diseases // *Matrix. Biol.* 2019. V. 84. P. 81–96. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2019.07.004>
79. *Lohr K., Sardana H., Lee S. et al.* Extracellular matrix protein lumican regulates inflammation in a mouse model of colitis // *Inflamm. Bowel. Dis.* 2012. V. 18. № 1. P. 143–151. <https://doi.org/10.1002/ibd.21713>
80. *Lortat-Jacob H., Esterre P., Grimaud J.A.* Interferon-gamma, an anti-fibrogenic cytokine which binds to heparan sulfate // *Pathol. Res. Pract.* 1994. V. 190. № 9–10. P. 920–922. [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(11\)80996-9](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(11)80996-9)
81. *Lortat-Jacob H., Garrone P., Banchereau J., Grimaud J.A.* Human interleukin-4 is a glycosaminoglycan-binding protein // *Cytokine.* 1997. V. 9. № 2. P. 101–105. <https://doi.org/10.1006/cyto.1996.0142>
82. *Lu A., Miao M., Schoeb T.R. et al.* Blockade of TSP1-dependent TGF- $\beta$  activity reduces renal injury and proteinuria in a murine model of diabetic nephropathy // *Am. J. Pathol.* 2011. V. 178. № 6. P. 2573–2586. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.02.039>
83. *Lyon M., Rushton G., Gallagher J.T.* The interaction of the transforming growth factor-betas with heparin/heparan sulfate is isoform-specific // *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. № 29. P. 18000–18006.
84. *Macri L., Silverstein D., Clark R.* Growth factor binding to the pericellular matrix and its importance in tissue engineering // *Adv Drug Deliv Rev.* 2007. V. 59. № 13. P. 1366–1381. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.08.015>
85. *Manou D., Caon I., Bouris P. et al.* The complex interplay between extracellular matrix and cells in tissues // *The Extracellular Matrix / ed. Vigetti D., Theocharis A.D.* New York, NY: Springer New York, 2019. V. 1952. P. 1–20. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9133-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9133-4_1)
86. *Maruhashi T., Kii I., Saito M., Kudo A.* Interaction between periostin and BMP-1 promotes proteolytic activation of lysyl oxidase // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. № 17. P. 13294–13303. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.088864>
87. *Marzeda A.M., Midwood K.S.* Internal affairs: tenascin-C as a clinically relevant, endogenous driver of innate immunity // *J. Histochem. Cytochem.* 2018. V. 66. № 4. P. 289–304. <https://doi.org/10.1369/0022155418757443>
88. *McCaffrey T.A., Falcone D.J., Du B.* Transforming growth factor- $\beta$ 1 is a heparin-binding protein: identification of putative heparin-binding regions and isolation of heparins with varying affinity for TGF- $\beta$ 1 // *J. Cell. Physiol.* 1992. V. 152. № 2. P. 430–440. <https://doi.org/10.1002/jcp.1041520226>
89. *McQuitty C.E., Williams R., Chokshi S., Urbani L.* Immunomodulatory role of the extracellular matrix within the liver disease microenvironment // *Front. Immunol.* 2020. V. 11. P. 574276. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.574276>
90. *Melrose J.* Perlecan, a modular instructive proteoglycan with diverse functional properties // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2020. V. 128. P. 105849. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2020.105849>
91. *Merceron C., Vinatier C., Portron S. et al.* Differential effects of hypoxia on osteochondrogenic potential of human adipose-derived stem cells // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2010. V. 298. № 2. P. C355–C364. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00398.2009>
92. *Midwood K.S., Chiquet M., Tucker R.P., Orend G.* Tenascin-C at a glance // *J. Cell. Sci.* 2016. P. jcs.190546. <https://doi.org/10.1242/jcs.190546>
93. *Milner R., Hung S., Erokwu B. et al.* Increased expression of fibronectin and the  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 integrin in angiogenic cerebral blood vessels of mice subject to hypobaric hypoxia // *Mol. Cell. Neurosci.* 2008. V. 38. № 1. P. 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2008.01.013>
94. *Mochida Y., Parisuthiman D., Yamauchi M.* Biglycan is a positive modulator of BMP-2 induced osteoblast

- differentiation // *Tissue Engineering* / ed. Fisher J.P. Boston, MA: Springer US, 2007. V. 585. P. 101–113. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-34133-0\\_7](https://doi.org/10.1007/978-0-387-34133-0_7).
95. *Monboisse J.C., Oudart J.B., Ramont L. et al.* Matrikines from basement membrane collagens: A new anti-cancer strategy // *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. V. 1840. № 8. P. 2589–2598. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2013.12.029>
  96. *Muller M., Padberg W., Schindler E. et al.* Renocortical tissue oxygen pressure measurements in patients undergoing living donor kidney transplantation // *Anesth. Analg.* 1998. V. 87. № 2. P. 474–476. <https://doi.org/10.1097/00000539-199808000-00045>
  97. *Muñoz-Najar U.M., Neurath K.M., Vumbaca F., Claffey K.P.* Hypoxia stimulates breast carcinoma cell invasion through MT1-MMP and MMP-2 activation // *Oncogene*. 2006. V. 25. № 16. P. 2379–2392. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1209273>
  98. *Murdamoothoo D., Schwenzer A., Kant J., et al.* Investigating cell-type specific functions of tenascin-C // *Meth. Cell. Biol.* 2018. V. 143. P. 401–428. <https://doi.org/10.1016/bs.mcb.2017.08.023>
  99. *Murphy-Ullrich J.E., Iozzo R.V.* Thrombospondins in physiology and disease: New tricks for old dogs // *Matrix. Biol.* 2012. V. 31. № 3. P. 152–154. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2012.01.002>
  100. *Murphy-Ullrich J.E., Sage E.H.* Revisiting the matricellular concept // *Matrix. Biol.* 2014. V. 37. P. 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2014.07.005>
  101. *Murphy-Ullrich J.E., Suto M.J.* Thrombospondin-1 regulation of latent TGF- $\beta$  activation: A therapeutic target for fibrotic disease // *Matrix. Biol.* 2018. V. 68–69. P. 28–43. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.12.009>
  102. *Mwale F., Ciobanu I., Giannitsios D. et al.* Effect of oxygen levels on proteoglycan synthesis by intervertebral disc cells // *Spine*. 2011. V. 36. № 2. P. E131–E138. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181d52b9e>
  103. *Novo E., Bocca C., Foglia B. et al.* Liver fibrogenesis: an update on established and emerging basic concepts // *Arch. Biochem. Biophys.* 2020. V. 689. P. 108445. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108445>
  104. *Nozaki M.* Loss of SPARC-mediated VEGFR-1 suppression after injury reveals a novel antiangiogenic activity of VEGF-A // *J. Clin. Invest.* 2006. V. 116. № 2. P. 422–429. <https://doi.org/10.1172/JCI26316>
  105. *Okada M., Yamawaki H.* A current perspective of canstatin, a fragment of type IV collagen alpha 2 chain // *J. Pharm. Sci.* 2019. V. 139. № 2. P. 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.12.001>
  106. *Page-McCaw A., Ewald A.J., Werb Z.* Matrix metalloproteinases and the regulation of tissue remodelling // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2007. V. 8. № 3. P. 221–233. <https://doi.org/10.1038/nrm2125>
  107. *Petrova V., Annicchiarico-Petruzzelli M., Melino G., Amelio I.* The hypoxic tumor microenvironment // *Oncogenesis*. 2018. V. 7. № 1. P. 10. <https://doi.org/10.1038/s41389-017-0011-9>
  108. *Pompili S., Latella G., Gaudio E., Sferra R., Vetuschi A.* The charming world of the extracellular matrix: a dynamic and protective network of the intestinal wall // *Front. Med.* 2021. Vol. 8. P. 610189. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.610189>
  109. *Potts J.R., Campbell I.D.* Fibronectin structure and assembly // *Curr. Op. Cell. Biol.* 1994. V. 6. № 5. P. 648–655. [https://doi.org/10.1016/0955-0674\(94\)90090-6](https://doi.org/10.1016/0955-0674(94)90090-6)
  110. *Ren H., Li Y., Chen Y., Wang L.* Endostatin attenuates PDGF-BB- or TGF- $\beta$ 1-induced HSCs activation via suppressing RhoA/ROCK1 signal pathways // *DDDT*. 2019. V. 13. P. 285–290. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S191617>
  111. *Ricard-Blum S., Vallet S.D.* Fragments generated upon extracellular matrix remodeling: Biological regulators and potential drugs // *Matrix. Biol.* 2019. V. 75–76. P. 170–189. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.11.005>
  112. *Riis S., Stensballe A., Emmersen J. et al.* Mass spectrometry analysis of adipose-derived stem cells reveals a significant effect of hypoxia on pathways regulating extracellular matrix // *Stem. Cell. Res. Ther.* 2016. V. 7. № 1. P. 52. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0310-7>
  113. *Roche W.R., Beasley R., Williams J.H., Holgate S.T.* Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics // *Lancet*. 1989. V. 333. № 8637. P. 520–524. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)90067-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)90067-6)
  114. *Rock M.J., Holden P., Horton W.A., Cohn D.H.* Cartilage oligomeric matrix protein promotes cell attachment via two independent mechanisms involving CD47 and  $\alpha$ V $\beta$ 3 integrin // *Mol. Cell. Biochem.* 2010. V. 338. № 1–2. P. 215–224. <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0355-3>
  115. *Rojas-Ríos P., González-Reyes A.* Concise Review: The plasticity of stem cell niches: a general property behind tissue homeostasis and repair // *Stem. Cells*. 2014. V. 32. № 4. P. 852–859. <https://doi.org/10.1002/stem.1621>
  116. *Saed G.M., Diamond M.P.* Hypoxia-induced irreversible up-regulation of type I collagen and transforming growth factor- $\beta$ 1 in human peritoneal fibroblasts // *Fertil. Steril.* 2002. V. 78. № 1. P. 144–147. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03146-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03146-1)
  117. *Sarrazin S., Lamanna W.C., Esko J.D.* Heparan Sulfate Proteoglycans // *Cold. Spring. Harb. Persp. Biol.* 2011. V. 3. № 7. P. a004952–a004952. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004952>
  118. *Scherberich A., Tucker R.P., Degen M.* Tenascin-W is found in malignant mammary tumors, promotes

- alpha8 integrin-dependent motility and requires p38MAPK activity for BMP-2 and TNF-alpha induced expression in vitro // *Oncogene*. 2005. V. 24. № 9. P. 1525–1532. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208342>
119. *Schiemann B.J., Neil J.R., Schiemann W.P.* SPARC inhibits epithelial cell proliferation in part through stimulation of the transforming growth factor- $\beta$ -signaling system // *MBoC*. 2003. Vol. 14. № 10. P. 3977–3988. <https://doi.org/10.1091/mbc.e03-01-0001>
  120. *Schofield R.* The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell // *Blood Cells*. 1978. V. 4. № 1–2. P. 7–25.
  121. *Schönherr E., Hausser H.J.* Extracellular Matrix and cytokines: a functional unit // *Dev. Immunol.* 2000. V. 7. № 2–4. P. 89–101. <https://doi.org/10.1155/2000/31748>
  122. *Schultz G.S., Wysocki A.* Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing // *Wound. Rep. Regen.* 2009. V. 17. № 2. P. 153–162. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2009.00466.x>
  123. *Schultz-Cherry S., Murphy-Ullrich J.E.* Thrombospondin causes activation of latent transforming growth factor beta secreted by endothelial cells by a novel mechanism // *J. Cell. Biol.* 1993. V. 122. № 4. P. 923–932. <https://doi.org/10.1083/jcb.122.4.923>
  124. *Schultz-Cherry S., Ribeiro S., Gentry L., Murphy-Ullrich J.E.* Thrombospondin binds and activates the small and large forms of latent transforming growth factor-beta in a chemically defined system // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. № 43. P. 26775–26782.
  125. *Seitz H.K., Bataller R., Cortez-Pinto H.* Alcoholic liver disease // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2018. V. 4. № 1. P. 16. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0014-7>
  126. *Semenza G.L.* Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine // *Cell*. 2012. V. 148. № 3. P. 399–408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>
  127. *Sengle G., Charbonneau N.L., Ono R.N. et al.* Targeting of bone morphogenetic protein growth factor complexes to fibrillin // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. № 20. P. 13874–13888. <https://doi.org/10.1074/jbc.M707820200>
  128. *Sengle G., Tsutsui K., Keene D.R. et al.* Microenvironmental regulation by fibrillin-1 // *PLoS. Genet.* 2012. V. 8. № 1. P. e1002425. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1002425>
  129. *Sivaraman K., Shanthi C.* Matrikines for therapeutic and biomedical applications // *Life. Sci.* 2018. V. 214. P. 22–33. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.10.056>
  130. *Smalling R.V., Delker D.A., Zhang Y. et al.* Genome-wide transcriptome analysis identifies novel gene signatures implicated in human chronic liver disease // *Am. J. Physiol. Gastrointestinal. Liver. Physiol.* 2013. V. 305. № 5. P. G364–G374. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00077.2013>
  131. *Sorushanova A., Delgado L.M., Wu Z. et al.* The collagen suprafamily: from biosynthesis to advanced biomaterial development // *Adv. Mater.* 2019. V. 31. № 1. P. 1801651. <https://doi.org/10.1002/adma.201801651>
  132. *Spencer J.A., Ferraro F., Roussakis E. et al.* Direct measurement of local oxygen concentration in the bone marrow of live animals // *Nature*. 2014. V. 508. № 7495. P. 269–273. <https://doi.org/10.1038/nature13034>
  133. *Spelí C., Loustau T., Murdamoothoo D. et al.* Tenascin-C orchestrates an immune-suppressive tumor microenvironment in oral squamous cell carcinoma // *Cancer. Immunol. Res.* 2020. V. 8. № 9. P. 1122–1138. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-20-0074>
  134. *Theocharis A.D., Skandalis S.S., Gialeli C., Karamanos N.K.* Extracellular matrix structure // *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2016. V. 97. P. 4–27. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001>
  135. *Theocharis A., Gialeli C., Hascall V., Karamanos N.K.* 1.1 Extracellular matrix: a functional scaffold // *Extracellular Matrix: Pathobiology and Signaling* / ed. Karamanos N. DE GRUYTER, 2012. P. 3–20. <https://doi.org/10.1515/9783110258776.3>
  136. *Tucker R.P., Drabikowski K., Hess J.F. et al.* Phylogenetic analysis of the tenascin gene family: evidence of origin early in the chordate lineage // *BMC. Evol. Biol.* 2006. V. 6. P. 60. <https://doi.org/10.1186/1471-2148-6-60>
  137. *Tucker R.P., Degen M.* The Expression and possible functions of tenascin-W during development and disease // *Front. Cell Dev. Biol.* 2019. V. 7. P. 53. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00053>
  138. *Tufvesson E., Westergren-Thorsson G.* Tumour necrosis factor- $\alpha$  interacts with biglycan and decorin // *FEBS. Letters*. 2002. V. 530. № 1–3. P. 124–128. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(02\)03439-7](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(02)03439-7)
  139. *Vaday G.G., Lider O.* Extracellular matrix moieties, cytokines, and enzymes: dynamic effects on immune cell behavior and inflammation // *J. Leukocyte. Biol.* 2000. V. 67. № 2. P. 149–159. <https://doi.org/10.1002/jlb.67.2.149>
  140. *Vial C., Gutiérrez J., Santander C., et al.* Decorin interacts with connective tissue growth factor (CTGF)/CCN2 by LRR12 inhibiting its biological activity // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 27. P. 24242–24252. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.189365>
  141. *Vigetti D., Viola M., Karousou E., et al.* Epigenetics in extracellular matrix remodeling and hyaluronan metabolism // *FEBS. J.* 2014. V. 281. № 22. P. 4980–4992. <https://doi.org/10.1111/febs.12938>
  142. *Vogel V.* Unraveling the Mechanobiology of Extracellular Matrix // *Annu. Rev. Physiol.* 2018. V. 80. № 1. P. 353–387. <https://doi.org/10.1146/>

- annurev-physiol-021317-121312
143. Volkmer E., Kallukalam B.C., Maertz J., et al. Hypoxic preconditioning of human mesenchymal stem cells overcomes hypoxia-induced inhibition of osteogenic differentiation // *Tis. Eng. Part. A*. 2010. V. 16. № 1. P. 153–164. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2009.0021>
  144. Watt F.M., Huck W.T.S. Role of the extracellular matrix in regulating stem cell fate // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2013. Vol. 14. № 8. P. 467–473. <https://doi.org/10.1038/nrm3620>
  145. Wells J.M., Gaggari A., Blalock J.E. MMP generated matrikines // *Matrix. Biol.* 2015. V. 44–46. P. 122–129. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.016>
  146. Wight T.N., Kang I., Merrilees M.J. Versican and the control of inflammation // *Matrix. Biol.* 2014. V. 35. P. 152–161. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2014.01.015>
  147. Wohl A.P., Troilo H., Collins R.F., et al. Extracellular regulation of bone morphogenetic protein activity by the microfibril component fibrillin-1 // *J. Biol. Chem.* 2016. V. 291. № 24. P. 12732–12746. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.704734>
  148. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F., et al. t-helper type 2–driven inflammation defines major subphenotypes of asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2009. V. 180. № 5. P. 388–395. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0392OC>
  149. Wu M.H., Urban J.P.G., Cui Z.F., et al. Effect of extracellular pH on matrix synthesis by chondrocytes in 3D agarose gel // *Biotechnol. Prog.* 2007. V. 23. № 2. P. 430–434. <https://doi.org/10.1021/bp060024v>
  150. Xu J.C., Xiao M.F., Jakovcevski I., et al. The extracellular matrix glycoprotein tenascin-R regulates neurogenesis during development and in the adult dentate gyrus of mice // *J. Cell. Sci.* 2013. P. jcs.137612. <https://doi.org/10.1242/jcs.137612>
  151. Yang D.C., Yang M.H., Tsai C.C., et al. Hypoxia inhibits osteogenesis in human mesenchymal stem cells through direct regulation of RUNX2 by TWIST // *PLoS. ONE*. 2011. V. 6. № 9. P. e23965. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023965>
  152. Zollinger A.J., Smith M.L. Fibronectin, the extracellular glue // *Matrix. Biol.* 2017. V. 60–61. P. 27–37. <https://doi.org/10.31857/S004137712010003X>

## Extracellular Matrix as a Factor Regulating the Physiological Microenvironment of The Cell

E. R. Andreeva<sup>1,\*</sup>, D. K. Matveeva<sup>1,\*\*</sup>, O. V. Zhidkova<sup>1,\*\*\*</sup>, L. B. Buravkova<sup>1,\*\*\*\*</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Biomedical Problems Russian Academy of Sciences, Moscow, 123007 Russia*

\*e-mail: elena.rjnrepz@yandex.ru

\*\*e-mail: dianis-genius@mail.ru

\*\*\*e-mail: olgavzhidkova@gmail.com

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

**Abstract** – Extracellular matrix (ECM) is a dynamic three-dimensional network of macromolecules that provides structural support to cells and tissues. Over the last decades, a significant body of evidence has accumulated showing that ECM also plays a key regulatory role. The structural components of the ECM (proteins, glycoproteins, proteoglycans, glycosaminoglycans), the complex of remodeling molecules (proteases / antiproteases), and deposited/released bioactive mediators form an integrated functional system, which provides physiological homeostasis in the tissue. ECM can continuously adapt under the influence of mechanical, biochemical, physical signals, providing the ability to configure various tissues to meet the demands of their functions. The review briefly presents the current data on the structural components of the ECM. Special attention is paid to ECM as depo, as well as the source of biologically active products resulting from the physiological remodelling of the ECM. The role of the most important physical factor of the microenvironment, the tissue oxygen level, in the physiology of the ECM of stromal lineage cells is discussed.

**Keywords:** extracellular matrix, microenvironment, physiological hypoxia, tissue remodelling, bioactive mediators, matrikines/

УДК 612

## СОЦИАЛЬНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ: СВЯЗЬ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

© 2024 г. Г. И. Лобов\*

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

\*e-mail: LobovGI@infran.ru

Поступила в редакцию 20.11.2023 г.

После доработки 27.11.2023 г.

Принята к публикации 5.12.2023 г.

Социальные и демографические изменения последних десятилетий привели к увеличению распространенности одиночества и социальной изоляции в современном обществе. Социальная изоляция и одиночество – распространенные, но недооцененные факторы, определяющие здоровье, в первую очередь сердечно-сосудистой системы. При этом, как показали результаты различных исследований, воздействие одиночества и социальной изоляции приводит к нарушению функций и других систем. Социальная изоляция и одиночество сопровождаются развитием окислительного стресса в структурах мозга, который активирует нейроны префронтальной коры и лимбических областей, что сопровождается длительной повышенной продукцией глюкокортикоидных гормонов, со временем приводящей к резистентности к глюкокортикоидам. При этом также происходит активация симпатической нервной системы, которая на фоне резистентности к глюкокортикоидам вызывает стойкое повышение артериального давления и развитие провоспалительного состояния. В результате у одиноких людей наблюдается повышенное периферическое сосудистое сопротивление, повышенное артериальное давление, быстрее развиваются атеросклеротические изменения в артериях. Хотя молекулярные механизмы, ответственные за повышенный сердечно-сосудистый риск у одиноких и социально изолированных людей, недостаточно изучены, доказано, что эти изменения способствуют увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Применяемые в настоящее время меры по борьбе с одиночеством и социальной изоляцией способны уменьшить их негативное влияние на здоровье, однако с учетом ограниченного применения их эффективность для общества в целом недостаточна. Для лучшего понимания механизмов негативного влияния одиночества и социальной изоляции на здоровье сердечно-сосудистой системы необходимы более глубокие исследования и разработки более эффективных методов вмешательства.

*Ключевые слова:* социальная изоляция, одиночество, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система, воспаление, окислительный стресс, заболевания сердечно-сосудистой системы

DOI: 10.31857/S0301179824010045

### ВВЕДЕНИЕ

В процессе эволюции разные виды животных адаптировались к угрозам со стороны окружающей среды по-разному: одни животные стали одиночками, другие социализировались и сформировали сообщества (от пар до стай). Социализация имеет свои недостатки, связанные с конкуренцией за ресурсы

и конфликтами при формировании социальной иерархии, а также повышенным риском распространения инфекционных болезней и паразитов, но в то же время дает и значительные преимущества за счет сотрудничества при защите от хищников и добывании пищи. Просоциальное поведение повышает социальную сплоченность и способствует

**Сокращения:** АД – артериальное давление; АГ – артериальная гипертензия; АФК – активные формы кислорода; ВНС – вегетативная нервная система; ГГКС – гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система; ГК – глюкокортикоиды; ГР – глюкокортикоидные рецепторы; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КРГ – кортикотропин-рилизинг гормон; НАДФН-оксидаза – оксидаза восстановленного никотин-амид-аденин-динуклеотид-фосфата; ОПС – общее периферическое сопротивление; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; САД – систолическое артериальное давление; САМ – симпатическая адреномедуллярная ось; СИ – социальная изоляция; СНС – симпатическая нервная система; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ССС – сердечно-сосудистая система; ЧСС – частота сердечных сокращений; Ang II – ангиотензин II; AP-1 – активирующий белок-1; AT1 – ангиотензиновый рецептор первого типа; COVID-19 – заболевание, вызванное коронавирусом; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; IL-1 $\beta$  – интерлейкин - 1 $\beta$ ; IL-6 – интерлейкин - 6; NF $\kappa$ B – ядерный фактор “каппа-би”; NO – оксид азота; NOX2 – оксидаза -2 восстановленного никотин-амид-аденин-динуклеотид-фосфата; RVLM – ростральное вентролатеральное мозговое вещество; SHR – спонтанно гипертензивные крысы; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли –  $\alpha$ .

ет физическому и эмоциональному благополучию социальных видов [29, 56]. Социальное поведение развивалось и поддерживалось на протяжении многих лет посредством отбора нервных, гормональных и генетических механизмов, поскольку их совокупный эффект помогал социальным видам выживать и размножаться. Многочисленные исследования показывают, что мозг людей и социальных животных развивался таким образом, чтобы уметь быстро переводить организм в режим самосохранения в случаях, когда они лишаются взаимной защиты или помощи [29, 56]. Согласно теории Ганса Селье, любой потенциально опасный для жизни агент, независимо от его природы, активирует в организме неспецифическую стрессорную реакцию, получившую изначально название “общий адаптационный синдром”, а позднее — стресс [100]. В этих случаях включаются различные нейронные и поведенческие механизмы: а) усиление скрытой бдительности в отношении социальных угроз наряду с повышенной тревогой и враждебностью, чтобы избежать нападения хищников; б) фрагментация сна, чтобы избежать нападения хищников во время сна; в) повышенное АД и возрастающая активность ГГКС для борьбы с потенциальными угрозами. Эти механизмы повышают вероятность выживания в краткосрочной перспективе. Обычно физиологическая реакция на острый стресс кратковременна и прекращается сразу после устранения стрессорной ситуации. Однако длительная активация нервных и нейроэндокринных механизмов при хроническом действии стрессора оказывает негативное влияние на различные органы и системы. Таким образом, социальная изоляция (СИ), являющаяся хроническим стрессором для людей [48], представляет собой опасную ситуацию, оказывающую пагубное воздействие на психическое и физическое здоровье [13, 52]. Подобные выводы в отношении влияния СИ на здоровье также были сделаны и в результате исследований на социальных животных [57].

Прежде чем приводить данные, свидетельствующие о наличии связи между одиночеством (СИ) и заболеваниями ССС, необходимо кратко остановиться на основных понятиях этой проблемы. Социальную изоляцию можно определить как отсутствие социальных взаимодействий, контактов и отношений с семьей и друзьями, с соседями на индивидуальном уровне и с обществом в целом на более широком уровне. Одиночество, в отличие от СИ, представляет собой эмоциональную реакцию на СИ, субъективное восприятие СИ [11], т. е. одиночество и СИ являются относительно независимыми состояниями, но они обычно сосуществуют. Необходимо также остановиться на широко используемом в литературе термине “воспринимаемая со-

циальная изоляция”. Воспринимаемая СИ не является синонимом объективной изоляции. Во многих источниках этот термин приравнивается к термину “одиночество” поскольку представляет собой субъективное ощущение СИ. Люди могут вести относительно одинокую жизнь и при этом чувствовать связь с другими и не испытывать чувства одиночества, и наоборот, люди могут вести якобы насыщенную социальную жизнь, но тем не менее чувствовать себя оторванными от социума и одинокими [10, 52]. Исследования с использованием различных методик показывают, что объективная СИ оказывает значительное влияние на восприятие изоляции [46, 93], при этом в ряде работ отмечается, что воспринимаемая СИ более тесно связана с качеством, чем с количеством социальных взаимодействий [46]. В последние десятилетия интернет вторгся в жизнь людей и полностью изменил их образ жизни, предоставив возможность контактировать с множеством людей даже в условиях изоляции. Однако результаты различных исследований влияния социальных сетей на воспринимаемую СИ противоречивы [39]. Детальные исследования показывают, что, несмотря на рост числа социальных сетей и контактов в интернете, многие пользователи Facebook испытывают СИ, т. е. являются одиночными [15]. В ряде случаев социальные сети вместо того, чтобы улучшать психологический статус, могут его подрывать [61]. Складывается впечатление, что личные контакты оказывают значительно больший позитивный эффект для ощущения социального благополучия, по сравнению с дистантными способами взаимодействия [51].

Учитывая ограниченное количество публикаций в русскоязычной литературе о влиянии социальной изоляции на здоровье сердечно-сосудистой системы целью данного обзора была систематизация знаний о связи социальной изоляции и одиночества с сердечно-сосудистыми заболеваниями среди людей разных возрастных групп и изложение современных представлений о механизмах влияния социальной изоляции на физическое здоровье людей. Понимание значимости социальной поддержки для сохранения здоровья сердечно-сосудистой системы позволит разрабатывать более эффективные стратегии борьбы с социальной изоляцией и одиночеством.

### **РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОДИНОЧЕСТВА**

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) оказала беспрецедентное воздействие на здоровье людей, экономическую и социальную активность, резко обострив проблему СИ и одиночества из-за правил физического дистанцирования, введенных правительствами многих стран для борьбы с распространением болезни. Vu et al. (2020) оценили распространенность одиночества в Англии

в 2019 г. и первой половине 2020 г.: до пандемии COVID-19 распространенность одиночества среди взрослых в Англии составляла 37%, а в период с марта по июнь 2020 г. возросла до 51%, т. е. прирост составил около 40% [8].

Распространенность одиночества и СИ и до пандемии COVID-19 была значительной, что позволяло многим исследователям называть эту проблему эпидемией, она признана серьезным вызовом для общественного здравоохранения, связанным с повышенным риском психических и физических заболеваний, снижением когнитивных функций и повышенной смертностью от всех причин [1, 30, 64]. В современном обществе все большее число людей подвергается риску одиночества из-за социальных и демографических изменений. Считается, что за последнее десятилетие распространенность одиночества среди взрослых в промышленно развитых странах удвоилась [71, 82]. Отмечается также, что одиночество и СИ затрагивают практически каждого человека на том или ином этапе жизни [67, 90]. Анализ данных последних лет показывает, что около трети населения испытывает одиночество [16], при этом существует большой разброс данных среди разных групп населения. Хотя в большинстве работ пожилые люди считаются более уязвимыми к одиночеству и СИ, по сравнению с другими возрастными группами, одиночество испытывают и молодые люди [109, 116]. В одном из последних метаанализов Surkalim D. et al. (2022) сообщили о распространенности одиночества и СИ среди разных возрастных групп населения в 113 странах [109]. Глубокий анализ данных, проведенный с применением различных методик, показал, что среди подростков чувство одиночества испытывают 17,1% опрошенных. Среди молодых людей (18–30 лет) был выявлен значительный разброс данных по регионам: от 2,9% в Северной Европе до 9,4% в Восточной Европе. Среди взрослых среднего возраста (30–59 лет) также был выявлена значительная вариативность данных: от 2,4% в Северной Европе до 12,0% в Восточной Европе и до 18,0% в Центральной Азии. Разница в подгруппах пожилых людей (старше 60 лет) была еще большей: жители Северной Европы имели самую низкую совокупную распространенность одиночества – 5,2%, Южной Европы – 15,7%, Восточной Европы – до 24,2%. Причин столь широкого разброса данных несколько, их анализ выходит за рамки настоящего обзора. Но, по мнению большинства исследователей, важнейшими причинами существующих региональных различий являются социально-экономический статус, общее состояние здоровья, показатели социального обеспечения и уровень социального участия [32, 81]. Таким образом, основываясь на данных из более чем 100 стран

за период 2000–2019 гг., необходимо признать, что одиночество на проблемном уровне является обычным явлением во всем мире, а распространенность одиночества в старшем возрасте настолько высока, что требует вмешательства со стороны общества [80]. Осознание политиками проблемы одиночества как важной социальной и медицинской проблемы и его влияния на здоровье людей привело к тому, что в Великобритании и Японии были введены должности министров по вопросам одиночества [3]. Во многих странах запущены специальные программы по борьбе с “эпидемией одиночества” [16, 17, 21].

### СОЦИАЛЬНАЯ ИЗОЛЯЦИЯ И ЗДОРОВЬЕ

Основные факторы риска СИ и одиночества хорошо описаны. К ним относятся предрасполагающие состояния физического здоровья (хронические заболевания, функциональные нарушения), психологические и когнитивные факторы (депрессия, тревога) и социально-экологические факторы (доступность транспорта, условия проживания, неудовлетворенность семейными отношениями, эпидемии, стихийные бедствия). Кроме того, при анализе данных необходимо учитывать, что между некоторыми факторами риска и СИ (одиночеством) существует двунаправленная связь. Например, депрессия может привести к СИ, а СИ может повысить вероятность возникновения депрессии [20].

Первые работы, свидетельствующие о влиянии одиночества и СИ на здоровье, были опубликованы еще 60 лет назад [75]. На протяжении последних двух десятилетий количество научных исследований СИ и одиночества и их роли в развитии психических и физических заболеваний постоянно увеличивалось, что подчеркивает повышенное внимание к этой проблеме со стороны исследователей и экспертов общественного здравоохранения. К настоящему времени в ряде обзоров приводятся убедительные доказательства наличия связи СИ и одиночества с возрастанием частоты ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца и инсульт [50, 64, 114], и связи с увеличением риска смертности, по данным разных источников, на 26–50% [53, 109]. Этот повышенный риск сопоставим не только с такими общепризнанными факторами, как отсутствие физической активности и ожирение [27], но и сравним с таким важнейшим фактором, как высокое АД [55].

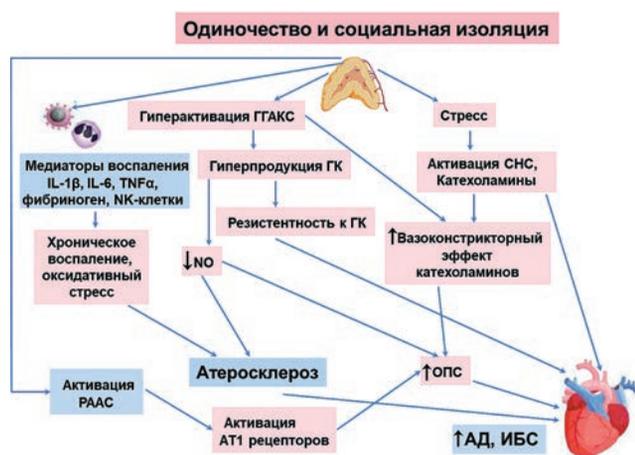
Различные варианты ухудшения здоровья, связанные с одиночеством и СИ, не следует рассматривать по отдельности, скорее, их следует понимать как накопление повреждений и нарушений, провоцирующих изменения на клеточном и тканевом уровнях в различных органах и системах [12, 112]. Одиночество может способствовать изменениям клеточных функций, многие из которых опосредованы увеличением активности ГГКС, повышением

симпато-адренергической активности, изменениями иммунных реакций и усилением воспалительных процессов [14].

Как уже упоминалось выше, одиночество и воспринимаемая СИ оказывают выраженное негативное влияние на различные системы организма: на сердечно-сосудистую, нейроэндокринную и центральную нервную системы, а также на психическое здоровье [64]. Часто трудно определить, какая система страдает больше всего, обычно это целый комплекс системных изменений, которые происходят параллельно друг другу и связаны в общую сеть иммунометаболической патологии [45]. Связь при СИ патологии ССС с нарушениями когнитивных функций хорошо иллюстрирует модель, пред-

ложенная Уайт с коллегами [119]. В соответствии с этой моделью, СИ, помимо прямого негативного влияния на когнитивные функции, способствует сосудистым нарушениям, которые сопровождаются уменьшением мозгового кровотока и повреждением нейроваскулярной связи. Со временем дефицит кровотока приводит к гибели целых групп нейронов, что приводит к утяжелению нарушений когнитивных функций и развитию деменции.

Что касается нейроэндокринных эффектов воспринимаемой СИ, то имеются данные, подтверждающие, что одиночество связано, в первую очередь, с гиперактивностью ГТАКС [48]. В исследованиях на одиноких людях и на социально изолированных животных выявлены более высокие уровни кортизола и кортикостерона в слюне и моче [14]. Избыточное производство кортизола отрицательно влияет на физиологические функции, которые опосредует этот гормон в организме – обмен веществ, контроль уровня глюкозы, апоптоз, регуляцию воспаления, иммунитет и деятельность ССС. Регулирующий выработку кортизола в физиологических условиях механизм отрицательной обратной связи при хронической СИ повреждается из-за развивающейся резистентности к ГК. Чувствительность ГР при длительном воздействии высоких концентраций кортизола снижается, что приводит к ослаблению противовоспалительных эффектов ГК и развитию патологических воспалительных процессов в разных тканях, которые способствуют развитию таких заболеваний, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, диабет 2 типа и нейродегенерация [14, 40].



**Рис. 1.** Схема, иллюстрирующая связь одиночества и социальной изоляции с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Одиночество и СИ приводят к усилению вегетативной реакции на стресс и гиперактивности симпатической нервной системы, что сопровождается повышением общего периферического сопротивления (ОПС), развитием артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (ИБС). СИ связана с более высоким уровнем ГК в состоянии покоя из-за чрезмерной активации ГТАКС, что приводит к резистентности к ГК и хроническому воспалению. Высокая концентрация ГК усиливает сосудосуживающее действие катехоламинов и снижает синтез NO эндотелиальными клетками. СИ активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, которая также повышает ОПС и приводит к эндотелиальной дисфункции. СИ также увеличивает число циркулирующих естественных клеток-киллеров (NK), фибриногена и других медиаторов воспаления, что ускоряет развитие атеросклероза. ГТАКС – гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система, ГК – глюкокортикоидные гормоны, NO – оксид азота, IL-1 $\beta$  – интерлейкин -1 $\beta$ , IL-6 – интерлейкин 6, -TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$ , СНС – симпатическая нервная система, ОПС – общее периферическое сопротивление, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, АД – артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

## ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

К настоящему времени предложено несколько механизмов, связывающих одиночество и социальную изоляцию с негативными сердечно-сосудистыми исходами. Повышенная реактивность на стресс, вегетативная дисрегуляция и усиленная воспалительная реакция считаются важными сигнальными путями [96]. Схема, иллюстрирующая связь одиночества и СИ с атерогенезом и развитием ССЗ, представлена на рис. 1.

ССЗ, главным образом ИБС и инсульт, являются ведущей причиной глобальной смертности и основной причиной инвалидности [121]. Распространенность случаев ССЗ в мире за последнее время увеличилась почти вдвое: с 271 млн в 1990 г. до 523 млн в 2019 г., а число смертей от ССЗ возросло с 12,1 млн в 1990 г. до 19,7 млн в 2019 г. [92]. Во многих обзорах последнего десятилетия, посвященных этой проблеме, помимо традиционных факторов риска, авторы признают существенную роль одиночества и СИ в формировании показателей здоровья

ССС [37, 42]. При этом необходимо отметить, что первые убедительные данные о том, что одиночество оказывает влияние на смертность, связанную с ССЗ, были представлены еще 30 лет назад. Было установлено, что уровень смертности у пациентов с ИБС, не состоящих в браке на протяжении 5 лет, был значительно выше (на 18%), чем у пациентов с ИБС, имевших супруга или партнера [120]. Недавно в замечательном систематическом обзоре, включавшем метаанализ 16 лонгитюдных исследований, было показано, что одиночество и СИ коррелируют с повышенным риском ИБС (29%) и инсульта (32%) [114]. Величина риска была сопоставима с состоянием тревоги и стрессом на работе, а также с повышенным АД, которые являются общепризнанными факторами риска ИБС [52].

Хорошо известно, что в основе ИБС и инсульта лежат два широко распространенных заболевания: гипертоническая болезнь и атеросклероз, в сущности, ИБС и инсульт являются осложнениями этих двух патологических состояний. Результаты многочисленных исследований показали наличие достоверной связи между одиночеством и АД у людей старшего и среднего возраста [9, 47], и эта связь усиливается с увеличением возраста людей [44]. Одной из основных причин повышенного САД у людей до 40 лет является увеличение ОПС. При обследовании одиноких молодых людей было установлено, что величина ОПС у них достоверно повышена, по сравнению с неодинокими людьми того же возраста [43]. Быстрое возрастание ОПС приводит к преждевременному уплотнению стенки артерий и увеличению САД. Вслед за этим у одиноких людей развиваются более серьезные структурные нарушения в артериях сопротивления (отложение коллагена и снижение содержания эластических волокон), которые способствуют дальнейшему повышению АД [47].

В многочисленных исследованиях на животных показано, что СИ и социальный стресс ускоряют атерогенез [19]. Так, у самцов яванских макак, подвергавшихся социальному стрессу и получавших диету с низким содержанием жиров и холестерина, развивался более тяжелый атеросклероз коронарных артерий, по сравнению с контрольными обезьянами в нестрессовых условиях [58]. АД и уровни липидов и глюкозы в сыворотке крови у этих животных были в пределах нормы, т. е. атерогенез у этих, подвергшихся стрессу, обезьян не зависел от уровня липидов в сыворотке и развивался по другим причинам. Аналогичным образом, у кроликов Watanabe, содержащихся в условиях СИ, были выявлены большие площади атеросклеротических поражений, чем у тех, кто находился в обычной социальной среде [83].

### **ФАКТОРЫ И МЕХАНИЗМЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ СОЦИАЛЬНУЮ ИЗОЛЯЦИЮ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Мозг является ключевым органом для формирования, поддержания, восстановления и замены полезных связей с другими людьми, а также для регулирования физиологических процессов, связанных с заболеваемостью и смертностью. Подобное суждение справедливо и для других видов, для которых товарищеские отношения (пары, сообщества), а также взаимная защита и поддержка были центральными чертами жизни на протяжении миллионов лет [89].

При исследовании мозга людей и обезьян методом магнитно-резонансной томографии было установлено, что к наиболее подверженным негативному влиянию СИ в раннем возрасте у людей, относятся префронтальная кора, миндалевидное тело, гиппокамп и полосатое тело [74]. Структурные изменения проявлялись преимущественно в снижении объема серого и белого вещества [115]. У детей, переживших раннюю социальную депривацию, наблюдалось снижение целостности белого вещества в левом крючковидном пучке, соединяющем орбитофронтальную и височную доли, а также в лимбической системе [38]. В исследованиях на животных установлено, что СИ снижает нейрогенез и синаптогенез у взрослых животных [78], приводит к изменениям цитоскелета в нейронах и уменьшению дендритных шипиков и плотности нервных волокон, а также вызывает изменение уровней медиаторов или плотности рецепторов [86].

В дисфункции головного мозга, вызванной СИ, помимо нейрональных изменений, важную роль играют также изменения структуры и функции глии. Например, СИ мышей в раннем возрасте приводила к уменьшению количества клеток-предшественников олигодендроцитов и уменьшению количества микроглии в гиппокампе. Ультраструктурный анализ выявил также более тонкие миелиновые оболочки в префронтальной коре [73]. Приведенные данные свидетельствуют, что СИ людей и животных на разных стадиях развития влияет на строение и функцию разных типов нервных и глиальных клеток и нервной системы в целом.

Анализ и обобщение различных исследований влияния СИ на здоровье позволили объединить разнообразные факторы (механизмы) в три группы: поведенческие и психологические, социологические и физиологические [50]. Эти группы факторов не являются изолированными, многие из них взаимодействуют друг с другом.

Психологические и поведенческие механизмы, лежащие в основе связи между социальной изоляцией и ССЗ в различных источниках рассматрива-

ются по-разному. В одних на первых местах стоит ощущение опасности со стороны общества и развивающаяся на этой основе сверхбдительность. Бессознательное наблюдение за социальными угрозами приводит к когнитивным искажениям: одинокие люди видят окружающий мир более опасным, чем он есть на самом деле, и запоминают больше негативной социальной информации, что приводит к еще большей изоляции, нарушению сна и невроtizму (устойчивой тенденции испытывать негативные эмоциональные состояния) [62]. Неправильная обработка информации и бесполезное поведение приводят к психическим заболеваниям, включая состояния депрессивного настроения. В других работах на первое место поставлена развивающаяся депрессия и импульсивность, что часто проявляется в безосновательном агрессивном поведении [7]. В большинстве работ отмечаются снижение уровня физической активности, ухудшение качества сна, курение и другие формы поведения, вредные для здоровья [4, 36].

Социологические факторы также вовлечены в связь между одиночеством, СИ и ССЗ и смертностью. Среди них можно выделить социальные: “исключение из общества”, чувство “ненужности”, отторжение, утрата социальной солидарности; и индивидуальные социологические: отсутствие медицинской грамотности, ограниченный доступ к медицинским услугам и транспорту и др. [73, 74].

На физиологических механизмах влияния СИ на развитие ССЗ необходимо остановиться более подробно. Во многих источниках отмечается, что при СИ у людей и животных наблюдаются изменения функционирования нескольких регуляторных систем. Основными нейроэндокринными системами, участвующими в реакции на стресс и, как показывают многочисленные исследования последнего десятилетия, на одиночество и воспринимаемую СИ, являются ГГКС и САМ [14, 88, 122]. Дополнительное влияние оказывает развивающееся воспаление, что подтверждается повышенными уровнями цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6) [82], С-реактивного белка и фибриногена [41].

Обе эти оси регулируются префронтальными и лимбическими областями мозга. Сигналы тревоги проходят от префронтальной коры и лимбических областей к паравентрикулярному ядру гипоталамуса и стволу мозга (в область голубого пятна). Префронтальная кора модулирует внимание, рабочую память, регулирует эмоции, а также интегрирует информацию из знаний, полученных ранее из окружающей среды, включая социальную среду, координируя тем самым функции нейронов, гормональные и поведенческие реакции [54]. Префронтальная кора имеет обширную функциональную связь с лимбической

системой, что позволяет модулировать активность ГГКС и САМ [46]. Нейроны лимбической системы (центральное и медиальное ядра миндалины и ядро ложа терминальной полоски) проецируются на области гипоталамуса и ствола мозга и управляют функциями нейроэндокринных систем.

Активация префронтальной коры при воспринимаемой СИ сопровождается повышенной продукцией ГК, влияющих на широкий спектр физиологических функций, включая регуляцию концентрации глюкозы, иммунитет, деятельность ССС и репродуктивные процессы [14]. Среди эффектов ГК есть относительно быстродействующие негеномные эффекты (например, стимуляция углеводного обмена) [6], но большая часть эффектов опосредована медленно действующими геномными эффектами [48].

Основным источником кортизола у людей является ГГКС. В физиологических условиях высвобождение ГК осуществляется в соответствии с циркадным ритмом: максимальный уровень наблюдается утром, а минимальный – вечером. У одиноких людей наблюдаются повышение (по сравнению с нормой) уровня кортизола утром и более высокий уровень циркулирующего кортизола на протяжении суток [28]. Такая же реакция ГГКС наблюдается при изоляции социальных животных. Разделение пар степных полевок приводило к хроническому повышению уровня кортикостерона в плазме крови [73]. Высокая концентрация кортизола после воздействия СИ сохраняется довольно долго. Так, например, после длительной СИ (6–20 недель) у взрослых мартышек Жоффруа высокие уровни кортизола в крови оставались повышенными на протяжении всей жизни [107]. В физиологических условиях концентрация кортизола ограничивается за счет механизмов отрицательной обратной связи. Но при СИ развивается резистентность к ГК, при которой ГР становятся менее восприимчивыми к ГК [21, 85]. Поскольку ГК являются противовоспалительными гормонами, уменьшение их действия способствует усилению воспалительных процессов, приводящих к развитию различных заболеваний (атеросклероз, диабет II тип, нейродегенеративные заболевания) [82]. В развитии резистентности к ГК участвуют различные молекулярные механизмы, включая деградацию ГР, нарушение транслокации ГР и изменения фосфорилирования ГР [83, 91]. Важно отметить также, что резистентность к ГК усиливают провоспалительные цитокины [82].

В отношении влияния ГК на ССС необходимо отметить, что в эндотелиальных клетках ГК ингибируют eNOS и снижают NO [68]. Известно, что NO, полученный при активации eNOS, является решающим антигипертензивным и антиатеросклеротическим фактором [33]. Снижение продукции эн-

дотелиального NO представляет собой решающий механизм развития АГ, вызванной повышенной концентрацией ГК [87, 95]. Более того, параллельно с ингибированием производства NO ГК также потенцируют сосудосуживающее действие катехоламинов [123].

Второй нейроэндокринной системой, ответственной за реакции на стресс и одиночество, является САМ и СНС целом [53, 122]. СНС в широком смысле слова представляет собой САМ и собственно СНС (от нейронов продолговатого мозга до окончания симпатических терминалей в тканях). Активация САМ способствует быстрому высвобождению адреналина и норадреналина из мозгового вещества надпочечников в кровотока, а возбуждение нейронов СНС приводит к выделению норадреналина в симпатических нервных окончаниях в тканях.

Согласно модели нейровисцеральной интеграции, существует прочная связь между мозгом и сердцем, опосредованная ВНС [110]. При угрозах префронтальная кора является основной структурой, осуществляющей торможение симпато-возбуждающих подкорковых цепей, в которых участвует и миндалевидное тело. В условиях, воспринимаемых как угрожающие, происходит гипоактивация критических областей префронтальной коры и активация миндалевидного тела [74], что среди прочих эффектов проявляется в возрастании ЧСС и повышении АД.

Миндалевидное тело может регулировать АД посредством подключения различных нейроанатомических путей [94]. Прямой путь включает контроль миндалевидного тела над барорефлексом – основным гомеостатическим механизмом, ограничивающим величину АД [94]. Барорефлекс ограничивает АД, регулируя ЧСС, сердечный выброс и ОПС. Информация о повышении АД передается от барорецепторов по афферентным нервам к нейронам ядра одиночного тракта, которые активируют парасимпатические ядра блуждающего нерва в продолговатом мозге и посредством передачи сигналов из структур каудального вентролатерального продолговатого мозга ингибируют пресимпатические ядра в ростральном вентролатеральном мозге, а также нейроны промежуточно-латерального столба спинного мозга. Миндалевидное тело может управлять барорефлексом через тормозные проекции в ядрах одиночного тракта и через возбуждающие проекции в ростральном вентролатеральном мозге. Эти сигналы эффективно подавляют парасимпатический контроль деятельности сердца, позволяя симпатическим нервам повысить АД [94]. Гипертензия достигается за счет увеличения ЧСС и повышения ОПС, оба этих параметра регулируются СНС. У части людей при длительном или частом действии

стрессора наблюдаются “преувеличенные” реакции АД, которые способствуют развитию патофизиологических изменений в ССС (ремоделирование миокарда и стенок артерий и повреждение эндотелиальных клеток) [111], которые с течением времени трансформируются в АГ, гипертрофию миокарда и атеросклероз крупных артерий [72].

Усиление активности СНС при хронической СИ продемонстрировано в различных исследованиях на людях и животных. Не вызывает сомнений в этом процессе роль прямой доставки норадреналина по нервным волокнам СНС в различные органы и ткани, в том числе и в органы иммунной системы (селезенка, лимфатические узлы и тимус) [104]. В то же время роль САМ в развитии негативных явлений при СИ изучена значительно слабее. Лишь в отдельных работах показано, что СИ приводит к увеличению уровня катехоламинов в плазме крови [35]. Исследования системного уровня катехоламинов САМ параллельно с катехоламинами в тканях, полученными из нервных окончаний СНС, выявили значительные различия в их эффектах, позволившие авторам сделать заключение о том, что хроническое воздействие социальных факторов оказывает слабое влияние на САМ и гораздо более тесно связано с СНС [69].

Влияние СНС на некоторые органы (в том числе и на иммунные) реализуется при хронической СИ не только за счет функциональных изменений, но и посредством структурной перестройки. Так, в исследованиях на приматах было показано, что плотность симпатических нервных волокон в лимфатических узлах животных, содержащихся в условиях СИ, была более чем в два раза выше, чем у животных, живущих в условиях социального благополучия [105, 106].

### **РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В НАРУШЕНИИ ФУНКЦИЙ СИСТЕМ И ОРГАНОВ**

Еще одним негативным проявлением СИ, влияющим на здоровье человека, является развивающееся провоспалительное состояние. Фактически СИ представляет собой важный фактор риска развития хронических заболеваний, характеризующихся негативными иммунными изменениями (например, аутоиммунные заболевания, диабет II типа, рак), а также нарушениями реакций на вирусные инфекции [108]. Многочисленные исследования показали, что при СИ наблюдается значительное увеличение уровней некоторых цитокинов в плазме и слюне, по сравнению с обычными условиями [60].

У социально изолированных пациентов выявляется усиление экспрессии провоспалительных генов и подавление генов, связанных с антителами

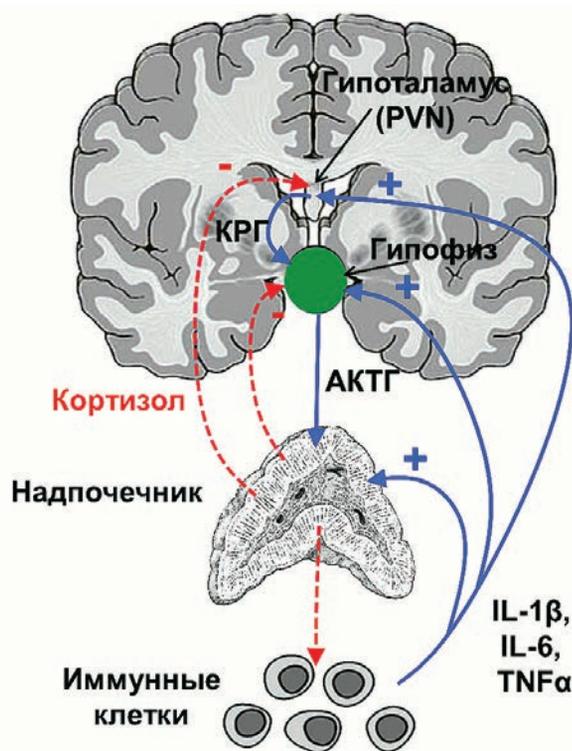


Рис. 2. Двухнаправленная связь между ГГАС и иммунной системой. Глюкокортикоиды оказывают негативное воздействие на иммунную систему, подавляя дальнейший синтез и высвобождение провоспалительных цитокинов (пунктирная красная линия). Глюкокортикоиды регулируют собственную продукцию посредством отрицательной обратной связи: через кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) в паравентрикулярном ядре (PVN) гипоталамуса и АКТГ в передней доле гипофиза (пунктирная красная линия). Провоспалительные цитокины (TNF, IL-1 и IL-6) стимулируют высвобождение глюкокортикоидов, действуя на всех трех уровнях ГГАС (сплошные синие линии).

и противовирусным иммунитетом [102]. Имеются данные, что у одиноких людей именно активация СНС, а не уровень циркулирующего кортизола, вызывает сдвиг между про- и противовоспалительной передачей сигналов [81]. Активация СНС также усиливает миелопоэз [49]. Хотя общее количество циркулирующих лейкоцитов у одиноких людей существенно не изменяется, число моноцитов в крови возрастает. В результате детального изучения поведения моноцитов при СИ Cole et al. предложили модель, согласно которой одиночество приводит к опосредованной СНС экспансии клеток миелоидного происхождения, характеризующихся как незрелые, провоспалительные и резистентные к ГК [24]. У одиноких людей незрелые провоспалительные моноциты могут проникать в мозг, что приводит к тревоге и изменению социального поведения. Более того, высвобождение провоспалительных

цитокинов в мозге может способствовать “болезненному поведению”, включающему в себя аффективные, перцептивные и мотивационные процессы, которые могут усиливать чувство одиночества и уменьшать желание социального взаимодействия, создавая порочный круг [23].

Повышение экспрессии провоспалительных генов у одиноких людей может быть объяснено резистентностью к ГК даже при повышенном уровне кортизола, поскольку противовоспалительные эффекты эндогенных ГК уменьшаются из-за нарушения передачи сигналов ГР. Эффекты ГК в конечном итоге определяются на уровне ГР. Нарушение структуры или функциональных свойств ГР вследствие снижения экспрессии, сродства связывания с его лигандом, ядерной транслокации, связывания ДНК или взаимодействия с другими факторами транскрипции (например, NF B, AP-1), также приводит к состоянию резистентности к ГК, повышая уязвимость человека и способствуя усиленным воспалительным реакциям. Возникающее в результате долговременное воспаление может представлять собой ключевой механизм развития хронических заболеваний, связанных с одиночеством. Схема взаимодействия иммунных клеток и ГГАС представлена на рис. 2.

### ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В СТРУКТУРАХ МОЗГА – ТРИГГЕР АКТИВАЦИИ ГГАС

В последние годы были получены данные, свидетельствующие в пользу представлений, что ключевым молекулярным механизмом, связывающим хронический психосоциальный стресс с ССЗ, является окислительный стресс [101]. В исследованиях на социально изолированных животных признаки окислительного стресса были выявлены в структурах головного мозга и в периферических тканях. В мозге при СИ именно окислительный стресс запускает активацию ГГАС. При выращивании крыс с раннего возраста в условиях СИ маркеры окислительного стресса в гипоталамусе увеличивались уже через две недели с начала эксперимента, тогда как уровень КРГ в гипоталамусе и концентрация АКТГ в плазме повышались через 4 недели изоляции, а подъем уровня кортикостерона в плазме наблюдался через 7 недель [5]. Было показано, что окислительный стресс в мозге СИ крыс развивался в связи с индукцией НАДФН-оксидазы (NOX), а именно – NOX2 [22, 97]. Экспрессия NOX2 выявлялась одновременно с повышением содержания активных форм кислорода (АФК) и предшествовала активации ГГАС. Применение апоцинина – ингибитора NOX, предотвращала активацию ГГАС, вызванную СИ. Эти результаты показывают, что NOX2-опосредованный окислительный стресс является ранним триггером активации ГГАС и участвует

в патологии, вызванной СИ. Кроме того, имеются данные, что длительная СИ приводит к ингибированию антиоксидантных ферментов в мозге, что также может поддерживать состояние окислительного стресса, вызванное СИ [31].

АФК обладают способностью стимулировать структуры центральной и периферической СНС [18]. Развитие окислительного стресса в ростральном вентролатеральном мозговом веществе (RVLM), являющемся центром управления СНС, стимулирует симпатическую активность и повышает АД, и наоборот, снижение уровня АФК в RVLM ингибирует активность СНС и снижает АД [117]. Представляется интересным, что окислительный стресс в RVLM является универсальным способом повышения АД и реализуется при нейрогенной гипертензии, гипертензии, вызванной Ang II, и у крыс SHR [2, 66].

К настоящему времени пока нет прямых доказательств развития окислительного стресса в RVLM при СИ. Вместе с тем имеется ряд данных, показывающих, что окислительный стресс в RVLM при СИ очень вероятен. Активация СНС, вызванная СИ, приводит к стимуляции РААС, что сопровождается повышением концентрации в плазме Ang II и альдостерона. Ang II может стимулировать рецептор АТ1 и вызывать окислительный стресс в циркуляторных органах, лишенных гематоэнцефалического барьера, таких как сосудистый орган терминальной пластинки, субфорникальный орган и постремная зона [59]. RVLM располагается поблизости от этих структур, и окислительный стресс может распространяться в RVLM из этих областей посредством прямой диффузии оксидантов. В свою очередь, альдостерон плазмы проникает через гематоэнцефалический барьер и может достигать паравентрикулярного ядра, что приводит к усилению экспрессии АПФ и АТ1, усилению продукции супероксида, опосредованной НАДФН-оксидазой и гиперактивации СНС [124].

### ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС В СТЕНКЕ СОСУДОВ

Активация ГАКС, СНС и провоспалительный иммунный ответ приводят к развитию окислительного стресса в стенке артерий вследствие повышения активности NOX [115], а окислительный стресс способствует развитию атеросклероза [65]. Было показано, что длительное воздействие ГК усиливает экспрессию NOX в стенке сосудов *in vivo* [103]. Хроническая активация СНС, вызванная СИ, также может способствовать развитию сосудистого окислительного стресса. У крыс, получавших *in vivo* норадреналин, наблюдалось усиление системного окислительного стресса [99]. Кроме того, в этих экспериментах было установлено, что норадреналин усиливает адгезию моноцитов к эндотелиаль-

ным клеткам, активируя начальные стадии развития атеросклероза. Длительная стимуляция СНС у одиноких людей увеличивает количество провоспалительных моноцитов, которые проникают в стенку артерий и вызывают местное воспаление и окислительный стресс – процессы, которые имеют решающее значение для развития ССЗ [118].

Помимо активации NOX СИ способствует развитию окислительного стресса в стенке сосудов посредством повышения производства АФК митохондриями [98]. Хотя точные механизмы участия митохондриальных АФК в патологии, вызванной СИ, до конца не изучены, имеются данные, что хроническая СИ подавляет активность антиоксидантных ферментов у крыс: каталазы, глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы [76]. Второй путь негативного влияния митохондриальных АФК реализуется посредством стимуляции производства провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- $\alpha$  [77].

### ОБЩЕСТВЕННЫЕ И ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ МЕРЫ БОРЬБЫ С ОДИНОЧЕСТВОМ

Растущее признание одиночества и СИ как факторов риска неблагоприятных последствий для психического и физического здоровья повысило интерес к вмешательствам, направленным на уменьшение хронического одиночества. Во многих странах политики, руководители органов здравоохранения и местные органы власти осознают значимость проблемы одиночества и СИ и их влияние на заболеваемость и смертность из-за воздействия на сердечно-сосудистое и психическое здоровье, однако зачастую им непросто принять правильные решения и распределить ресурсы. Различными исследовательскими группами на индивидуальном и общественном уровне были изучены многочисленные меры по смягчению одиночества. Некоторые модели на индивидуальном уровне включают предоставление расширенных возможностей для социальных контактов, усиление социальной поддержки и поведенческие вмешательства, ориентированные на социальные навыки и решение проблемы неадаптивного социального познания.

Мероприятия по ослаблению негативного влияния одиночества и/или СИ являются сложными, поскольку включают несколько взаимодействующих компонентов (цели, персонал, ресурсы и способ реализации), которые могут взаимодействовать с особенностями местного контекста, в котором они применяются (возрастной профиль участников, состояние здоровья, окружающая среда, жилье и культурные особенности) [77]. Неоднородный характер вмешательств, направленных на облегчение одиночества и/или СИ среди старшего населения, места, в которых они проводятся (например, дом престаре-

лых или община), групповой или индивидуальный режим проведения вмешательства и характеристики населения представляют собой серьезную проблему для разработки рекомендаций и принятия правильных политических решений.

Индивидуальность переживания одиночества также является важной проблемой, которая может вызвать трудности в проведении стандартизированных вмешательств [63]. Не существует универсального подхода к лечению одиночества, поэтому рекомендуется, чтобы оценка индивидуальных потребностей проводилась на ранних этапах вмешательства с последующей адаптацией программ для удовлетворения потребностей отдельных людей или конкретных групп [70]. Сюда входят социально-демографические факторы, т. е. возраст, бедность, необходимость ухода, социальная среда – доступ к транспорту, место проживания и физическое или психическое здоровье [113]. Признавая разнообразие потребностей и предпочтений пожилых людей, а также важность участия пользователей в разработке мер по решению проблемы СИ и одиночества, во многих исследованиях отмечается, что индивидуальные подходы чаще бывают успешными, чем “универсальные” решения. Учитывая сложность проблемы, читателям, интересующимся общественными методами ослабления негативного влияния СИ и одиночества на здоровье, автор рекомендует обратиться к специализированным статьям и обзорам [25, 34, 84].

### ПЕРСПЕКТИВЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НЕГАТИВНЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ОДИНОЧЕСТВА

Из-за пагубного воздействия одиночества и СИ на физическое и психическое здоровье и их растущей распространенности существует острая необходимость в разработке фармакологических препаратов для борьбы с негативными последствиями СИ. В настоящее время не существует одобренных фармакологических средств, способных обратить вспять патологические последствия одиночества. Однако по мере того, как становится все больше знаний о нейробиологии одиночества, фармакологические мишени, такие как аллопрегнанолон, окситоцин, ингибиторы NOX и ингибиторы обратного захвата серотонина, интенсивно изучаются с целью возможного применения при лечении одиночества и СИ [15, 26].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СИ и одиночество – распространенные, но недооцененные факторы, определяющие здоровье ССС и здоровье мозга. Одиночество и СИ являются важными факторами развития и прогрессирования инфарктов миокарда, инсульта и нарушений психи-

ки, особенно среди пожилых людей. Комплексные обзоры литературы предоставляют убедительные доказательства того, что социальные отношения важны для снижения ССЗ и психических заболеваний. Молекулярные механизмы, ответственные за повышенный сердечно-сосудистый риск и риск нарушений психики, недостаточно изучены. Несомненно, что одиночество и СИ связаны с активацией ГГКС и СНС. Хронический социальный стресс приводит к резистентности к ГК, усилению миелопоэза, усилению экспрессии провоспалительных генов и окислительному стрессу. Однако тонкие механизмы влияния этих процессов на развитие ССЗ, связанных с одиночеством, остаются неясными и нуждаются в дополнительных исследованиях. Существует настоятельная необходимость разработки, внедрения и тестирования мер по улучшению здоровья ССС и мозга у людей, которые социально изолированы или одиночки.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крупина Н.А., Ширенова С.Д. Нарушения когнитивных функций при длительной социальной изоляции: результаты исследований на людях и экспериментов на животных // 2023. Т. 54. № 3. С. 18–35. <https://doi.org/10.31857/S0301179823040045>
2. Bai Y., Jabbari B., Ye S. et al. Regional expression of NAD(P)H oxidase and superoxide dismutase in the brain of rats with neurogenic hypertension // Am. J. Nephrol. 2009. V. 29. № 5. P. 483–492. <https://doi.org/10.1159/000178817>
3. Benjamin D.G., Gummanur P. Loneliness – Cancer of the Mind // Indian J. Palliat Care. 2023. № 2. P. 212–216. [https://doi.org/10.25259/IJPC\\_200\\_2022](https://doi.org/10.25259/IJPC_200_2022)
4. Beutel M.E., Klein E.M., Brahler E. et al. Loneliness in the general population: prevalence, determinants and relations to mental health // BMC Psychiatry. 2017. V. 17. № 1. 97. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1262-x>
5. Black C.N., Bot M., Revesz D. et al. The association between three major physiological stress systems and oxidative DNA and lipid damage // Psychoneuroendocrinology. 2017. V. 80. P. 56–66. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.03.003>
6. Borski R.J. Nongenomic membrane actions of glucocorticoids in vertebrates // Trends Endocrinol. Metab. 2000. V. 10. P. 427–436. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(00\)00325-8](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(00)00325-8)
7. Bruce M.L. Depression and disability in late life: directions for future research // Am. J. Geriatr. Psychiatry. 2001. Spring. V. 9. № 2. P. 102–12.
8. Bu F., Steptoe A., Fancourt D. Who is lonely in lockdown? Cross-cohort analyses of predictors

- of loneliness before and during the COVID-19 pandemic // *Public Health*. 2020. V. 186. P. 31–34. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.06.036>
9. *Cacioppo J.T., Hawkey L.C., Crawford L.E. et al.* Loneliness and health: potential mechanisms // *Psychosom Med*. 2002. V. 64. P. 407–417. <https://doi.org/10.1097/00006842-200205000-00005>
  10. *Cacioppo J.T., Hawkey L.C.* Perceived social isolation and cognition // *Trends Cogn. Sci*. 2009. V. 10. P. 447–454. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.06.005>
  11. *Cacioppo J.T., Cacioppo S.* Social Relationships and Health: The Toxic Effects of Perceived Social Isolation // *Soc. Personal Psychol. Compass*. 2014. V. 8. № 2. P. 58–72. <https://doi.org/10.1111/spc3.12087>
  12. *Cacioppo S., Capitanio J.P., Cacioppo J.T.* Toward a neurology of loneliness // *Psychol Bull*. 2014. V. 140. № 6. P. 1464–1504. <https://doi.org/10.1037/a0037618>
  13. *Cacioppo J.T., Cacioppo S., Cole S.W. et al.* Loneliness across phylogeny and a call for comparative studies and animal models // *Perspect Psychol. Sci*. 2015. V. 10. P. 202–212. <https://doi.org/10.1177/1745691614564876>
  14. *Cacioppo J.T., Cacioppo S., Capitanio J.P., Cole S.W.* The neuroendocrinology of social isolation // *Annu. Rev. Psychol*. 2015. V. 66. P. 733–767. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015240>
  15. *Cacioppo S., Grippo A.J., London S. et al.* Loneliness: clinical import and interventions // *Perspect Psychol. Sci*. 2015. № 2. P. 238–249. <https://doi.org/10.1177/1745691615570616>
  16. *Cacioppo J.T., Cacioppo S.* The growing problem of loneliness // *Lancet*. 2018. V. 391. № 10119. P. 426. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30142-9)
  17. Campaign to End Loneliness. About the Campaign. <https://www.campaigntoendloneliness.org/about-the-campaign>.
  18. *Campese V.M., Ye S., Zhong H., Yanamadala V. et al.* Reactive oxygen species stimulate central and peripheral sympathetic nervous system activity // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2004. V. 287. № 2. H695–H703. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00619.2003>
  19. *Cené C.W., Loehr L., Lin F.C. et al.* Social isolation, vital exhaustion, and incident heart failure: findings from the atherosclerosis risk in communities study // *Eur. J. Heart Fail*. 2012. V. 14. № 7. P. 748–753. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs064>
  20. *Cené C.W., Beckie T.M., Sims M. et al.* Effects of objective and perceived social isolation on cardiovascular and brain health: a scientific statement from the American heart association // *J. Am Heart Assoc*. 2022. V. 11. № 16. e026493. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.026493>
  21. Coalition to End Social Isolation & Loneliness. <https://www.endsocialisolation.org/>
  22. *Colaiana M., Schiavone S., Zotti M. et al.* Neuroendocrine profile in a rat model of psychosocial stress: relation to oxidative stress // *Antioxidants Redox Signal*. 2013. V. 18. № 12. P. 1385–1399. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4569>
  23. *Cole S.W., Hawkey L.C., Arevalo J.M. et al.* Social regulation of gene expression in human leukocytes // *Genome Biol*. 2007. V. 8. № 9. R189. <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-9-r189>
  24. *Cole S.W., Capitanio J.P., Chun K. et al.* Myeloid differentiation architecture of leukocyte transcriptome dynamics in perceived social isolation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015. V. 112. P. 15142–15147. <https://doi.org/10.1073/pnas.1514249112>
  25. *Collins C.C., Benedict J.* Evaluation of a community-based health promotion program for the elderly: lessons from seniors can // *Am. J. Health Promotion*. 2006 V. 21. № 1. P. 45–48. <https://doi.org/10.4278/0890-1171-21.1.45>
  26. *Dankoski E.C., Agster K.L., Fox M. et al.* Facilitation of serotonin signaling by SSRIs is attenuated by social isolation // *Neuropsychopharmacology*. 2014. V. 39. № 13. P. 2928–2837. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.162>
  27. *Di Angelantonio E., Bhupathiraju Sh.N., Wormser D. et al.* Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents // *Lancet*. 2016. V. 388. P. 776–786. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30175-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30175-1)
  28. *Doane L.D. and Adam E.K.* Loneliness and cortisol: momentary, day-to-day, and trait associations // *Psychoneuroendocrinology*. 2010. V. 35. № 3. P. 430–441. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.08.005>
  29. *Dunfield K.A.* A construct divided: prosocial behavior as helping, sharing, and comforting subtypes // *Front. Psychol*. 2014. V. 5. P. 958. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00958>
  30. *Golaszewski N.M., LaCroix A.Z., Godino J.G. et al.* Evaluation of Social Isolation, Loneliness, and Cardiovascular Disease Among Older Women in the US // *JAMA Netw. Open*. 2022. V. 5. № 2. e2146461. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.46461>
  31. *Filipovic D., Todorovic N., Bernardi R.E., Gass P.* Oxidative and nitrosative stress pathways in the brain of socially isolated adult male rats demonstrating depressive- and anxiety-like symptoms // *Brain*

- Struct. Funct. 2017. V. 222. № 1. P. 1–20. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1218-9>
32. *Fokkema T., De Jong Gierveld J., Dykstra P.A.* Cross-national differences in older adult loneliness // *J. Psychol.* 2012. V. 146. P. 201–228. <https://doi.org/10.1080/00223980.2011.631612>
  33. *Forstermann U., Xia N., Li H.* Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis // *Circ. Res.* 2017. V. 120. № 4. P. 713–735. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309326>
  34. *Fry P.S., Debats D.L.* Self-efficacy beliefs as predictors of loneliness and psychological distress in older adults // *Int. J. Aging. Hum. Dev.* 2016. V. 55. № 3. P. 233–269. <https://doi.org/10.2190/kbvp-12te-2ery-bh26>
  35. *Gavrilovic L., Dronjak S.* Activation of rat pituitary-adrenocortical and sympatho-adrenomedullary system in response to different stressors // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2005. V. 26. № 5. P. 515–520.
  36. *Gerst-Emerson K., Jayawardhana J.* Loneliness as a public health issue: the impact of loneliness on health care utilization among older adults // *Am. J. Public Health.* 2015. V. 105. № 5. P. 1013–1019. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302427>
  37. *Glozier N., Toftler G.H., Colquhoun D.M. et al.* Psychosocial risk factors for coronary heart disease // *Med. J. Aust.* 2013. V. 199. P. 179–180. <https://doi.org/10.5694/mja13.10440>
  38. *Govindan R.M., Behen M.E., Helder E. et al.* Altered water diffusivity in cortical association tracts in children with early deprivation identified with Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) // *Cereb Cortex.* 2010. V. 20. P. 561–569. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp122>
  39. *Hajek A., König H.H.* Social isolation and loneliness of older adults in times of the COVID-19 pandemic: can use of online social media sites and video chats assist in mitigating social isolation and loneliness? // *Gerontology.* 2021. V. 67. № 1. P. 121–124. <https://doi.org/10.1159/000512793>
  40. *Hanke M.L., Powell N.D., Stiner L.M. et al.* Beta adrenergic blockade decreases the immunomodulatory effects of social disruption stress // *Brain Behav. Immun.* 2012. V. 26. № 7. P. 1150–1159. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.07.011>
  41. *Hänsel A., Hong S., Cámara R.J.A., von Könel R.* Inflammation as a psychophysiological biomarker in chronic psychosocial stress // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010. V. 35. № 1. P. 115–121. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.12.012>
  42. *Havranek E.P., Mujahid M.S., Barr D.A. et al.* Social determinants of risk and outcomes for cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2015. V. 132. P. 873–898. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000228>
  43. *Hawkley L.C., Burleson M.H., Berntson G.G., and Cacioppo J.T.* Loneliness in everyday life: cardiovascular activity, psychosocial context, and health behaviors // *J. Pers. Soc. Psychol.* 2003. V. 85. № 1. P. 105–120. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.85.1.105>
  44. *Hawkley L.C., Masi C.M., Berry J.D., Cacioppo J.T.* Loneliness is a unique predictor of age-related differences in systolic blood pressure // *Psychol. Aging.* 2006. V. 21. № 1. P. 152–164. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.21.1.152>
  45. *Hawkley L.C., Cacioppo J.T.* Loneliness matters: A theoretical and empirical review of consequences and mechanisms // *Ann. Behav. Med.* 2010. V. 40. № 2. P. 218–227. <https://doi.org/10.1007/s12160-010-9210-8>
  46. *Hawkley L.C., Hughes M.E., Waite L. et al.* From social structure factors to perceptions of relationship quality and loneliness: The Chicago health, aging, and social relations study // *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2008. V. 63. № 6. P. S375–S384. <https://doi.org/10.1093/geronb/63.6.s375>
  47. *Hawkley L.C., Thisted R.A., Masi C.M., Cacioppo J.T.* Loneliness predicts increased blood pressure: 5-year cross-lagged analyses in middle-aged and older adults // *Psychol. Aging.* 2010. V. 25. № 1. P. 132–141. <https://doi.org/10.1037/a0017805>
  48. *Hawkley L.C., Cole S.W., Capitano J.P. et al.* Effects of social isolation on glucocorticoid regulation in social mammals // *Hormon Behav.* 2012. V. 62. № 3. P. 314–323. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2012.05.011>
  49. *Heidt T., Sager H.B., Courties G. et al.* Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells // *Naturo Med.* 2014. V. 20. № 7. P. 754–758. <https://doi.org/10.1038/nm.3589>
  50. *Hodgson S., Watts I., Fraser S. et al.* Loneliness, social isolation, cardiovascular disease and mortality: a synthesis of the literature and conceptual framework // *J. R. Soc. Med.* 2020. V. 113. № 5. P. 185–192. <https://doi.org/10.1177/0141076820918236>
  51. *Hoffner C.A., Bond B.J.* Parasocial relationships, social media, & well-being // *Curr. Opin. Psychol.* 2022. V. 45. P. 101306. <https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2022.101306>
  52. *Holt-Lunstad J., Smith T.B.* Loneliness and social isolation as risk factors for CVD: implications for evidence-based patient care and scientific inquiry // *Heart.* 2016. V. 102. № 13. P. 987–989. <https://doi.org/10.1136/heart-2016-024493>

- org/10.1136/heartjnl-2015-309242
53. Holt-Lunstad J., Smith T.B., Baker M. et al. Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review // *Perspect Psychol. Sci.* 2015. V. 10. № 2. P. 227–237. <https://doi.org/10.1177/1745691614568352>
  54. Hostinar C.E., Sullivan R.M., Gunnar M.R. Psychobiological mechanisms underlying the social buffering of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: a review of animal models and human studies across development // *Psychol. Bull.* 2014. V. 140. № 1. P. 256–282. <https://doi.org/10.1037/a0032671>
  55. House J.S., Landis K.R., Umberson D. Social relationships and health // *Science (New York, N.Y.)*. 1988. V. 241. № 4865. P. 540–545. <https://doi.org/10.1126/science.3399889>
  56. Jensen K. Prosociality // *Curr Biol.* 2016. V. 26. № 16. P. R748–R752. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.07.025>
  57. Kaushal N., Nair D., Gozal D., Ramesh V. Socially isolated mice exhibit a blunted homeostatic sleep response to acute sleep deprivation compared to socially paired mice // *Brain Res.* 2012. № 1454. P. 65–79. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.03.019>
  58. Kaplan J.R., Manuck S.B., Clarkson T.B. et al. Social stress and atherosclerosis in normocholesterolemic monkeys // *Science*. 1983. V. 220. № 4598. P. 733–735. <https://doi.org/10.1126/science.6836311>
  59. Koba S. Angiotensin II, oxidative stress, and sympathetic nervous system hyperactivity in heart failure // *Yonago Acta Med.* 2018. V. 61. № 2. P. 103–109. <https://doi.org/10.33160/yam.2018.06.002>
  60. Krieger S.S., Zwart S.R., Mehta S. et al. Alterations in Saliva and Plasma Cytokine Concentrations During Long-Duration Spaceflight // *Front. Immunol.* 2021. V. 12. 725748. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.725748>
  61. Kross E., Verduyn P., Demiralp E. et al. Facebook use predicts declines in subjective well-being in young adults // *PloS One*. 2013. V. 8. e69841. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069841>
  62. Lahey B.B. Public health significance of neuroticism // *Am. Psychol.* 2009. V. 64. № 4. P. 241–256. <https://doi.org/10.1037/a0015309>
  63. Landeiro F., Barrows P., Nuttall Musson E. et al. Reducing social isolation and loneliness in older people: a systematic review protocol // *BMJ Open*. 2016. V. 7. № 5. P. e013778. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013778>
  64. Leigh-Hunt N., Bagguley D., Bash K. et al. An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness // *Publ. Health*. 2017. V. 152. P. 157–171. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.07.035>
  65. Li H., Horke S., Forstermann U. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2014. V. 237. № 1. P. 208–219. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.001>
  66. Li H. The role of oxidative stress in cardiovascular disease caused by social isolation and loneliness // *Redox Biol.* 2020. V. 37. 101585. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101585>
  67. Lim M.H., Manera K.E., Owen K.B. et al. The prevalence of chronic and episodic loneliness and social isolation from a longitudinal survey // *Sci. Rep.* 2023. V. 13. № 1. 12453. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39289-x>
  68. Liu Y., Mladinov D., Pietrusz J.L. et al. Glucocorticoid response elements and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in the regulation of endothelial nitric oxide synthase expression // *Cardiovasc. Res.* 2009. V. 81. № 1. P. 140–147. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn231>
  69. Lutgendorf S.K., DeGeest K., Dahmouh L. et al. Social isolation is associated with elevated tumor norepinephrine in ovarian carcinoma patients // *Brain Behav. Immun.* 2011 V. 25. № 2. P. 250–255. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.10.012>
  70. Mann F., Bone J.K., Lloyd-Evans B. et al. A life less lonely: the state of the art in interventions to reduce loneliness in people with mental health problems // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2017. V. 52. № 6. P. 627–638. <https://doi.org/10.1007/s00127-017-1392-y>
  71. Masi C.M., Chen H.Y., Hawkey L.C., and Cacioppo J.T. A meta-analysis of interventions to reduce loneliness // *Pers. Soc. Psychol. Rev.* 2011. V. 15. № 3. P. 219–266. <https://doi.org/10.1177/1088868310377394>
  72. Matthews K.A., Zhu S., Tucker D.C., Whooley M.A. Blood pressure reactivity to psychological stress and coronary calcification in the coronary artery risk development in young adults study // *Hypertension*. 2006. V. 47. № 3. P. 391–395. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000200713.44895.38>
  73. McNeal N., Scotti M.A., Wardwell J. et al. Disruption of social bonds induces behavioral and physiological dysregulation in male and female prairie voles // *Auton. Neurosci.* 2014. V. 180. P. 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.10.001>
  74. Mehta M.A., Golembo N.I., Nosarti C. et al. Amygdala, hippocampal and corpus callosum size following severe early institutional deprivation: the English and Romanian adoptees study pilot // *J. Child Psychol. Psychiatry*. 2009. V. 50. P. 943–951. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02001.x>

- org/10.1111/j.1469-7610.2009.02084.x
75. Meyers P.H., Nice C.M. Jr. The epidemiology of loneliness // Arch. Environ Health. 1964. V. 8. P. 775–776. <https://doi.org/10.1080/00039896.1964.10663756>
  76. Mumtaz F., Khan M.I., Zubair M., Dehpour A.R. Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model-A comprehensive review // Biomed. Pharmacother. 2018. V. 105. P. 1205–1222. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.086>
  77. Naik E., Dixit V.M. Mitochondrial reactive oxygen species drive proinflammatory cytokine production // J. Exp. Med. 2011. V. 208. № 3. P. 417–420. <https://doi.org/10.1084/jem.20110367>
  78. Ohta K.I., Suzuki S., Warita K. et al. Prolonged maternal separation attenuates BDNF-ERK signaling correlated with spine formation in the hippocampus during early brain development // J. Neurochem. 2017. V. 141. P. 179–194. <https://doi.org/10.1111/jnc.13977>
  79. Olujoke A.F., McCorry N.K., Donnelly M. Loneliness and social isolation interventions for older adults: a scoping review of reviews // BMC Public Health. 2020. V. 20. № 1. P. 129. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8251-6>
  80. Ong A.D., Uchino B.N., Wethington E. Loneliness and health in older adults: a mini-review and synthesis // Gerontology. 2016. V. 62. P. 443–449. <https://doi.org/10.1159/000441651>
  81. Oscar G., Wakabayashi M., Sugiyama Y. et al. Loneliness and increased hazardous alcohol use: data from a nationwide internet survey with 1-year follow-up // Int. J. Environ Res. Public Health. 2022. V. 19. № 19. P. 12086. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912086>
  82. Pace T.W., Hu F., Miller A.H. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression // Brain Behav. Immun. 2007. V. 21. P. 9–19. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.08.009>
  83. Paredes J., Szeto A., Levine J.E. et al. Social experience influences hypothalamic oxytocin in the WHHL rabbit // Psychoneuroendocrinology. 2006. V. 31. P. 1062–1075. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.06.007>
  84. Perissinotto C.M., Stijacic Cenzer I., Covinsky K.E. Loneliness in older persons: a predictor of functional decline and death // Arch. Intern. Med. 2012. V. 172. № 14. P. 1078–1083. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.1993>
  85. Powell N.D., Sloan E.K., Bailey M.T. et al. Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via  $\beta$ -adrenergic induction of myelopoiesis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. V. 110. № 41. P. 16574–16579. <https://doi.org/10.1073/pnas.1310655110>
  86. Preece M.A., Dalley J.W., Theobald D.E.H. et al. Region specific changes in forebrain 5-hydroxytryptamine1A and 5-hydroxytryptamine2A receptors in isolation-reared rats: an in vitro autoradiography study // Neuroscience. 2004. V. 123. P. 725–732. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2003.10.008>
  87. Peuler J.D., Scotti M.A., Phelps L.E. E al. Chronic social isolation in the prairie vole induces endothelial dysfunction: implications for depression and cardiovascular disease // Physiol. Behav. 2012. V. 106. № 4. P. 476–484. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.03.019>
  88. Powell N.D., Sloan E.K., Bailey M.T. et al. Social stress up-regulates inflammatory gene expression in the leukocyte transcriptome via beta-adrenergic induction of myelopoiesis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. V. 110. № 4. P. 16574–16579. <https://doi.org/10.1073/pnas.1310655110>
  89. Prior N.H., Bentz E.J., Ophir A.G. Reciprocal processes of sensory perception and social bonding: an integrated social-sensory framework of social behavior // Genes. Brain Behav. 2022. V. 21. № 3. e12781. <https://doi.org/10.1111/gbb.12781>
  90. Qualter P., Vanhalst J., Harris R. et al. Loneliness across the life span // Perspect. Psychol. Sci. 2015. V. 10. № 2. P. 250–264. <https://doi.org/10.1177/17456916155689>
  91. Rodriguez J.M., Monsalves-Alvarez M., Henriquez S., Llanos M.N., Troncoso R. Glucocorticoid resistance in chronic diseases // Steroids. 2016. V. 115. P. 182–192. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.09.010>
  92. Roth G.A., Mensah G.A., Johnson C.O. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 Study. GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. V. 76. № 25. P. 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
  93. Ruiz M.C., Appleton P.R., Duda J.L. et al. Social environmental antecedents of athletes' emotions // Int. J. Environ Res. Public Health. 2021. V. 18. № 9. P. 4997. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094997>
  94. Saha S. Role of the central nucleus of the amygdala in the control of blood pressure: descending pathways to medullary cardiovascular nuclei // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2005. V. 32. № 5–6. P. 450–456. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2005.04210.x>
  95. Schafer S.C., Wallerath T., Closs E.I. et al. Dexamethasone suppresses eNOS and CAT-1

- and induces oxidative stress in mouse resistance arterioles // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005. V. 288. № 1. H436–H444. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00587.2004>
96. *Sharma T., Padala P.R., Mehta J.L.* Loneliness and social isolation: determinants of cardiovascular outcomes // *Curr. Cardiol. Rev.* 2021. V. 17. № 6. e051121190873. <https://doi.org/10.2174/1573403X17666210129101845>
  97. *Schiavone S., Sorce S., Dubois-Dauphin M. et al.* Involvement of NOX2 in the development of behavioral and pathologic alterations in isolated rats // *Biol. Psychiatr.* 2009. V. 66. № 4. P. 384–392. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.033>
  98. *Schiavone S., Jaquet V., Trabace L., Krause K.H.* Severe life stress and oxidative stress in the brain: from animal models to human pathology // *Antioxidants Redox Signal.* 2013. V. 18. № 12. P. 1475–1490. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4720>
  99. *Schraml E., Quan P., Stelzer I., Fuchs R. et al.* Norepinephrine treatment and aging lead to systemic and intracellular oxidative stress in rats // *Exp. Gerontol.* 2007. V. 42. № 11. P. 1072– <https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.08.003>
  100. *Selye H.* Stress and the General Adaptation Syndrome // *Br. Med. J.* 1950. V. 1. № 4667. P. 1383–1392. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4667.1383>
  101. *Siegrist J., Sies H.* Disturbed redox homeostasis in oxidative distress: a molecular link from chronic psychosocial work stress to coronary heart disease? // *Circ. Res.* 2017. V. 121. № 2. P. 103–105. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311182>
  102. *Silverman M. N., Esther M. S.* Glucocorticoid regulation of inflammation and its behavioral and metabolic correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction // *Ann. NY Acad. Sci.* 2012. V. 1261. P. 55–63. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06633.x>
  103. *Siuda D., Tobias S., Rus A., Xia N., Forstermann U., Li H.* Dexamethasone upregulates Nox1 expression in vascular smooth muscle cells // *Pharmacology.* 2014. V. 94. № 1–2. P. 13–20. <https://doi.org/10.1159/000365932>
  104. *Sloan E.K., Capitanio J.P., Tarara R.P. et al.* Social stress enhances sympathetic innervation of primate lymph nodes: mechanisms and implications for viral pathogenesis // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. № 33. P. 8857–8865. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1247-07.2007>
  105. *Sloan E.K., Capitanio J.P., Tarara R.P., Cole S.W.* Social temperament and lymph node innervation // *Brain Behav. Immun.* 2008. V. 22. P. 717–726. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.10.010>
  106. *Sloan E.K., Capitanio J.P., Cole S.W.* Stress-induced remodeling of lymphoid innervation // *Brain Behav. Immun.* 2008. V. 22. P. 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.06.011>
  107. *Smith A.S., Birnie A.K., French J.A.* Social isolation affects partner-directed social behavior and cortisol during pair formation in marmosets, *Callithrix geoffroyi* // *Physiol. Behav.* 2011. V. 104. № 5. P. 955–961. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.06.014>
  108. *Smith K.J., Gavey S., Riddell N.E., Kontari P., Victor C.* The association between loneliness, social isolation and inflammation: a systematic review and meta-analysis // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020. V. 112. P. 519–541. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.002>
  109. *Surkalim D.L., Luo M., Eres R. et al.* The prevalence of loneliness across 113 countries: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2022. V. 376. e067068. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067068>
  110. *Thayer J.F., Lane R.D.* A Model of Neurovisceral Integration in Emotion Regulation and Dysregulation // *J. Affect. Disord.* 2000. V. 61. P. 201–216. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00338-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00338-4)
  111. *Treiber F.A., Kamarck T., Schneiderman N., Sheffield D., Kapuku G., Taylor T.* Cardiovascular reactivity and development of preclinical and clinical disease states // *Psychosom. Med.* 2003. V. 65. № 1. P. 46–62. <https://doi.org/10.1097/00006842-200301000-00007>
  112. *VanderWeele T.J., Hawkey L.C., Thisted R.A., Cacioppo J.T.* A marginal structural model analysis for loneliness: Implications for intervention trials and clinical practice // *J. Clin. Cons. Psychol.* 2011. V. 79. № 2. P. 225–235. <https://doi.org/10.1037/a0022610>
  113. *Valtorta N., Hanratty B.* Loneliness, isolation and the health of older adults: do we need a new research agenda? // *J. R Soc Med Suppl.* 2012. V. 105. № 12. P. 518–522. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2012.120128>
  114. *Valtorta N.K., Kanaan M., Gilbody S. et al.* Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies // *Heart.* 2016. V. 102. № 13. P. 1009–1016. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308790>
  115. *VanTieghem M., Korom M., Flannery J. et al.* Longitudinal changes in amygdala, hippocampus and cortisol development following early caregiving adversity // *Dev. Cogn. Neurosci.* 2021. V. 48. 100916. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2021.100916>

116. *Victor C.R., Yang K.* The prevalence of loneliness among adults: A case study of the United Kingdom // *J. Psychol.* 2012. V. 146. P. 85–104. <https://doi.org/10.1080/00223980.2011.613875>
117. *Wang X.R., Yang J.W., Ji C.S. et al.* Inhibition of NADPH oxidase-dependent oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla mediates the antihypertensive effects of acupuncture in spontaneously hypertensive rats // *Hypertension.* 2018. V. 71. № 2. P. 356–365. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09759>
118. *Wenzel P., Knorr M., Kossmann S. et al.* Lysozyme M-positive monocytes mediate angiotensin II-induced arterial hypertension and vascular dysfunction // *Circulation.* 2011. V. 124. № 12. P. 1370–1381. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.034470>
119. *White C.N., VanderDrift L.E., Heffernan K.S.* Social isolation, cognitive decline, and cardiovascular disease risk // *Curr. Opin. Psychol.* 2015. V. 5. P. 18–23.
120. *Williams R.B., Barefoot J.C., Califf R. et al.* Prognostic importance of social and economic resources among medically treated patients with angiographically documented coronary artery disease // *JAMA.* 1992. V. 267. P. 520–524.
121. World Health Organization (WHO). 2020. Fact sheets: Cardiovascular diseases (CVDs). [http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
122. *Xia N., Li H.* Loneliness, Social Isolation, and Cardiovascular Health // *Antioxid. Redox Signal.* 2018. V. 28. № 9. P. 837–851. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7312>
123. *Yang S., Zhang L.* Glucocorticoids and vascular reactivity // *Curr. Vas.c Pharmacol.* 2004. V. 2. № 1. P. 1–12. <https://doi.org/10.2174/1570161043476483>
124. *Yu Y., Wei S.G., Zhang Z.H. et al.* Does aldosterone upregulate the brain renin-angiotensin system in rats with heart failure? // *Hypertension.* 2008. V. 51. № 3. P. 727–733. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.099796>

## Social Isolation: Relationship with Cardiovascular Diseases

G. I. Lobov\*

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

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

**Abstract** – Social and demographic changes in the recent decades have led to an increase in the prevalence of social isolation and loneliness in modern society. Social isolation and loneliness are common but underrated factors that determine health, especially cardiovascular health. In addition, the results of various studies have shown that the negative impact of loneliness and social isolation leads to dysfunction of other systems. Social isolation and loneliness are accompanied by the development of oxidative stress in brain structures. This stress activates neurons in the prefrontal cortex and limbic areas, which is accompanied by prolonged increased production of glucocorticoid hormones, eventually leading to resistance to glucocorticoids. At the same time, the sympathetic nervous system is also activated, which, against the backdrop of resistance to glucocorticoids, causes a persistent increase in blood pressure and the development of a pro-inflammatory state. As a result, lonely people experience increased peripheral vascular resistance and increased blood pressure. In addition, the atherosclerotic changes in the arteries develop faster. Although the molecular mechanisms responsible for increased cardiovascular risk in lonely and socially isolated people are not well studied, these changes have been proven to contribute to an increased risk of developing cardiovascular disease. Current measures to fight against loneliness and social isolation have the potential to reduce their negative impact on health. However, given their limited use, their effectiveness for society as a whole is insufficient. In order to better understand the mechanisms of the negative impact of loneliness and social isolation on cardiovascular health, more in-depth research and the development of more effective interventions are needed.

**Keywords:** social isolation, loneliness, hypothalamic-pituitary-adrenocortical system, inflammation, oxidative stress, cardiovascular diseases

УДК 615.015:616-053.9

## ФАКТОР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ РОСТА GDF11 КАК ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ СО СТАРЕНИЕМ

© 2024 г. Д. В. Куркин<sup>а,б\*</sup>, Д. А. Бакулин<sup>а,б</sup>, Е. И. Морковин<sup>а</sup>, А. В. Стрыгин<sup>а</sup>,  
В. И. Петров<sup>а</sup>, А. И. Робертус<sup>б</sup>, О. В. Иванова<sup>б</sup>, Ю. А. Колосов<sup>б</sup>

<sup>а</sup>ФГБОУ ВО Волгоградский Государственный медицинский университет, Волгоград, 400087 Россия

<sup>б</sup>ФГБОУ ВО МГМСУ им А.И. Евдокимова, Москва, 127473 Россия

\*e-mail: strannik986@mail.ru

Поступила в редакцию 20.06.2023 г.

После доработки 05.08.2023 г.

Принята к публикации 30.08.2023 г.

В статье представлен обзор литературных источников, посвященных физиологической роли и функциям некоторых белков суперсемейства TGF $\beta$ , а именно GDF11 и GDF8, а также их места в патогенезе ряда заболеваний, риск которых увеличивается с возрастом. Описано возможное терапевтическое использование указанных протеинов. Показано, что роль GDF11 в патогенезе описанных заболеваний неоднозначна. GDF11 является ранее нераспознанным регулятором ремоделирования кости, предотвращает гипертрофию миокарда, а также улучшает состояние животных с экспериментальным сахарным диабетом или нейродегенерацией. Антипролиферативное действие GDF11 также наблюдается при многих онкологических заболеваниях. Однако GDF11 может оказывать негативное влияние на метаболизм мышечной и костной ткани, что может являться ограничением для его применения при некоторых состояниях. Ввиду различий в экспрессии и функции GDF11 в сердечной, нервной, мышечной и других тканях, его разнонаправленным действием и узком терапевтическом диапазоне рекомбинантного GDF11, необходимы дальнейшие исследования для выявления оптимального спектра показаний и ограничений, дозирования и способов снижения побочного действия.

**Ключевые слова:** GDF11, GDF8, TGF $\beta$ , старение, нейродегенерация, остеопороз, гипертрофия кардиомиоцитов

**DOI:** 10.31857/S0301179824010056

### ВВЕДЕНИЕ

Старение – сложное явление, становящееся все более актуальным для систем здравоохранения из-за увеличения продолжительности жизни в мире. На фоне этого процесса происходят регрессивные локальные и системные изменения в органах и тканях организма, влекущие за собой возникновение возрастных заболеваний или ухудшение течения имеющихся патологий [4, 5]. Многие современные исследования направлены на поиск методов отсрочивания формирования возрастных изменений в организме или замедления старения, а также на коррекцию сопутствующих ему состояний [6, 10]. Сегодня обсуждается возможная роль GDF11 в качестве нового антивозрастного агента, обладающего пронеурогенными и проангиогенными свойствами, а также способного смягчать течение ассоциированных с возрастом заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, сахарный диабет и др. [32, 46, 85]. Однако на данный момент существует ряд противоречий насчет положительного влияния GDF11 на

стареющий организм: до конца не установлена его роль в патофизиологии некоторых заболеваний, в том числе из-за высокой гомологии с миостатином, также известным как GDF8.

Авторы настоящего обзора долгое время занимаются поиском фармакологических подходов к коррекции ассоциированных со старением патологий и состояний, таких как острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет, стресс, недостаточность половых гормонов, эндотелиальная дисфункция и др. [2, 7–9, 56]. Интересующие фармакологические подходы включают малые молекулы, экстракты, а также пептидные препараты, одним из компонентов которых в ближайшем будущем может стать и GDF11.

### ОТКРЫТИЕ

Широко освещенная в мифологии идея об омоложении с помощью молодой крови имеет научное подтверждение уже более 60 лет, хотя механизмы этого эффекта оставались неясными до недавнего

времени [57]. По мере развития геронтологии становится все более очевидным, что многие заболевания и биологические процессы, включая старение, приводят к системным изменениям в масштабах всего организма, что, в свою очередь, способствует локальным тканевым изменениям [1, 3].

На модели гетерохронного парабиоза (ГП), хирургическим путем имитирующей общий кровоток у старых и молодых животных, было показано, что старение представляет собой результат воздействия различных факторов, ведущих к возрастным как местным, так и общим изменениям в организме [25, 33, 102]. Исследования группы ученых Медицинской школы Стэнфордского университета в 2005 [24] и 2010 гг. [71] показали, что за возрастное снижение регенеративной способности тканей ответственна сниженная реактивность тканеспецифичных и гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников (hematopoietic stem and progenitor cells – HSPC), представляющих собой одни из наиболее чувствительных клеток к воздействию крови молодого организма на старый в условиях ГП. Именно от HSPC, путем восстановления характерной для молодого организма регуляторной транскрипционной программы, а также цитокин-опосредованных межклеточных коммуникаций зависит изменение состояния клеток гемопоэтической и иммунной систем [70].

В некоторых органах и клетках с использованием ГП было исследовано влияние внешних для клетки факторов на механизмы старения, что было осуществлено путем переноса ассоциированного со старением фенотипа (т. е. от старого к молодому и наоборот). В реализацию этих эффектов вовлекались специфические факторы, экспрессия которых повышается с возрастом: B2M (бета-2-микроглобулин), CCL11 (C-C motif chemokine ligand 11) и TGF $\beta$  (трансформирующий фактор роста бета) и ФНО- $\alpha$  (фактор некроза опухоли-альфа). Данные ассоциированные со старением факторы в отдельных исследованиях негативно влияли на нейрогенез у взрослых лабораторных животных [89]. Исследования, основанные на модели ГП, показали, что старение происходит как сложное взаимодействие внутриклеточных и внеклеточных механизмов. Интересно, что при трансплантации стареющей мышцы молодому пациенту ткань успешно регенерируется, хотя при пересадке пожилому пациенту молодая мышца деградирует. По данным Conese et al., 2017, за эти взаимные эффекты могут быть ответственны как местные, так и системные факторы [26].

Старение зачастую связано с саркопенией – уменьшением массы и функции скелетных мышц [30], которая у пожилых людей может прогрессировать до инвалидности [90]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе саркопении, считаются мно-

гофакторными [31]. В 2013 г. была опубликована революционная работа, в которой предполагалось, что фактор дифференцировки роста 11 (GDF11) может быть хорошим кандидатом для реверсии возрастной гипертрофии сердца, наблюдаемой в модели ГП [67]. Год спустя, в 2014 г., журнал Science опубликовал несколько работ той же исследовательской группы из Гарвардского университета, в которых сообщалось, что системное введение GDF11 обращает вспять саркопению, а также сосудистые и нейрогенные нарушения ЦНС [52, 98]. Хотя роль GDF11 в процессах регенерации изучена недостаточно, в тот момент GDF11 назывался “фактором омоложения” – термин, взятый из комментария, опубликованного Jocelyn Kaiser в том же номере журнала Science [50], а Karoline E. опубликовала еще один аналогичный комментарий в журнале Cell под названием “GDF11 и мифический фонтан молодости” [18].

### СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ БЕЛКОВ GDF8 И GDF11

Фактор дифференцировки роста 11 (growth differentiation factor – GDF11), также известный как костный морфогенетический белок 11 (bone morphogenetic protein – BMP11), и его гомолог – миостатин (GDF8) являются близкородственными членами надсемейства трансформирующих факторов роста  $\beta$  (TGF $\beta$ ) [73, 74]. Впервые GDF11 идентифицировали McPherron et al. в 1999 г., выделив GDF11 человека и мыши и охарактеризовав его функцию как формирование осевого скелета [73]. Двумя годами ранее та же группа обнаружила, а также охарактеризовала и GDF8 [74]. Суперсемейство секретируемых белков TGF $\beta$  включает более 30 структурно связанных, но функционально отличных белков [108], которые играют важнейшую роль в развитии и формировании эмбриональных тканей, заживлении ран и физиологическом обновлении тканей [22]. Большое суперсемейство протеинов TGF $\beta$  включает три подкласса: непосредственно TGF $\beta$ , костные морфогенетические белки (BMPs) и активины / ингибины, к последним принадлежат GDF8 и GDF11 [12].

GDF8 и GDF11 имеют 89% идентичности в последовательности своих зрелых C-концевых сигнальных доменов и 54% идентичности в N-терминальных продоменах [97] и связываются со сходными рецепторами и внеклеточными антагонистами. Подобно другим TGF $\beta$  [103], GDF8 и GDF11 представляют собой дисульфид-связанные димеры, которые первоначально синтезируются в качестве предшественников, впоследствии расщепляющихся фурин-подобными протеазами для отделения N-концевого продомена от C-концевого зрелого домена. В отличие от большинства

TGFβ-лигандов, зрелые GDF8 и GDF11 остаются тесно связанными со своими продоменами, удерживая их в латентном состоянии [80]. Активация лиганда требует дополнительного расщепления продомена с помощью BMP1/толлоидных (TLD) металлопротеиназ [107].

Ген GDF11 картирован в хромосоме человека 12q13.2 [97]. Он кодирует белок из 407 аминокислот с сигнальной последовательностью для секреции, сайтом протеолитического процессинга RXXXR и областью на С-конце, содержащей высококонсервативную структуру остатков цистеина [121]. Белковая конвертаза PCSK5 является одним из основных белков, действующих на GDF11, активируя зрелый GDF11 посредством протеолитического процесса в основных сайтах продомена [36]. Элиминация PCSK5 у эмбрионов мышей была связана с аномальной экспрессией генов Hlxb9 и Nox, вызывающих дефекты в переднезаднем паттернировании эмбриона и явно предполагающих взаимосвязь с функциями GDF11 [57,106].

Биологический димер GDF11 состоит из двух копий асимметричной единицы [84, 107, 108]. Асимме-

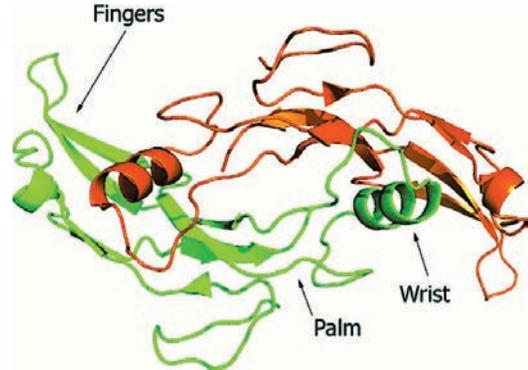


Рис. 1. Общая структура протеина-гомомера GDF11 человека.

тричная единица состоит из одной полипептидной цепи GDF11 и принимает каноническую гомодимерную форму семейства TGFβ в результате кристаллографической симметрии. Данную структуру можно сравнить с “рукой”: (рис. 1): четырехцепочечный β-лист, состоящий из “пальцев”, структура цистинового узла занимает “ладонь”, а α-спираль образует “запястье”. В активной димерной форме “ладони” мономеров связаны одной дисульфидной связью

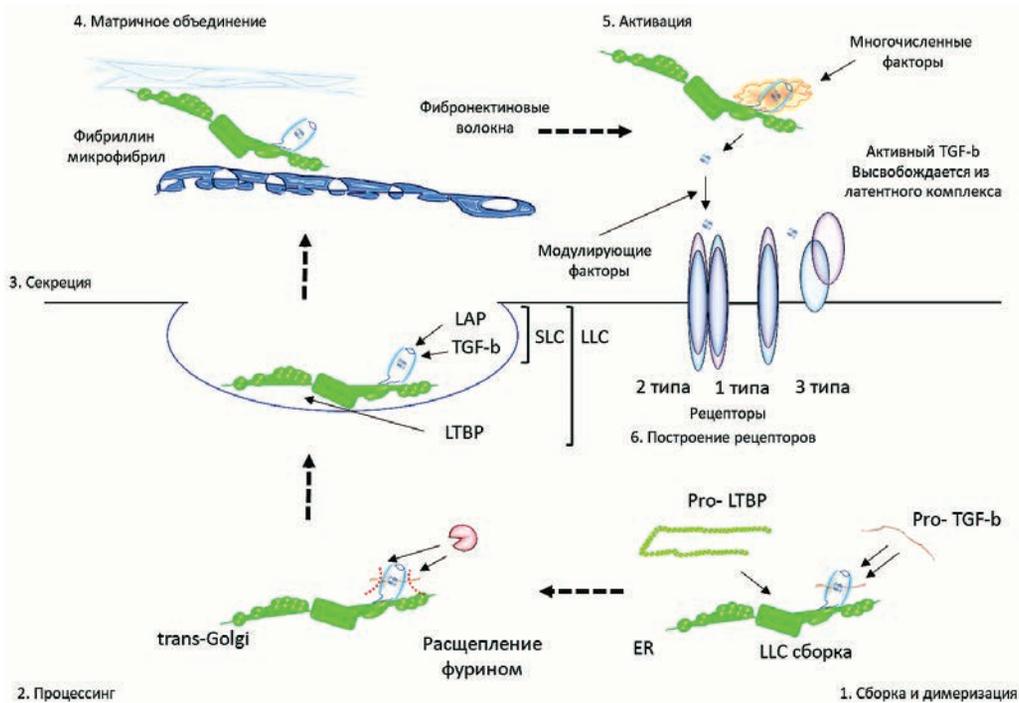


Рис. 2. Биосинтез белков семейства TGF-β. Адаптировано из [87]. 1 – TGF-β и латентный TGFβ-связывающий белок (LTBP) транслируются в ЭПР, где про-TGFβ димеризуется, а затем дисульфидно связывается с LTBP с образованием тройного комплекса; 2 – димер TGFβ отщепляется от своего пропептида (ассоциированный с латентностью пептид [LAP]) в трансети Гольджи, но TGFβ и LAP остаются прочно связанными посредством нековалентных взаимодействий, образующих большой латентный комплекс (LLC); 3 – после секретирования LTBP может связывать различные матричные волокна, которые изолируют латентный TGFβ, пока он не высвобождается активатором; 4 – затем латентный комплекс активируется одним из нескольких потенциальных механизмов, высвобождая зрелый TGFβ; 5 – активный TGFβ может связываться с рецепторами клеточной поверхности; 6 – хотя другие факторы также могут связывать активный фактор роста на этой стадии: ингибировать либо способствовать связыванию с рецептором.

в антипараллельной конфигурации. Перебегающая упаковка соседних димеров приводит к контактам не только между “пальцами”  $\beta$ -листа соседних молекул, но также между “запястьем” главной спирали родственной димерной единицы и такими же “пальцами” соседних молекул [84]. Обширные кристаллические контакты наблюдаются между двумя димерами в асимметричной единице и с соседними молекулами, связанными с симметрией.

GDF8 экспрессируется в постнатальном периоде скелетными и сердечными мышцами и уменьшает массу скелетных мышц, действуя как на количество, так и на размер миоцитов [76]. Нокауты по GDF8 у мышей (*Gdf8<sup>-/-</sup>*) выживают и во взрослом возрасте имеют ярко выраженный гипермышечный фенотип, который может быть воспроизведен у мышей дикого типа с использованием природных антагонистов GDF8, таких как фоллистатин, фоллистатиноподобный белок 3 и сывороточный белок 1, связанный с фактором дифференцировки роста GASP1 [107, 113]. Напротив, GDF11, по-видимому, действует более широко, регулируя эмбрио- и органогенез. Селезенка, поджелудочная железа, почки и скелетные мышцы способны экспрессировать GDF11 и постнатально. Тем не менее точная роль GDF11 у взрослых особей млекопитающих трудноопределима из-за высокой летальности эмбрионов мышей, нокаутных по гену GDF11 [101].

Знание особенностей процессов синтеза и секреции белков семейства TGF- $\beta$  поможет в поиске путей воздействия на различные звенья указанных процессов с целью модулирования активности GDF11 после установления возможной терапевтической пользы (рис. 2).

### СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ GDF11

Основным сигнальным путем, посредством которого GDF11 оказывает свои биологические эффекты, является путь TGF- $\beta$ /SMAD. SMAD представляет собой семейство внутриклеточных белков, принимающих сигналы от множества лигандов, таких как активин, ингибин, BMP, GDF, TGF $\beta$  и др. [37, 62]. Белки этого семейства составляют три функциональных класса: SMAD-рецепторы (R-SMAD), SMAD-медиаторы (Co-SMAD) и SMAD-ингибиторы (I-SMAD) [76]. К R-SMAD относятся SMAD<sub>1</sub>, SMAD<sub>2</sub>, SMAD<sub>3</sub>, SMAD<sub>5</sub> и SMAD<sub>8</sub>. К Co-SMAD относится только SMAD4. I-SMAD состоят из SMAD<sub>6</sub> и SMAD<sub>7</sub> [91].

В состоянии покоя R-SMAD и Co-SMAD преимущественно находятся в цитоплазме клетки, а I-SMAD — в основном в ядре. После связывания лиганда TGF $\beta$  рецепторы рекрутируют и фосфорилируют SMAD<sub>2/3</sub> и SMAD<sub>1/5/8</sub> с помощью лигандов BMP [125]. После C-концевого фосфорилирования

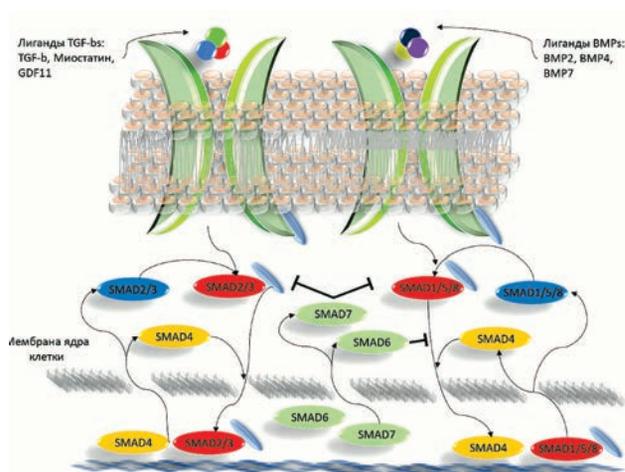


Рис. 3. Схема сигнального пути TGF- $\beta$ /SMAD. Адаптировано из [61].

R-SMAD становятся активированными, высвобождаются из рецепторного комплекса и образуют тройной комплекс, состоящий из двух R-SMAD и молекулы SMAD<sub>4</sub> [48]. Затем этот комплекс перемещается в ядро для регуляции экспрессии генов-мишеней. После того, как произошел клеточный ответ, комплексы R-SMAD-SMAD<sub>4</sub> в ядре дефосфорилируются, а затем деполимеризуются. Деполимеризованные белки повторно попадают в цитоплазму через ядерную пору, реализуя рециклинг R-SMAD и SMAD<sub>4</sub> [77].

I-SMAD отвечает за негативную регуляцию и подавляет передачу сигналов TGF $\beta$ /SMAD [28]. Когда лиганды связываются с рецепторами, SMAD<sub>7</sub> перемещается из ядра в цитоплазму и связывание с рецептором типа I предотвращает фосфорилирование R-SMAD, подавляя экспрессию специфических генов. SMAD<sub>6</sub> действует иначе, чем SMAD<sub>7</sub>, [61]. После активации рецепторов SMAD<sub>6</sub> перемещается из ядра в цитоплазму и конкурирует с SMAD<sub>4</sub> за связывание с SMAD<sub>4</sub>, выступая в качестве ингибитора передачи сигналов TGF- $\beta$ /SMAD (рис. 3).

### РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ GDF8 И GDF11

Для изучения роли GDF8 и GDF11 в различных патогенетических процессах, а также модуляции их активности с целью потенциального терапевтического вмешательства требуется знание о регуляции активности данных белков.

Регуляция GDF8 и GDF11, по-видимому, является сложной, поскольку было идентифицировано несколько белков, которые способны связывать эти лиганды и ингибировать их активность. Одним из этих связывающих белков является GDF-ассоциированный сывороточный белок-1 (GASP<sub>1</sub>) [105]. GASP<sub>1</sub>, также известный как WFIKKNR или WFIKKN2, содержит много консервативных доменов, связанных с протеазоингибирующими белка-

ми, включая домен кислого сывороточного белка (whey acidic protein – WAP), домен фоллистатина / казала, домен Ig, два tandemных домена Кунитца и домен нетрина [79]. GASP<sub>1</sub> тесно связан с GASP<sub>2</sub>, также известным как WFIKKN или WFIKKN1, который имеет такую же общую доменную структуру и 54% идентичности аминокислотных последовательностей с GASP<sub>1</sub> [55]. Было показано, что как GASP<sub>1</sub>, так и GASP<sub>2</sub> способны блокировать активность GDF8 и GDF11 *in vitro*, а сверхэкспрессия GASP<sub>1</sub> улучшает мышечный рост у мышей, что схоже с ингибированием активности GDF8. Таким образом, результаты при блокировании миостатина были аналогичны полученным при повышенной экспрессии его ингибитора – усиленный мышечный рост наблюдался в обоих случаях. В исследованиях было показано, что и GASP<sub>1</sub>, и GASP<sub>2</sub> действуют, блокируя первоначальное связывание лиганда с его рецептором [78]. Также показано, что мыши, несущие нацеленные мутации в *Gasp*<sub>1</sub> и/или *Gasp*<sub>2</sub>, имеют нарушения фенотипов скелетных мышц и осевого скелета, соответствующие измененной передаче сигналов GDF8 и GDF11 [59].

Кардиопротекторный и миопротекторный эффекты белка GDF11 связаны с несколькими сигнальными молекулами, включая путь MAPK-p38-миоглианин [42]. Нейропротекторное действие GDF11 связано с регуляцией пролиферации и дифференцировки нейронов головного мозга посредством изменения активности факторов транскрипции p57 (Kip2) и p27 (Kip1). GDF11 может рассматриваться как потенциальная мишень для геропротекторных препаратов, что было продемонстрировано на примере пептида Glu-Asp-Arg, обладающего сходными с GDF11 нейропротекторными и миопротекторными свойствами [53]. Для пептидов Glu-Asp-Arg, Ala-Glu-AspGly и Lys-Glu в промоторной области GDF11 обнаружены сайты связывания CCTGC, ATTTC и GCAG.

### РОЛЬ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ НЕКОТОРЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ / ПРОЦЕССОВ И ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ИЛИ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

Концентрация циркулирующих белков изменяется на протяжении всей жизни, и они могут выступать в качестве потенциальных биомаркеров старения, а также, возможно, мишеней для модификации патологических процессов, ассоциированных со старением. Члены суперсемейства TGFβ могут принимать участие в патогенезе, на первый взгляд независимых заболеваний, риск которых растет с возрастом.

#### Онкологические заболевания

GDF11 экспрессируется в печени и выполняет регуляторную функцию в ее развитии [40,61]. В ис-

следовании Escobedo-Calvario et al., 2022, с использованием линии клеток гепатокарциномы человека Huh-7, клеточной линии макрофагов THP-1 и антител против SMAD<sub>2</sub> и SMAD<sub>3</sub> методом вестерн-блоттинга было показано, что обработка макрофагов раствором GDF11 индуцировала активацию SMAD путем специфического фосфорилирования. Было замечено, что GDF11 не влияет на жизнеспособность, пролиферацию и морфологию клеток при различных полярностях. Влияние GDF11 на макрофаги двойственно за счет увеличения специфических маркеров в неактивированных клетках, поэтому GDF11 оказывает различный эффект в зависимости от состояния активации. GDF11 нарушает метаболизм холестерина, снижая уровень общего холестерина в неактивированных макрофагах. Наконец, GDF11 повышает уровень АФК, особенно супероксид-аниона, характерного для фагоцитирующих макрофагов M1. Таким образом, GDF11 оказывает иммуномодулирующее действие, снижая титр проопухолевых маркеров и содержание холестерина, что может иметь важное значение для разработки методов лечения гепатокарциномы человека [35].

Экспрессия мРНК GDF11 была подавлена на клеточной линии гепатокарциномы человека, по сравнению с экспрессией в соответствующих нормальных тканях, на что указывали анализ микрочипов комплементарной ДНК и поиск в базе данных OncoPrint. Результаты данного анализа были аналогичными полученным на линиях клеток HepG2 и SMMC-7721 рака печени: GDF11 может являться новым онкомаркером у пациентов с раком печени [121].

Аденокарцинома молочной железы остается актуальной проблемой и требует разработки новых подходов к целевой терапии, несмотря на наличие принятых и установленных вариантов лечения [109]. GDF11 обычно присутствует в нормальном эпителии молочной железы, но теряет функцию во время патогенеза трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) из-за негенетического нарушения его биоактивности [16]. При обработке клеточных линий инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека MCF-7 и ТНРМЖ MCF10A-5E наблюдалось снижение миграционной и пролиферативной способности клеток, а также повышение процента их гибели, что показывает возможность разработки GDF8 и GDF11 как агентов для химиотерапевтического лечения рака молочной железы. Однако требуется более подробно изучить влияние GDF8 и GDF11 на пролиферацию и выживаемость этого типа раковых клеток.

Концентрация GDF11 в опухолевой ткани поджелудочной железы ниже, чем в окружающей здоровой, а экспрессия этого фактора роста в линии

опухолевых клеток поджелудочной железы — низкая. В группе из 63 человек с раком поджелудочной железы пациенты с высокой экспрессией GDF11 имели значительно лучшие показатели выживаемости, по сравнению с пациентами с низкой экспрессией GDF11 [97]. Сверхэкспрессия GDF11 в клетках PANC-1 (клеточная линия протокового рака поджелудочной железы) подавляла способность к пролиферации, миграции и инвазии *in vitro*. Ингибирование GDF11 в CFPAC-1 (протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, полученной от мужчины с муковисцидозом) показало обратные результаты. Кроме того, повышенная экспрессия GDF11 способствовала апоптозу, а подавленная экспрессия GDF11 ингибировала апоптоз в клеточных линиях PANC-1 и CFPAC-1 [66]. В то же время у пациентов с колоректальным раком, опухоли которых имели высокую экспрессию GDF11, показана более высокая частота метастазирования в лимфатические узлы и летальность. Кроме того, у пациентов с высокой экспрессией GDF11 общая выживаемость была значительно ниже, чем у пациентов с низкой экспрессией GDF11 [115]. Таким образом, роль GDF11 может быть противоположной при различных видах онкологических заболеваний.

#### Остеопороз

GDF11 был идентифицирован как новый фактор, влияющий на остеопороз. Zhang et al. показали, что GDF11 может влиять на остеогенез, ингибируя активность PPAR $\gamma$  ( $\gamma$ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом) [119]. Li et al. выявили, что ингибирование активности GDF11 у трансгенных мышей повышает активность остеобластов и способствует ремоделированию костей [63]. Предполагается, что GDF11 ингибирует дифференцировку остеобластов. Он подобно GDF8 стимулирует RANKL-опосредованный остеокальциногенез через SMAD $_{2/3}$ -зависимый путь TGF- $\beta$  [95, 120]. GDF11 быстро индуцирует фосфорилирование SMAD $_{2/3}$  и c-Fos как *in vitro*, так и *in vivo* и увеличивает транскрипцию Nfatc1. GDF11 также ингибирует дифференцировку остеобластов за счет SMAD $_{2/3}$ -зависимой репрессии Runx2 [69]. Кроме того, лечение рекомбинантным GDF11 (rGDF11) ухудшает регенерацию костной ткани как у молодых, так и у старых мышей, а блокирование функции GDF11 предотвращает потерю костной массы, вызванную дефицитом эстрогена, и облегчает течение возрастного остеопороза [100].

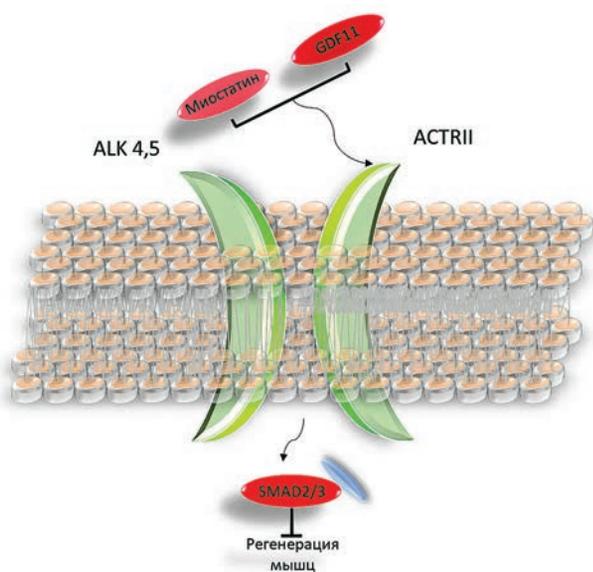
Таким образом, GDF11 является ранее нераспознанным негативным регулятором остеогенеза. У женщин в постменопаузе было обнаружено, что повышение уровня GDF11 в сыворотке крови было в значительной степени связано с поясничным остеопорозом [44]. Инъекции rGDF11 вызы-

вают потерю костной массы мышцей [112]. В то же время блокирование эндогенной функции GDF11 предотвращает потерю костной ткани, вызванную дефицитом эстрогена, и возрастной остеопороз [44], что послужило основой для разработки новых стратегий лечения остеопороза. Ярким примером является деносумаб, который представляет собой моноклональное антитело к RANKL, целью которого является ингибирование избыточной резорбции кости [17]. GDF11 является сильным стимулятором RANKL-индуцированного образования остеокластов [65]. Следовательно, ингибирование GDF11 может быть новым потенциальным подходом к лечению остеопороза, особенно у пациентов с высоким уровнем GDF11.

#### Влияние GDF11 на кардиомиоциты

Предполагается, что уровень GDF11 выше физиологического вызывает истощение как скелетных, так и сердечной мышце. GDF11 следует рассматривать не как терапевтический агент, а как потенциальный биомаркер при заболеваниях, связанных с мышечным истощением [43]. Однако при определенных состояниях повышенный уровень GDF11 может иметь терапевтический потенциал: результаты некоторых исследований указывают на предотвращение индуцированной тестостероном и фенилэфрином гипертрофии кардиомиоцитов при предварительном введении GDF11. Данный эффект опосредуется модулированием сигнального пути SMAD $_{2/3}$  через повышение внутриклеточного Ca $^{2+}$  в кардиомиоцитах [29]. Опосредованное действием GDF11 предотвращение гипертрофии кардиомиоцитов блокировалось хелатированием внутриклеточного Ca $^{2+}$  с помощью BAPTA-AM или предварительной обработкой ингибиторами инозитол-1,4,5-трифосфатного (IP3) пути. GDF11 дозозависимо увеличивает уровни фосфорилирования SMAD $_{2/3}$ , а ингибирование IP3-зависимого высвобождения Ca $^{2+}$  отменяет GDF11-индуцированную активацию SMAD $_{2/3}$  [29]. Обусловленное GDF11 повышение внутриклеточного Ca $^{2+}$ , предотвращающее гипертрофию кардиомиоцитов, в своей следующей работе авторы связывают со стимуляцией митохондриального метаболизма из-за большего поглощения Ca $^{2+}$  митохондриями [39].

Не во всех экспериментальных работах подтвердилась гипотеза о способности GDF11 снижать связанную с возрастом патологическую гипертрофию сердца. В работе Smith S.C. et al. [99] курсовое введение rGDF11 24-месячным мышам C57BL/6 не оказало какого-либо существенного влияния на размер, структуру или функцию сердца. Также авторы не смогли зафиксировать снижения уровня GDF11 с возрастом из-за его низкого плазменного уровня как у молодых, так и старых животных. Стоит отме-



**Рис. 4.** Эффекты GDF11 и миостатина на мышечную регенерацию. Адаптировано из [30].

туть, что авторам также не удалось воспроизвести саму патологическую сердечную гипертрофию у 24-месячных здоровых мышей C57BL/6, что может снижать ценность выводов данной работы.

В эксперименте на культурах миоцитов человека, полученных от взрослых доноров, добавление рекомбинантного GDF8 или GDF11 приводило к уменьшению количества мышечных трубочек. Подавление дифференцировки наблюдалось в меньших, по сравнению с GDF8, дозах GDF11 [39]. Снижение количественно оценивалось путем определения процента ядер, положительных по тяжелым цепям миозина [29]. И GDF8, и GDF11 значительно снижали количество волокон, содержащих тяжелые цепи миозина. Следовательно, GDF11, как и GDF8, является прямым ингибитором дифференцировки скелетных мышц (рис. 4).

Таким образом, если принять, что GDF11 отрицательно влияет на рост и регенерацию мышц и его концентрация растет с возрастом, следует ожидать негативные последствия от применения GDF11 у пожилых пациентов [30]. Применение этого фактора с терапевтической целью весьма затруднительно, поскольку активируемый им сигнальный путь ингибирует регенерацию мышц.

#### *Старение*

В настоящее время скелетные мышцы признаны тканью, играющей важную роль в системном старении и продолжительности жизни. Связь между мышечной функцией и старением была подтверждена исследованиями на модельных организмах: у мышей и дрозофил с генетически измененной мышечной тканью наблюдали измененные реакции и в других тканях [85].

Недавние исследования показали, что GDF11 является возможным биомаркером прогрессирующего биологического старения и нарушения устойчивости организма к стрессу. Однако, хотя уровень GDF11 может коррелировать с хронологическим старением, он не является надежным показателем этого процесса, так как биологическое и хронологическое старение имеет разные аспекты и механизмы [41]. Уровни GDF11 не снижаются у мужчин или женщин в зависимости от возраста. Однако у пожилых людей с аортальным стенозом, перенесших хирургическое вмешательство, наблюдались значимые связи между исходными циркулирующими концентрациями GDF11 и сопутствующей патологией, слабостью, множественными послеоперационными осложнениями и повторной госпитализацией [92]. Эти наблюдения были уникальными для GDF11 и не наблюдались в исследованиях с GDF8. Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять обобщенность этих результатов, перспективность GDF11 в качестве предиктора исходов для здоровья и в итоге – потенциальные условия, в которых GDF11 и активируемые им сигнальные пути могут использоваться для терапевтических целей [93].

В эксперименте с использованием модели ускоренного старения мышей (мыши с дефицитом *Zmpste24*), которая имеет большинство черт, присутствующих естественному старению, изучалось анти-возрастное (геропротекторное) действие GDF11. Результаты показали, что введения белка GDF11 недостаточно для увеличения продолжительности жизни этих прогероидных мышей [38].

Поскольку иммунореагенты не могут достоверно различать активный GDF11 и GDF8, большинство исследователей полагались на измерение уровней мРНК, которые могут лишь частично отражать уровни белка. То, каким образом уровни GDF11 изменяются с возрастом и состоянием болезни, требует тщательного изучения. Учитывая высокую гомологию между активными доменами GDF11 и GDF8, можно предположить, что некоторые иммунореагенты, особенно используемые в первых работах, могли обнаруживать как GDF11, так и GDF8 [72].

До недавнего времени исследования степени влияния уровня GDF11 в крови были неточными из-за недостаточно специфических методов обнаружения ввиду высокой гомологии между GDF11 и GDF8. Первоначальное исследование с использованием количественного определения аптамеров и антител и применением низкоспецифичных в отношении GDF8 и GDF11 реагентов обнаружило результаты, свидетельствующие о снижении уровня GDF11 с увеличением возраста мышей [81]. В исследованиях с высокоспецифичными в отношении

**Таблица 1.** Краткое изложение противоречивых возрастных изменений уровней циркулирующего GDF11 у разных видов на основе использования различных методов обнаружения. Адаптировано из [32]

Исследование	GDF11 с возрастом	Компонент крови	Организм	Метод	Источник	Специфичность <sup>а</sup>
Loffredo F.S. et al. (2013)	↓	Плазма	М	SOMAmer; immunoblotting	SOMALogic	
Abcam	нет					
Zhang Yet al. (2015)	↓	Сыворотка	М, Н	Commercial ELISA	Huzhan	нет
Tian J. et al. (2018)	↓	Плазма	Н	Commercial ELISA	Ray Biotech	нет
Anon-Hidalgo J. et al. (2019)	↓	Сыворотка	Н	Commercial ELISA	BlueGene Biotech	нет
Egerman M.A. et al. (2015)	↑/=	Сыворотка	М, R, Н	In-house ELISA	R&D6	да <sup>б</sup>
Bueno J.L. et al. (2016)	↑/=	Сыворотка/ плазма				
	Н	Commercial ELISA	Cusabio	нет		
Chen Yet al. (2016)	↑	Сыворотка	Н	In-house ELISA	R&D6	нет <sup>б</sup>
Liu A. et al. (2018)	↑	Сыворотка	М	Immunoblotting	R&D6	нет <sup>б</sup>
Schafer M.J. et al. (2016)	=	Сыворотка	Н	LC-MS/MS	-	да
Ahn S.Tet al. (2016)	=	Сыворотка	D	Commercial ELISA	MyBioSource	нет
Yng R. et al. (2017)	=	Плазма	Н	Commercial ELISA	Elabscience	нет
Kalampouka I. et al. (2018)	=	Плазма	Н	Commercial ELISA	R&D	нет
Semba R.D. et al. (2018)	=	Плазма	Н	SRM assay, LC-MS/MS	-	да
Olson K.A. et al. (2015)	↓	Плазма	Н	SOMAmer	SOMALogic	нет
Poggioli T. et al. (2016)	↓	Сыворотка	М, R, Ho, S	Immunoblotting	Abcam	нет

*Примечание.* Важно отметить, что, хотя во многих исследованиях использовались специально проверенные системы, которые распознают GDF11 без перекрестной реактивности с GDF8, другие использовали анализы, известные для обнаружения обоих белков. Все исследования с анализами, которые, как доказали исследователи, специфичны для GDF11, не показывают его снижения с возрастом. В исследованиях Olson K.A. et al. [82] и Poggioli T. et al. [86] использовались анализы, которые выявляют как GDF8, так и GDF11 (D – собака; Н – человек; Ho – лошадь; М – мышь; R – крыса; S – овца). А – относится к тестированию на специфичность / перекрестную реактивность к GDF8, выполненному в рамках соответствующего исследования. Б – использован тот же моноклональный клон MAV19581 R&D #743833.

**Таблица 2.** Влияние GDF11 на рост и регенерацию мышц. Адаптировано из [32]

Исследование	Итоговый эффект	Прямое влияние GDF11 на мышечный рост/регенерацию
Sinha M. et al., 2014	Позитивный	Улучшена компетенция клеток-сателлитов, улучшена регенерация
Egerman M.A. et al., 2015	Негативный	Улучшена дифференциация клеток-сателлитов, ухудшена регенерация
Hinken A.C. et al., 2016	Негативный	Уменьшена масса клеток-сателлитов и мышечная масса
Hammers D.W. et al., 2017	Негативный	Атрофия миофибрилл, кахексия in vivo
Zhou Y. et al., 2017	Негативный	Усилен посттравматический мышечный фиброз
Zimmers T.A. et al., 2017	Негативный	Уменьшен размер миофибрилл, усилена потеря мышечной ткани

*Примечание.* Краткая сводка специфического влияния повышенной активности GDF11 на скелетные мышцы. Хотя первоначальный отчет предполагал, что GDF11 может оказывать обновляющий и регенерирующий эффект на мышцы, последующие исследования не только не смогли воспроизвести эти данные, но и продемонстрировали противоположный или отрицательный эффект как на сателлитные клетки, так и на зрелые мышцы.

GDF11 реагентами эти результаты не подтвердились [20]. Связанное с возрастом снижение концентрации GDF11 в плазме поддерживается не всеми авторами, некоторые считают, что она не изменяется или даже увеличивается с возрастом (табл. 1).

Таким образом, данные о влиянии физиологического старения на циркулирующий GDF11 могут быть связаны с использованием неспецифических систем обнаружения, а также с различиями фракций крови [88]. Взятые вместе, каждое исследование с 2013 г., в котором использовались реагенты или методы, подтвержденные исследователями как специфичные для GDF11, показало, что GDF11 не уменьшается с возрастом у нескольких видов. Существуют противоречия по поводу роли GDF11: одни исследования показывают положительный антивозрастной эффект экзогенно вводимого GDF11, а другие – увеличение GDF11 фактически усиливает возрастное повреждение скелетных мышц [32] (табл. 2). Эти выводы трудно согласовать. Различия в форме повреждения мышц, источника рекомбинантного белка и условий культуральной среды *in vitro* являются потенциальными источниками изменчивости [46].

#### *Сахарный диабет 2 типа (СД2) и GDF11*

Ранние исследования показали, что у мышей, лишенных GDF11, наблюдалось заметное снижение числа  $\beta$ -клеток, а также остановка их развития [45]. Кроме того, было продемонстрировано, что восполнение GDF11 у мышей, получавших высокожировую диету, улучшает толерантность к глюкозе [75]. Показано, что систематическое восполнение GDF11 не только сохраняло секрецию инсулина, но также улучшало выживаемость и морфологию  $\beta$ -клеток и улучшало метаболизм глюкозы как в негенетических, так и в генетических мышинных моделях СД2. И наоборот, лечение моноклональными антителами против GDF11 вызывало недостаточность  $\beta$ -клеток и летальный исход при СД2 [60]. Однако на сегодняшний день недостаточно информации о функции GDF11 в островках поджелудочной железы.

Хорошо известно, что развитие ишемического повреждения у пациентов с СД2 ухудшается из-за нарушения процесса репаративного ангиогенеза [21, 34]. В исследовании Zhang J., 2018 г. впервые продемонстрировано, что лечение GDF11 значительно увеличивает плотность сосудов в ишемизированной ткани у крыс с СД2 и впоследствии заметно усиливает перфузию ишемизированной конечности [116]. Однако GDF11 не оказывал ангиогенного эффекта у крыс без диабета [60]. Также GDF11 улучшает выживаемость и функции эндотелиальных клеток, защищая их от апоптоза. Реализация положительных эффектов происходит за счет активации канонических путей передачи сигналов TGF- $\beta$ /SMAD инеканонических AKT/HIF1 $\alpha$  [116]. Таким образом,

целесообразны дальнейшие исследования GDF11 в рамках разработки комплексных мер для замедления прогрессирования СД и профилактики его сосудистых осложнений.

#### *Нейродегенеративные заболевания и нейропротекция*

Действие GDF11 и активация сигнальных путей, несомненно, играют центральную роль в его влиянии на структурно-функциональное состояние мозга на протяжении всей жизни. В развивающейся ЦНС GDF11 также играет ключевую роль. Shi Y. et al. сообщили, что GDF11 способствует временному прогрессированию нейрогенеза в развивающемся спинном мозге [96]. Кроме того, GDF11 контролирует количество ганглиозных, амакриновых и фоторецепторных клеток во время развития сетчатки [54, 58]. Более того, как GDF11, так и его рецепторы экспрессируются нейронами и предшественниками обонятельного эпителия и GDF11 ингибирует нейрогенез обонятельного эпителия *in vitro* посредством обратимой остановки клеточного цикла у предшественников [111]. Хотя GDF11 играет ключевую роль в развивающемся мозге, о ЦНС взрослых сообщается мало информации. История GDF11 также напоминает нам о предписании, согласно которому тщательный выбор методов и интерпретация результатов необходимы, чтобы отделить его механизмы действия от оказываемых GDF8 [93].

В эксперименте мышам с окклюзией средней мозговой артерии внутривенно один раз в день вводили rGDF11 в течение 7–13 дней, что приводило к увеличению количества эндотелиальных клеток и предшественников нейронов, длины и площади микрососудов, а также улучшению гемоперфузии мозга. Также rGDF11 активировал нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) и увеличивал уровни проангиогенного фактора ангиопоэтина-2 (Ang-2) и фосфорилирования рецептора-2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR-2) [68]. Терапевтическое введение мышам rGDF11 привело к значительной регенерации нейронов и их функциональному восстановлению. Эти данные свидетельствуют о том, что GDF11 может способствовать нейрогенезу и ангиогенезу после инсульта через путь фосфорилирования SMAD<sub>2/3</sub>. Однако у этого исследования есть несколько ограничений, которые требуют дальнейшего изучения. Во-первых, механизмы, которые привлекают GDF11 в ишемический мозг, все еще нуждаются в уточнении. Можно предположить, что повышенные уровни GDF11, наблюдаемые в ипсилатеральных ишемических полушариях, могут быть связаны с активностью пропротеинконвертаз (PC) 5/6 и костных морфогенетических протеиназ, подобных протеину-1/толлоиду [52]. Во-вторых, было показано, что эффекты rGDF11 могут быть связаны с передачей

сигналов TGF $\beta$ -SMADs. Однако многие другие субстраты rGDF11 также могут участвовать в эффектах rGDF11. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы тщательно изучить, как rGDF11 может модулировать постинсультный ангио- и нейрогенез [36].

В исследовании Zhao et al. на крысах с окклюзией средней мозговой артерии изучались нейропротекторные и восстановительные эффекты GDF11. Повышение экспрессии GDF11 с использованием лентивирусного вектора уменьшает объем инфаркта и количество апоптотических клеток, улучшает моторную функцию и уровень экспрессии фосфорилированного SMAD<sub>2/3</sub> и способствует нейро- и ангиогенезу в субвентрикулярной зоне. Важным аспектом данного исследования являлось то, что было доказано выраженное профилактическое действие этого фактора, что крайне актуально, учитывая приоритет профилактических мероприятий в отношении сердечно-сосудистых рисков, в том числе и в условиях повышенной коморбидности [122].

Отек мозга, вызванный внутримозговым кровоизлиянием, является основным и тяжелым патологическим изменением, в основном вызванным дисфункцией микрососудов и разрушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Было показано, что объем отека у старых крыс с внутримозговым кровоизлиянием уменьшается при введении GDF11. После экзогенной инъекции rGDF11 апоптоз клеток и инфильтрация воспалительных клеток были явно ослаблены, что указывает на регулирующий потенциал GDF11 в нейропротекторном механизме. Таким образом, считается, что облегчение постгеморрагического отека может быть связано с улучшающим состоянием микрососудов эффектом GDF11, но влияние GDF11 на восстановление поврежденного ГЭБ и лежащих в его основе механизмов все еще требует дальнейшего изучения. Предполагается роль GDF11 в подавлении индуцированной внутримозговым кровотоком избыточной продукции и накопления АФК и внесения вклада в предотвращение воспалительной реакции и апоптоза клеток [14].

Недавние исследования определили передачу сигналов GDF11 как новый путь, связанный с болезнью Альцгеймера, подтвержденный последующими экспериментами *in vivo* и *in vitro*, демонстрируя наличие высокоинформативной связи между клеточной патологией и изменениями в циркулирующих сигнальных белках [49].

Нейрососудистые нарушения, включая дисфункцию ГЭБ, снижение кровотока и нарушение структуры эндотелиальных клеток, составляющих ГЭБ, лежат в основе и в значительной степени способствуют проявлению нейродегенеративных заболеваний. Некоторые данные указывают на то,

что системное введение GDF11 улучшает сосудистую сеть во фронтальной коре старых мышей и увеличивает экспрессию маркеров нейрональной активности. Поскольку известно, что церебральная сосудистая сеть и активность нейронов тесно ко-регулируются и этот процесс с возрастом нарушается, некоторые из положительных действий GDF11 могут быть связаны с процессами, не относящимися к нейрогенезу, но косвенно, через сосудистую сеть головного мозга, регулирующих функции ЦНС [83].

В исследовании Avilion и его коллег мышам 21–23 месяцев возраста в течение 4 недель ежедневными инъекциями вводили либо рекомбинантный GDF11 (rGDF11, 0,1 мг/кг), либо растворитель, впоследствии определяли объем кровеносных сосудов. Объем кровеносных сосудов у старых мышей, получавших GDF11, увеличился на 50%, по сравнению с мышами, получавшими растворитель. Популяция клеток Sox2+, необходимого для маркировки популяции стволовых клеток / клеток-предшественников в ЦНС у старых мышей, получавших GDF11, увеличилась на 29%, по сравнению с контролем [15]. Эксперименты *in vitro* подтвердили, что GDF11 действует, по крайней мере частично, на эндотелиальные клетки капилляров головного мозга. Во-первых, обработка эндотелиальных клеток rGDF11 (40 нг/мл) активирует хорошо известный путь передачи сигналов TGF $\beta$  в этих клетках, что обнаруживается по усилению каскада фосфорилирования SMAD. Во-вторых, 6-дневная обработка первичных эндотелиальных клеток капилляров головного мозга rGDF11 (40 нг/мл) увеличивала их пролиферацию, но не в присутствии ингибитора TGF $\beta$ , подтверждая, что GDF11 оказывает прямое биологическое действие на эти клетки через путь фосфорилирования SMAD [52].

Ежедневное введение GDF11 12-месячным трансгенным мышам со сверхэкспрессией предшественника амилоидного белка APP/PS1 улучшало пространственное обучение, нарушенное у взрослых мышей, а также снижало обычно наблюдаемый у них дефицит памяти [110]. Помимо этого, наблюдалось также улучшение мозгового кровотока, уменьшение отложения амилоидных бляшек в стенке сосудов, а также дополнительно улучшение функции сосудов у мышей с болезнью Альцгеймера. Введение GDF11 также уменьшало воспаление в стенке сосудов, способствовало формированию новых кровеносных сосудов и увеличивало их плотность [118].

Однократная инъекция rGDF-11 молодым экспериментальным животным не приводила к улучшению кратковременной памяти, но повышала активацию нижестоящих эффекторов фосфорилирования

SMAD<sub>2/3</sub> в коре и гиппокампе. С другой стороны, животные среднего возраста, получившие rGDF11, показали улучшение кратковременной зрительной памяти, что может быть связано с увеличением популяции нервных стволовых клеток в зубчатой извилине [117].

Влияние GDF11 на старение и когнитивные нарушения остается спорным: уровни циркулирующего GDF11 не коррелируют со старением у здоровых людей. Среди здоровых пожилых людей и четырех пожилых возрастных групп с когнитивными нарушениями не было обнаружено различий в уровнях циркулирующего GDF11 [114]. Также, по данным исследования De Domenico et al., было обнаружено, что уровни GDF11 варьировали в гиппокампе старых мышей, по сравнению с концентрациями у молодых. Более того, экспрессия GDF11, обнаруженная в гиппокампе, не коррелировала с нарушением синаптической пластичности у старых мышей [27]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования нейропротекторного потенциала GDF11 при нейродегенеративных заболеваниях и нарушениях мозгового кровообращения.

#### **ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ИЛИ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

Особенное внимание следует уделить освещению конфликта между мнениями относительно GDF11 и GDF8, которые имеют практически идентичную гомологию, но выполняют различные функции. Исследования Walker et al. показали, что GDF11 является более мощным сигнальным лигандом, чем GDF8 [107]. Это наблюдение последовательно и воспроизводимо наблюдалось во многих лабораториях, с использованием разных препаратов лигандов, во множестве клеточных линий и культивируемых первичных клетках и повторялось *in vivo* в миокарде мыши. Результаты первых исследований указывали на якобы отсутствие различий в сигнальных потенциалах GDF8 и GDF11, и что лиганды имеют идентичные сигнальные свойства. Такой вывод мог быть получен из-за того, что сравнения проводились при концентрациях выше EC<sub>100</sub> (эффективная концентрация) для обоих лигандов, что приводило к одинаковым результатам транскрипции. Однако полученные Walker et al. данные показывают, что GDF11 может вызывать значительный ответ в условиях, когда GDF8, по-видимому, практически не проявляет активности. Эти результаты показывают, что ответы, генерируемые GDF8 и GDF11, сильно зависят от концентрации лиганда и доступных рецепторов, подчеркивая, что GDF8 и GDF11 не являются эквивалентными. Эти данные

не подтверждают и не опровергают заявления других групп относительно функциональных результатов, возникающих в результате передачи сигналов GDF8 или GDF11. Более вероятно, они демонстрируют, что биохимические реакции, вызванные GDF8 и GDF11 в эквивалентных концентрациях, значительно различаются в условиях тестирования. Физиологическое значение полученных результатов требует дополнительного изучения.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В данном обзоре мы рассмотрели открытие GDF11, а также структуру, сигнальные пути, регуляцию активности, функции белков GDF8 и GDF11, роль в патофизиологии некоторых заболеваний. В течение последних 10 лет было опубликовано значительное число работ, посвященных GDF11. Было выявлено как положительное, так и отрицательное влияние GDF11 на тканеспецифические патологические процессы. Однако GDF11 продолжает рассматриваться в качестве потенциальной мишени для лечения заболеваний, ассоциированных со старением. Большое количество исследований свидетельствует о терапевтическом потенциале GDF11 в лечении возрастной гипертрофии миокарда. Антипролиферативное действие GDF11 также наблюдается при многих онкологических заболеваниях. В ряде экспериментальных исследований показан его нейропротекторный потенциал. Однако GDF11 может оказывать негативное влияние на метаболизм мышечной и костной ткани, что может являться ограничением для его применения при некоторых состояниях. Ввиду различий в экспрессии и функции GDF11 в сердечной, нервной, мышечной и других тканях, его разнонаправленным действием и узким терапевтическим диапазоне rGDF11, необходимы дальнейшие его исследования для выявления оптимального спектра показаний и ограничений, дозирования и способов снижения побочного действия.

#### **ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА**

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 20-75-10013)

#### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Муркамилова Ж. А. и др. Регуляция иммунной системы при старении: в фокусе-эпигенетические механизмы // Архивв внутренней медицины. 2022. Т. 12. № 1 (63). С. 35.
2. Антошкин О. Н., Загребин В. Л., Волотова Е. В. и др. Протеинопатия и апоптоз нейронов головного мозга при экспериментальной нейродегенерации у крыс // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2015. № 1 (53). С. 122–124.

3. Волкова Ю. П. Возможности клеточной терапии для коррекции возрастных изменений когнитивных функций центральной нервной системы // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 40. № S1–3. С. 64.
4. Лебедев А.А., Пузин С.Н., Потапов В.Н. и др. От геронтологии к медицине антистарения // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2014. № 2. С. 4–6.
5. Сагинбаев У.Р., Рукавишников С.А., Ахмедов Т.А. Организационные и химико-лабораторные аспекты биогеохимических провинций при формировании возраст-ассоциированной сосудистой патологии // Клиническая геронтология. 2021. Т. 27. № 11–12. С. 63–69.
6. Сойилов И.Э. Клинические особенности травматических внутримозговых кровоизлияний в пожилом возрасте // Клиническая геронтология. 2021. Т. 27. № 11–12. С. 5–9.
7. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Куркин Д.В., Волотова Е.В. Нейропротективные свойства инкретиномиметиков при ишемии головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях // Проблемы эндокринологии. 2017. Т. 63. № 1. С. 58–67. <https://doi.org/10.14341/probl201763149-58>
8. Тюренков И.Н., Бакулин Д.А., Смирнов А.В. и др. Нейропротективные свойства ГАМК и ее производных при диабетической энцефалопатии у старых животных. Фармация и фармакология. 2023. Т. 11. № 3. С. 211–227. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-3-211-227>
9. Тюренков И.Н., Волотова Е.В., Куркин Д.В., Бакулин Д.А. Течение ишемии головного мозга у животных с недостаточностью половых гормонов и эндотелиальной дисфункцией // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17. № 1. С. 57–64. <https://doi.org/10.7816/rcf17157-64>
10. Шиловский Г.А., Сорокина Е.В., Орловский И.В. Транскрипционный фактор pnf2 – мишень активирующей антиоксидантную систему клетки препаратов: перспективы применения при возрастных заболеваниях // Клиническая геронтология. 2021. Т. 27. № 11–12. С. 57–62.
11. Ahn S.T., Suh S.I., Moon H. et al. Evaluation of growth differentiation factor 11 (GDF11) levels in dogs with chronic mitral valve insufficiency // Can J Vet Res. 2016. V. 80. № 1. P. 90–92.
12. Akhurst R.J., Padgett R.W. Matters of context guide future research in TGFβ superfamily signaling // Science signaling. 2015. V. 8. № 399. P. re10. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aad0416>
13. Añón-Hidalgo J., Catalán V., Rodríguez A. et al. Circulating GDF11 levels are decreased with age but are unchanged with obesity and type 2 diabetes // Aging (Albany NY). 2019. V. 11. № 6. P. 1733–1744. <https://doi.org/10.18632/aging.101865>
14. Anqi X., Ruiqi C., Yanming R. et al. Neuroprotective potential of GDF11 in experimental intracerebral hemorrhage in elderly rats // J. Clin. Neurosci. 2019. № 63. P. 182. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.02.016>
15. Avilion A.A., Nicolis S.K., Pevny L.H. et al. Multipotent cell lineages in early mouse development depend on SOX2 function // Genes. Dev. 2003. V. 17. № 1. P. 126. <https://doi.org/10.1101/gad.224503>
16. Bajikar S.S., Wang C.C., Borten M.A. et al. Tumor-suppressor inactivation of GDF11 occurs by precursor sequestration in triple-negative breast cancer // Dev. Cell. 2017. V. 43. № 4. P. 418. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2017.10.027>
17. Bernstein Z.S., Kim E.B., Raje N. Bone disease in multiple myeloma: biologic and clinical implications // Cells. 2022. V. 11. № 15. P. 2308. <https://doi.org/10.3390/cells11152308>
18. Brun C.E., Rudnicki M.A. GDF11 and the mythical fountain of youth // Cell Metab. 2015. V. 22. № 1. P. 54. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.009>
19. Bueno J.L., Ynigo M., de Miguel C. et al. Growth differentiation factor 11 (GDF11) – a promising anti-ageing factor - is highly concentrated in platelets // Vox Sang. 2016. V. 111. № 4. P. 434–436. <https://doi.org/10.1111/vox.12438>
20. Camparini L., Kollipara L., Sinagra G. et al. Targeted approach to distinguish and determine absolute levels of GDF8 and GDF11 in mouse serum // Proteomics. 2020. V. 20. № 11. P. 1900104. <https://doi.org/10.1002/pmic.201900104>
21. Caporali A., Meloni M., Nailor A. et al. p75(NTR)-dependent activation of NF-κB regulates microRNA-503 transcription and pericyte-endothelial crosstalk in diabetes after limb ischaemia // Nat. Commun. 2015. № 6. P. 8024. <https://doi.org/10.1038/ncomms9024>
22. Chen W.J., Ten Dijke P. Immunoregulation by members of the TGFβ superfamily // Nat. Rev. Immunol. 2016. V. 16. № 12. P. 723. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.112>
23. Chen Y., Guo Q., Zhang M. et al. Relationship of serum GDF11 levels with bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal Chinese women // Bone Res. 2016. V. 4. P. 16012. <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.12>
24. Conboy I.M., Conboy M.J., Wagers A.J. et al. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. Nature. 2005. V. 433. № 7027. P. 760. <https://doi.org/10.1038/nature03260>
25. Conboy M.J., Conboy I.M., Rando T.A. Heterochronic parabiosis: historical perspective and methodological considerations for studies of aging and longevity // Aging Cell. 2013. V. 12. № 3. P. 525. <https://doi.org/10.1111/accel.12065>
26. Conese M., Carbone A., Beccia E. et al. The fountain of youth: a tale of parabiosis, stem cells, and rejuvenation // Open Med (Wars). 2017. № 12. P. 376. <https://doi.org/10.1515/med-2017-0053>
27. De Domenico E., D'Arcangelo G., Faraoni I. et al. Modulation of GDF11 expression and synaptic plasticity by age and training // Oncotarget. 2017. V. 8. № 35. P. 57991. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19854>
28. Duan F., Wang X., Wang H. et al. GDF11 ameliorates severe acute pancreatitis through modulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the TGFβR1/SMAD-2 pathway // Int. Immunopharmacol. 2022. V. 108. P. 108777. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108777>
29. Duran J., Troncoso M.F., Lagos D. et al. GDF11 Modulates Ca<sup>2+</sup>-Dependent Smad2/3 Signaling to Prevent Cardiomyocyte Hypertrophy // Int. J. Mol. Sci. 2018.

- V. 19. № 5. P. 1508. <https://doi.org/10.3390/ijms19051508>
30. *Egerman M.A., Cadena S.M., Gilbert J.A. et al.* GDF11 Increases with Age and Inhibits Skeletal Muscle Regeneration // *Cell. Metab.* 2015. V. 22. № 1. P. 164. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.05.010>
  31. *Egerman M.A., Glass D.J.* Signaling pathways controlling skeletal muscle mass // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2014. V. 49. № 1. P. 59. <https://doi.org/10.3109/10409238.2013.857291>
  32. *Egerman M.A., Glass D.J.* The role of GDF11 in aging and skeletal muscle, cardiac and bone homeostasis // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2019. V. 54. № 2. P. 174. <https://doi.org/10.1080/10409238.2019.1610722>
  33. *Eggel A., Wyss-Coray T.* A revival of parabiosis in biomedical research // *Swiss Med. Wkly.* 2014. № 144. P. w13914. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13914>
  34. *Emanueli C., Salis M.B., Pinna A. et al.* Prevention of diabetes-induced microangiopathy by human tissue kallikrein gene transfer // *Circulation.* 2002. V. 106. № 8. P. 993. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000027104.33206.c8>
  35. *Escobedo-Calvario A., Chávez-Rodríguez L., Souza V. et al.* The effect of growth differentiation factor 11 (GDF11) on the response of tumor-associated macrophages in hepatocellular carcinoma derived cells // *Ann. Hepatol.* 2022. V. 27. P. 100631. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100631>
  36. *Essalmani R., Zaid A., Marcinkiewicz J. et al.* In vivo functions of the proprotein convertase PC5/6 during mouse development: Gdf11 is a likely substrate // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105. № 15. P. 5750. <https://doi.org/10.1073/pnas.0709428105>
  37. *Fang Z., Zhu Z., Zhang H. et al.* GDF11 contributes to hepatic hepcidin (HAMP) inhibition through SMURF1-mediated BMP-SMAD signalling suppression // *Brit. J. Haematol.* 2020. V. 188. № 2. P. 321. <https://doi.org/10.1111/bjh.16156>
  38. *Freitas-Rodríguez S., Rodríguez F., Folgueras A.R.* GDF11 administration does not extend lifespan in a mouse model of premature aging // *Oncotarget.* 2016. V. 7 № 35. P. 55951. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11096>
  39. *Garrido-Moreno V., Díaz-Vegas A., López-Crisosto C. et al.* GDF-11 prevents cardiomyocyte hypertrophy by maintaining the sarcoplasmic reticulum-mitochondria communication // *Pharmacol. Res.* 2019. V. 146. P. 104273. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104273>
  40. *Gerardo-Ramírez M., Lazzarini-Lechuga R., Hernández-Rizo S. et al.* GDF11 exhibits tumor suppressive properties in hepatocellular carcinoma cells by restricting clonal expansion and invasion // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2019. V. 1865. № 6. P. 1540. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2019.03.003>
  41. *Glass D.J.* Elevated GDF11 is a risk factor for age-related frailty and disease in humans // *Cell. Metabol.* 2016. V. 24. № 1. P. 7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.017>
  42. *Gu B., Wang Q., Dai W. et al.* Effect of GDF11 on proliferation and apoptosis of esophageal cancer cells // *Cell. Mol. Biol.* 2018. V. 64. № 11. P. 80.
  43. *Hammers D.W., Merscham-Banda M., Hsiao J.Y. et al.* Supraphysiological levels of GDF11 induce striated muscle atrophy // *EMBO Mol. Med.* 2017. V. 9. № 4. P. 531. <https://doi.org/10.15252/emmm.201607231>
  44. *Han W., Bai X.J., Han L.L. et al.* The relationship between transforming growth factor  $\beta$  superfamily members (GDF11 and BMP4) and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal Chinese women // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2022. V. 305. № 3. P. 737. <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06183-8>
  45. *Harmon E.B., Apelqvist A.A., Smart N.G. et al.* GDF11 modulates NGN3+ islet progenitor cell number and promotes beta-cell differentiation in pancreas development // *Development.* 2004. V. 131. № 24. P. 6163. <https://doi.org/10.1242/dev.01535>
  46. *Harper S.C., Brack A., MacDonnell S. et al.* Is Growth Differentiation Factor 11 a Realistic Therapeutic for Aging-Dependent Muscle Defects? // *Circ. Res.* 2016. V. 118. № 7. P. 1143. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307962>
  47. *Hinken A.C., Powers J.M., Luo G. et al.* Lack of evidence for GDF11 as a rejuvenator of aged skeletal muscle satellite cells // *Aging Cell.* 2016. V. 15. № 3. P. 582–584. <https://doi.org/10.1111/acer.12475>
  48. *Hu H.H., Chen D.Q., Wang Y.N. et al.* New insights into TGF- $\beta$ /Smad signaling in tissue fibrosis // *Chem. Biol. Int.* 2018. V. 292. P. 76. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.07.008>
  49. *Jaeger P.A., Lucin K.M., Britschgi M. et al.* Network-driven plasma proteomics expose molecular changes in the Alzheimer's brain // *Mol. Neurodegener.* 2016. № 11. P. 31. <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0095-2>
  50. *Kaiser J.* Aging. 'Rejuvenation factor' in blood turns back the clock in old mice // *Science.* 2014. V. 344. № 6184. P. 570. <https://doi.org/10.1126/science.344.6184.570>
  51. *Kalampouka I., van Bekhoven A., Elliott B.T.* differing effects of younger and older human plasma on C2C12 myocytes in vitro // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 152. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00152>
  52. *Katsimpardi L., Litterman N.K., Schein P.A. et al.* Vascular and neurogenic rejuvenation of the aging mouse brain by young systemic factors // *Science.* 2014. V. 344. № 6184. P. 630. <https://doi.org/10.1126/science.1251141>
  53. *Khavinson, V.K., Kuznik, B.I., Tarnovskaya, S.I. et al.* GDF11 protein as a geroprotector // *Biol. Bull. Rev.* 2016. № 6. P. 141. <https://doi.org/10.1134/S207908641602002X>
  54. *Kim J., Wu H.H., Lander A.D. et al.* GDF11 controls the timing of progenitor cell competence in developing retina // *Science.* 2005. V. 308. № 5730. P. 1927. <https://doi.org/10.1126/science.1110175>
  55. *Kondás K., Szláma G., Trexler M. et al.* Both WFIKKN1 and WFIKKN2 have high affinity for growth and differentiation factors 8 and 11 // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. № 35. P. 23677. <https://doi.org/10.1074/jbc.M803025200>
  56. *Kurkin D.V., Bakulin D.A., Morkovin E.I. et al.* Neuroprotective action of cortexin, cerebrolysin and actovegin in acute or chronic brain ischemia in rats // *PLoS ONE.* 2021. V. 16. № 7. P. e0254493. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254493>
  57. *Lananna B.V., Imai S.I.* Friends and foes: Extracellular vesicles in aging and rejuvenation // *FASEB Bioadv.* 2021. V. 3. № 10. P. 787. <https://doi.org/10.1096/fba.2021-00077>
  58. *Lee Y.J., McPherron A., Choe S. et al.* Growth differentiation factor 11 signaling controls retinoic acid activity for axial

- vertebral development // *Dev. Biol.* 2010. V. 347. № 1. P. 195. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2010.08.022>
59. *Lee Y.S., Lee S.J.* Regulation of GDF-11 and myostatin activity by GASP-1 and GASP-2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. V. 110. № 39. P. E3713. <https://doi.org/10.1073/pnas.1309907110>
  60. *Li H., Li Y., Xiang L. et al.* GDF11 Attenuates Development of Type 2 Diabetes via Improvement of Islet  $\beta$ -Cell Function and Survival // *Diabetes.* 2017. V. 66. № 7. P. 1914. <https://doi.org/10.2337/db17-0086>
  61. *Li S.N., Wu J.F.* TGF- $\beta$ /SMAD signaling regulation of mesenchymal stem cells in adipocyte commitment // *Stem. Cell. Res. Ther.* 2020. V. 11. № 1. P. 41. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-1552-y>
  62. *Li Y., Li Y., Li L. et al.* The emerging translational potential of GDF11 in chronic wound healing // *J. Orth. Trans.* 2022. № 34. P. 113. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2022.03.005>
  63. *Li Z., Kawasumi M., Zhao B. et al.* Transgenic over-expression of growth differentiation factor 11 propeptide in skeleton results in transformation of the seventh cervical vertebra into a thoracic vertebra // *Mol. Reprod. Dev.* 2010. V. 77. № 11. P. 990. <https://doi.org/10.1002/mrd.21252>
  64. *Liu A., Dong W., Peng J. et al.* Growth differentiation factor 11 worsens hepatocellular injury and liver regeneration after liver ischemia reperfusion injury // *FASEB J.* 2018. V. 32. № 9. P. 5186-5198. <https://doi.org/10.1096/fj.201800195R>
  65. *Liu W., Zhou L., Zhou C. et al.* GDF11 decreases bone mass by stimulating osteoclastogenesis and inhibiting osteoblast differentiation // *Nat. Commun.* 2016. № 7. P. 12794. <https://doi.org/10.1038/ncomms12794>
  66. *Liu Y., Shao L., Chen K. et al.* GDF11 restrains tumor growth by promoting apoptosis in pancreatic cancer // *Onco. Targets Ther.* 2018. № 11. P. 8371. <https://doi.org/10.2147/OTT.S181792>
  67. *Loffredo F.S., Steinhauser M.L., Jay S.M. et al.* Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy // *Cell.* 2013. V. 153. № 4. P. 828. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.015>
  68. *Lu L., Bai X., Cao Y. et al.* Growth differentiation factor 11 promotes neurovascular recovery after stroke in mice // *Front. Cell. Neurosci.* 2018. № 12. P. 205. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00205>
  69. *Lu Q., Tu M.L., Li C.J. et al.* GDF11 inhibits bone formation by activating Smad2/3 in bone marrow mesenchymal stem cells // *Calc. Tissue Int.* 2016. V. 99. № 5. P. 500. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0173-z>
  70. *Ma S., Wang S., Ye Y. et al.* Heterochronic parabiosis induces stem cell revitalization and systemic rejuvenation across aged tissues // *Cell. Stem. Cell.* 2022. V. 29. № 6. P. 990. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.04.017>
  71. *Mayack S.R., Shadrach J.L., Kim F.S. et al.* Systemic signals regulate ageing and rejuvenation of blood stem cell niches // *Nature.* 2010. V. 463. № 7280. P. 495. <https://doi.org/10.1038/nature08749>
  72. *McNally E.M.* Questions and answers about myostatin, GDF11, and the aging heart // *Circ Res.* 2016. V. 118. № 1. P. 6. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307861>
  73. *McPherron A.C., Lawler A.M., Lee S.J.* Regulation of anterior/posterior patterning of the axial skeleton by growth/differentiation factor 11 // *Nat. Genet.* 1999. № 22. P. 260. <https://doi.org/10.1038/10320>
  74. *McPherron A.C., Lawler A.M., Lee S.J.* Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- $\beta$  superfamily member // *Nature.* 1997. № 387. P. 83. <https://doi.org/10.1038/387083a0>
  75. *Mei W., Xiang G., Li Y. et al.* GDF11 Protects against endothelial injury and reduces atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein e-null mice // *Mol. Ther.* 2016. V. 24. № 11. P. 1926. <https://doi.org/10.1038/mt.2016.160>
  76. *Meloux A., Rochette L., Maza M. et al.* Growth differentiation factor-8 (GDF8)/myostatin is a predictor of troponin I peak and a marker of clinical severity after acute myocardial infarction // *J. Clin. Med.* 2019. V. 9. № 1. P. 116. <https://doi.org/10.3390/jcm9010116>
  77. *Mendez P.L., Obendorf L., Knaus P.* Visualization and quantification of TGF $\beta$ /BMP/SMAD signaling under different fluid shear stress conditions using proximity-ligation-assay // *J. Visual. Exp.* 2021. № 175. P. e62608. <https://doi.org/10.3791/62608>
  78. *Monestier O., Blanquet V.* WFIKKN1 and WFIKKN2: “Companion” proteins regulating TGF $\beta$  activity // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016. V. 32. P. 75. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2016.06.003>
  79. *Nagy A., Trexler M., Patthy L.* Expression, purification and characterization of the second Kunitz-type protease inhibitor domain of the human WFIKKN protein // *Eur. J. Biochem.* 2003. V. 270. № 9. P. 2101. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03593.x>
  80. *Ni N., Li Q.* TGF $\beta$  superfamily signaling and uterine decidualization // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2017. V. 15. № 1. P. 1. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0303-0>
  81. *Ochsner U.A., Green L.S., Rice T.P. et al.* Targeting Unique Epitopes on Highly Similar Proteins GDF-11 and GDF-8 with Modified DNA Aptamers // *Biochemistry.* 2019. V. 58. № 46. P. 4632. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.9b00760>
  82. *Olson K.A., Beatty A.L., Heidecker B. et al.* Association of growth differentiation factor 11/8, putative anti-ageing factor, with cardiovascular outcomes and overall mortality in humans: analysis of the Heart and Soul and HUNT3 cohorts // *Eur. Heart J.* 2015. V. 36. № 48. P. 3426. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv385>
  83. *Ozek C., Krolewski R.C., Buchanan S.M. et al.* Growth Differentiation Factor 11 treatment leads to neuronal and vascular improvements in the hippocampus of aged mice // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 17293. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35716-6>
  84. *Padyana A.K., Vaidialingam B., Hayes D.B. et al.* Crystal structure of human GDF11 // *Acta Crystallogr. F Struct. Biol Commun.* 2016. № 72 (Pt 3). P. 160. <https://doi.org/10.1107/S2053230X16001588>
  85. *Patel V.K., Demontis F.* GDF11/myostatin and aging // *Aging (Albany NY).* 2014. V. 6. № 5. P. 351. <https://doi.org/10.18632/aging.100666>
  86. *Poggioli T., Vujic A., Yang P. et al.* Circulating growth differentiation factor 11/8 levels decline with age // *Circ. Res.* 2016. V. 118. № 1. P. 29. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307521>
  87. *Robertson IB, Horiguchi M, Zilberberg L. et al.* Latent TGF- $\beta$ -binding proteins // *Matrix Biol.* 2015. V. 47. P. 44-53.

- <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.05.005>
88. *Rodgers B.D.* The immateriality of circulating GDF11 // *Circ. Res.* 2016. V. 118. № 10. P. 1472. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308478>
  89. *Rojas-Vázquez S., Blasco-Chamarro L., López-Fabuel I. et al.* Vascular senescence: a potential bridge between physiological aging and neurogenic decline // *Front. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 666881. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.666881>
  90. *Roubenoff R., Hughes V.A.* Sarcopenia: current concepts // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2000. V. 55. № 12. P. M716. <https://doi.org/10.1093/gerona/55.12.m716>
  91. *Sakai S., Ohhata T., Kitagawa K. et al.* Long noncoding RNA ELIT-1 Acts as a Smad3 cofactor to facilitate TGFβ/Smad signaling and promote Epithelial–mesenchymal TRansition // *Cancer Res.* 2019. V. 79. № 11. P. 2821. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3210>
  92. *Schafer M.J., Atkinson E.J., Vanderboom P.M. et al.* Quantification of GDF11 and myostatin in human aging and cardiovascular disease // *Cell. Metabol.* 2016. V. 23. № 6. P. 1207. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.023>
  93. *Schafer M.J., Le Brasseur N.K.* The influence of GDF11 on brain fate and function // *Geroscience.* 2019. V. 41. № 1. P. 1. <https://doi.org/10.1007/s11357-019-00054-6>
  94. *Semba R.D., Zhang P., Zhu M. et al.* Relationship of circulating growth and differentiation factors 8 and 11 and their antagonists as measured using liquid chromatography-tandem mass spectrometry with age and skeletal muscle strength in healthy adults // *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 2019. V. 74. № 1. P. 129–136. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly255>
  95. *Shen G.S., Zhou H.B., Zhang H. et al.* The GDF11-FTO-PPARγ axis controls the shift of osteoporotic MSC fate to adipocyte and inhibits bone formation during osteoporosis // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2018. V. 1864. № 12. P. 3644. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.09.015>
  96. *Shi Y., Liu J.P.* Gdf11 facilitates temporal progression of neurogenesis in the developing spinal cord // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. № 3. P. 883. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2394-10.2011>
  97. *Simoni-Nieves A., Gerardo-Ramírez M., Pedraza-Vázquez G. et al.* GDF11 Implications in Cancer Biology and Metabolism. Facts and Controversies // *Front. Oncol.* 2019. № 9. P. 1039. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01039>
  98. *Sinha M., Jang Y.C., Oh J. et al.* Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle // *Science.* 2014. V. 344. № 6184. P. 649. <https://doi.org/10.1126/science.1251152>
  99. *Smith S.C., Zhang X., Zhang X., et al.* GDF11 does not rescue aging-related pathological hypertrophy // *Circ. Res.* 2015. V. 117. № 11. P. 926. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307527>
  100. *Suh J., Kim N.K., Lee S.H. et al.* GDF11 promotes osteogenesis as opposed to MSTN, and follistatin, a MSTN/GDF11 inhibitor, increases muscle mass but weakens bone // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2020. V. 117. № 9. P. 4910. <https://doi.org/10.1073/pnas.1916034117>
  101. *Suh J., Lee Y.S.* Similar sequences but dissimilar biological functions of GDF11 and myostatin // *Exp. Mol. Med.* 2020. V. 52. № 10. P. 1673. <https://doi.org/10.1038/s12276-020-00516-4>
  102. *Suzuki Y., Takaya K., Watanabe S. et al.* Evaluation of the effect of age of the younger mice on the rejuvenation of the older mice by heterochronic parabiosis // *Aging (Albany NY).* 2022. V. 14. № 6. P. 2507. <https://doi.org/10.18632/aging.203966>
  103. *Tamayo E., Alvarez P., Merino R.* TGFβ superfamily members as regulators of B cell development and function – implications for autoimmunity // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19. № 12. P. 3928. <https://doi.org/10.3390/ijms19123928>
  104. *Tian J., Lei X.X., Xuan L. et al.* The effects of aging, diabetes mellitus, and antiplatelet drugs on growth factors and anti-aging proteins in platelet-rich plasma // *Platelets.* 2019. V. 30. № 6. P. 773–792. <https://doi.org/10.1080/09537104.2018.1514110>
  105. *Trexler M., Bányai L., Patthy L.* Distinct expression pattern of two related human proteins containing multiple types of protease-inhibitory modules // *Bio. Chem.* 2002. V. 383. № 1. P. 223. <https://doi.org/10.1515/BC.2002.023>
  106. *Tsuda T., Iwai N., Deguchi E. et al.* PCSK5 and GDF11 expression in the hindgut region of mouse embryos with anorectal malformations // *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2011. V. 21. № 4. P. 238. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1273691>
  107. *Walker R.G., Czepnik M., Goebel E.J. et al.* Structural basis for potency differences between GDF8 and GDF11 // *BMC Biol.* 2017. V. 15. № 1. P. 19. <https://doi.org/10.1186/s12915-017-0350-1>
  108. *Walker R.G., Poggioli T., Katsimpari L. et al.* Biochemistry and Biology of GDF11 and Myostatin: Similarities, Differences, and Questions for Future Investigation // *Circ. Res.* 2016. V. 118. № 7. P. 1125. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308391>
  109. *Wallner C., Drysch M., Becerikli M. et al.* Interaction with the GDF8/11 pathway reveals treatment options for adenocarcinoma of the breast // *Breast.* 2018. № 37. P. 134. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.11.010>
  110. *Wang F., Shen X., Li S. et al.* Splenocytes derived from young WT mice prevent AD progression in APPsw/PSEN1dE9 transgenic mice // *Oncotarget.* 2015. V. 6. № 25. P. 20851. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4930>
  111. *Wu H.H., Ivkovic S., Murray R.C. et al.* Autoregulation of neurogenesis by GDF11 // *Neuron.* 2003. V. 37. № 2. P. 197. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01172-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01172-8)
  112. *Wu Y., Qu J., Li H. et al.* Relationship between serum level of growth differentiation factors 8, 11 and bone mineral density in girls with anorexia nervosa // *Clin. Endocrinol.* 2019. V. 90. № 1. P. 88. <https://doi.org/10.1111/cen.13871>
  113. *Xie J., Zhu H., Chang H.M. et al.* GDF8 promotes the cell invasiveness in human trophoblasts by upregulating the expression of follistatin-like 3 through the ALK5-SMAD2/3 signaling pathway // *Front. Cell Develop. Biology.* 2020. V. 8. P. 573781. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.573781>
  114. *Yang R., Fu S., Zhao L. et al.* Quantitation of circulating GDF-11 and β2-MG in aged patients with age-related impairment in cognitive function // *Clin. Sci. (Lond).* 2017. V. 131. № 15. P. 1895. <https://doi.org/10.1042/CS20171028>

115. Yokoe T., Ohmachi T., Inoue H. et al. Clinical significance of growth differentiation factor 11 in colorectal cancer // *Int. J. Oncol.* 2007. V. 31. № 5. P. 1097.
116. Zhang J., Li Y., Li H. et al. GDF11 Improves Angiogenic Function of EPCs in Diabetic Limb Ischemia // *Diabetes.* 2018. V. 67. № 10. P. 2084. <https://doi.org/10.2337/db17-1583>
117. Zhang M., Jadavji N.M., Yoo H.S. et al. Recombinant growth differentiation factor 11 influences short-term memory and enhances Sox2 expression in middle-aged mice // *Behav. Brain. Res.* 2018. № 341. P. 45. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.12.019>
118. Zhang W., Guo Y., Li B. et al. GDF11 Rejuvenates Cerebrovascular Structure and Function in an Animal Model of Alzheimer's Disease // *J. Alzheimers. Dis.* 2018. V. 62. № 2. P. 807. <https://doi.org/10.3233/JAD-170474>
119. Zhang Y., Shao J., Wang Z. et al. Growth differentiation factor 11 is a protective factor for osteoblastogenesis by targeting PPARgamma // *Gene.* 2015. V. 557. № 2. P. 209. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.12.039>
120. Zhang Y., Wei Y., Liu D. et al. Role of growth differentiation factor 11 in development, physiology and disease // *Oncotarget.* 2017. V. 8. № 46. P. 81604. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20258>
121. Zhang Y.H., Pan L.H., Pang Y. et al. GDF11/BMP11 as a novel tumor marker for liver cancer // *Exp. Ther. Med.* 2018. V. 15. № 4. P. 3495–3500. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5861>
122. Zhao Y., Wang L.H., Peng A. et al. The neuroprotective and neurorestorative effects of growth differentiation factor 11 in cerebral ischemic injury // *Brain Res.* 2020. № 1737. P. 146802. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146802>
123. Zhou Y., Sharma N., Dukes D. et al. GDF11 treatment attenuates the recovery of skeletal muscle function after injury in older rats // *AAPS J.* 2017. V. 19. № 2. P. 431–437. <https://doi.org/10.1208/s12248-016-0024-x>
124. Zimmers T.A., Jiang Y., Wang M. et al. Exogenous GDF11 induces cardiac and skeletal muscle dysfunction and wasting // *Basic Res. Cardiol.* 2017. V. 112. № 4. P. 48. <https://doi.org/10.1007/s00395-017-0639-9>
125. Zou M.L., Chen Z.H., Teng Y.Y. et al. The Smad dependent TGF- $\beta$  and BMP signaling pathway in bone remodeling and therapies // *Front. Mol. Biosci.* 2021. V. 8. P. 593310. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.593310>

## Growth Differentiation Factor GDF11 as a Potential Target for The Treatment of Age-Related Diseases

D. V. Kurkin<sup>1,2\*</sup>, D. A. Bakulin<sup>1,2</sup>, E. I. Morkovin<sup>1</sup>, A. V. Strygin<sup>1</sup>, V. I. Petrov<sup>1</sup>, A. I. Robertus<sup>2</sup>, O. V. Ivanova<sup>2</sup>, Yu. A. Kolosov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, 400087 Russia

<sup>2</sup>Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, 127473 Russia

\*e-mail: strannik986@mail.ru

**Abstract** – The article presents a review of literary sources dedicated to the physiological role and functions of certain proteins of the TGF $\beta$  superfamily, specifically GDF11 and GDF8, as well as their place in the pathogenesis of several diseases whose risk increases with age. Possible therapeutic applications of these proteins are described. It is shown that the role of GDF11 in the pathogenesis of the described diseases is ambiguous. GDF11 is a previously unrecognized regulator of bone remodeling, prevents myocardial hypertrophy, and improves the condition of animals with experimental diabetes or neurodegeneration. The anti-proliferative action of GDF11 is also observed in many oncological diseases. However, GDF11 may have a negative impact on the metabolism of muscle and bone tissue, which may limit its use in certain conditions. Due to differences in the expression and function of GDF11 in cardiac, nervous, muscular, and other tissues, its divergent actions, and the narrow therapeutic range of recombinant GDF11, further research is needed to determine the optimal range of indications and limitations, dosages, and methods to reduce side effects.

**Keywords:** GDF11, GDF8, TGF $\beta$ , aging, neurodegeneration, osteoporosis, cardiomyocyte hypertrophy.

УДК 616.892

## АНАЛИЗ СВЯЗИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЙ СО СТЕПЕНЬЮ МУЛЬТИФРАКТАЛЬНОСТИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА

© 2024 г. О. Е. Дик

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

*e-mail: dickviola@gmail.com*

Поступила в редакцию 20.10.2023 г.

После доработки 8.11.2023 г.

Принята к публикации 15.12.2023 г.

Обзор посвящен анализу связи динамических изменений в паттернах электрической активности мозга при возникновении психических расстройств в форме параноидной шизофрении и депрессии и в паттернах активности мозга при сердечно-сосудистой патологии, связанной с фибрилляцией предсердий постоянной формы, а также показателей мультифрактальности исследуемых паттернов. Для оценки этих показателей электроэнцефалографических паттернов описаны метод мультифрактального анализа на основании поиска максимумов модулей вейвлет-коэффициентов, а для выделения в спектре мощности фрактальной компоненты паттерна — метод автоспектрального анализа с нерегулярной передискретизацией. Показано, что основные отличия мультифрактальных свойств электрической активности мозга в норме и при патологии заключаются в разной ширине спектра мультифрактальности и его расположении, связанном с различными типами последовательных значений паттернов. В связи с этим показатели мультифрактальности могут служить информативными маркерами нейрональных нарушений и могут быть включены в комплекс тестов для исследования различных патологий.

*Ключевые слова:* ЭЭГ, мультифрактальный анализ, шизофрения, депрессия, фибрилляция предсердий

**DOI:** 10.31857/S0301179824010064

### ВВЕДЕНИЕ

Выявление информативных маркеров различных патологий при анализе изменений биоэлектрической активности головного мозга, связанных с развитием этих патологий, является актуальной задачей [4, 23, 25, 32, 33, 39, 41]. В частности, это касается заболеваний, связанных с когнитивными нарушениями, и целью этих исследований является не только понимание патофизиологии, но и использование результатов для улучшения клинической диагностики и оценки прогрессирования заболеваний. При этом изменения биоэлектрической активности головного мозга могут быть связаны как с колебательными, так и с фрактальными функциями мозга [25, 32].

Под изменениями колебательной активности подразумеваются изменения диапазона частот электроэнцефалограмм (ЭЭГ) патологического мозга, по сравнению со здоровым мозгом. Например, в ряде исследований отмечается увеличение амплитуды дельта-диапазона ЭЭГ у больных шизофренией, по сравнению с контрольной группой [15, 21]. В работах [7, 16, 20] показано, что разные типы шизофрении могут характеризоваться как уменьшением, так и увеличением

амплитуды дельта-диапазона в зависимости от положительной или отрицательной формы шизофрении. При этом лечение нейролептиками [15, 20] или увеличение продолжительности заболевания [16, 20, 34, 43] может приводить к снижению дельта-активности.

Однако колебательные процессы с характерными частотами (дельта-, тета-, альфа- и бета-колебания) в ЭЭГ также имеют фрактальные составляющие. На спектр колебательной мощности ЭЭГ, содержащий эти характерные частоты, накладывается фрактальный спектр, в котором мощность обратно пропорциональна частоте, а связь устанавливается через степенную функцию с масштабным коэффициентом  $\beta$  [13]. Используя автоспектральный анализ с нерегулярной передискретизацией (IRASA) [46], можно разделить спектр мощности на две его составляющие, т. е. выделить спектр колебательной активности и спектр фрактальной компоненты, с последующей оценкой коэффициента спектрального масштабирования  $\beta$ . В работе [33] этот метод был использован для ответа на вопрос, связаны ли различия в спектрах мощности, обнаруженные в ЭЭГ здоровых лиц и больных шизофренией, с изменениями фрактальной или ко-

лебательной составляющих ЭЭГ. Авторы работы [33] показали, что амплитуда дельта-диапазона в исходном спектре мощности снижена у больных шизофренией, по сравнению с контрольной группой, преимущественно в центральных отделах головного мозга; однако это различие можно объяснить почти исключительно смещением мощности в сторону более высоких частот фрактальной составляющей. Различия, обнаруженные в исходных спектрах, присутствовали только во фрактальной составляющей спектра, но не в колебательной. Таким образом, авторы [33] пришли к выводу, что различия в паттернах ЭЭГ между здоровым и больным мозгом не обязательно связаны исключительно с изменениями ритмического компонента активности нейронов, а могут быть связаны с фрактальным компонентом этой активности. Это еще одно подтверждение важности фрактального анализа электрической активности мозга.

Отметим, что многие физиологические ритмы, связанные с движением, работой сердца и мозга, обладают мультифрактальными свойствами [3, 8, 19, 28, 36–38, 45]. Это объясняется парадоксальным сочетанием кратковременной декорреляции, вызванной шумом, и долговременной корреляцией, обусловленной фрактальной структурой этих ритмов [19, 37]. Мультифрактальность означает, что закономерности сигнала на малых масштабах не идентичны всему сигналу, но самоподобие сохраняется после усреднения по статистически независимым выборкам сигнала [29]. Мультифрактальность паттернов ЭЭГ здорового мозга выявляется при выполнении сложных воображаемых и реальных зрительно-моторных задач [30, 48], во время бодрствования и различных стадий сна [31]. Мультифрактальность ЭЭГ обнаруживается также при эпилептических разрядах [10, 40] и при нервных расстройствах, связанных с тревожной фобией в сочетании с головной болью, тахикардией или нарушением ритма дыхания [11]. Метод оценки мультифрактальных свойств паттернов ЭЭГ в сочетании с поиском скорости изменения модуля вейвлет-коэффициентов ЭЭГ, а именно, метод максимума модуля вейвлет-преобразования (WTMM) [26], позволяет установить структурные перестройки, приводящие к изменению мультифрактальных свойств, т. е. выявить механизмы динамического изменения структуры паттернов ЭЭГ при возникновении того или иного патологического состояния [2, 11].

В настоящее время мультифрактальный анализ является перспективным прогностическим

вариантом обработки биомедицинских сигналов [13, 14, 17]. Мультифрактальный спектр эндогенной динамики мозга и времени отклика более чувствителен к влиянию возраста и когнитивных способностей по сравнению с монофрактальностью [18, 41]. В работах [10, 11] было показано, что при отсутствии эпилептических разрядов динамика ЭЭГ больного фокальной эпилепсией практически неотличима от динамики ЭЭГ здорового мозга, однако в период, предшествующий эпилептиформной активности, могут происходить изменения, приводящие к возникновению корреляции последовательных значений ЭЭГ, что объясняет увеличение амплитуды ЭЭГ во время эпилептического разряда. Мультифрактальный анализ также позволяет оценить эффективность лечения пациентов с нервными расстройствами, ассоциированными с психогенными болевыми синдромами. В работе [11] показано, что вариации мультифрактальных свойств объясняют изменения, происходящие при психорелаксации и отражающие сохранение или снятие психогенной боли у больных с тревожно-фобическими расстройствами.

В настоящем обзоре мы рассмотрим работы, в которых продемонстрирована возможность методов автоспектрального анализа с нерегулярной передискретизацией и мультифрактального анализа на основании поиска максимумов модулей вейвлет-коэффициентов выявлять достоверные различия в степени мультифрактальности в паттернах ЭЭГ нормальной и патологической активности головного мозга, связанной с шизофренией и депрессией [12], и в паттернах ЭЭГ мозга человека при сердечно-сосудистой патологии, связанной с фибрилляцией предсердий постоянной формы, по сравнению с паттернами ЭЭГ здорового мозга [1]. Целью такого рассмотрения является определение того, каким образом различные патологии коррелируют с изменениями в степени мультифрактальности паттернов ЭЭГ.

## ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### *Разделение спектра мощности на колебательную и фрактальную компоненты*

Алгоритм метода разделения спектра мощности на колебательную и фрактальную компоненты (автоспектрального анализа с нерегулярной передискретизацией (IRASA)) [46] состоит из следующей последовательности процедур.

- 1) Анализируемый временной ряд делится на 10 перекрывающихся сегментов, каждый из которых составляет 90% общей длины исходного ряда. Для каждого сегмента рассчитывается спектр мощности с использованием

быстрого преобразования Фурье, при этом количество точек выбирается равным удвоенной наименьшей степени двойки, превышающей количество точек в каждом сегменте. В результате получается исходный (смешанный) спектр мощности.

- 2) Затем для каждого сегмента сигнал передискретизируется с использованием диапазона коэффициентов повторной выборки ( $k$ ) и их обратных значений ( $1/k$ ), где  $k$  варьируется от 1.1 до 1.9 с шагом 0.05. Для неравномерного повышения дискретизации сигнала на коэффициент  $k$  сигнал интерполируется методом кубического сплайна. Для нерегулярного понижения дискретизации сигнала сначала применяется сглаживающий фильтр нижних частот, а затем интерполяция сплайном. После этого вычисляются спектры мощности передискретизированных сигналов и рассчитывается среднее этих спектров; в результате чего получается фрактальная составляющая исходного (смешанного) спектра.
- 3) Колебательный компонент спектра вычисляется как разность среднего смешанного спектра и фрактальной составляющей спектра.

*Оценка степени мультифрактальности паттернов ЭЭГ*

В методе мультифрактального анализа на основании поиска локальных максимумов вейвлет-спектра и определения скорости уменьшения вейвлет-коэффициентов при уменьшении частоты (WTMM) [5] анализируемый сигнал представляется суммой двух компонент: полинома  $P_n(t)$ , описывающего регулярное поведение анализируемого сигнала, и слагаемого, которое определяет нерегулярное поведение и характеризуется нецелым значением показателя  $h(b)$ , называемого экспонентой Гельдера [5, 29]:

$$x(t) = P_n(t) + |t - b|^{h(b)} .$$

Определение степени мультифрактальности анализируемого сигнала связано с вычислением экспонент Гельдера, алгоритм нахождения которых состоит из следующей последовательности процедур, подробно описанных в работах [5, 7, 26, 29]:

- 1) для анализируемого сигнала  $x(t)$  применяется непрерывное вейвлет-преобразование:

$$W(a, b) = \frac{1}{a} \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \psi^* \left( \frac{t - b}{a} \right) dt ,$$

где  $a$  – параметр масштаба,  $b$  – параметр временно-го сдвига,  $\psi((t-b)/a)$  – вейвлетная функция, полу-

ченная из базисного вейвлета  $\psi(t)$  путем растяжения или сжатия и сдвига по времени, символ  $\psi^*$  означает комплексное сопряжение;

- 2) для каждого значения  $a$  находится множество  $L(a)$  линий локальных максимумов модулей вейвлет-коэффициентов, т. е. линий, для которых выполняется условие

$$\frac{\partial |W(a, b)|}{\partial t} = 0 ,$$

- 3) вдоль каждой линии для значений масштабов, меньших заданного значения  $a$ , вычисляются частичные функции  $Z(q, a)$  как сумма  $q$  степеней максимумов модулей вейвлет-коэффициентов:

$$Z(q, a) = \sum_{l \in L(a)} \left( \sup_{a^* \leq a} |W(a^*, t_l(a^*))| \right)^q$$

где  $t_l(a^*)$  определяет положение максимума, соответствующего линии  $l$  на этом масштабе;

- 4) в силу того, что при  $a \rightarrow 0$  частичная функция  $Z(q, a) \sim a^{\tau(q)}$  [7], показатель  $\tau(q)$  вычисляется по

формуле:

$$\tau(q) = \log_{10} Z(q, a) / \log_{10} a ,$$

- 5) если вычисленная зависимость  $\tau(q)$  оказывается линейной, то значение экспоненты Гельдера  $h$  единственно ( $h = H = d\tau/dq = const$ , где  $H$  – показатель Херста для монофрактальных сигналов), и сигнал монофрактален, если же зависимость  $\tau(q)$  получается нелинейной, то вычисляется зависимость экспоненты Гельдера от показателя  $q$ :

$$h(q) = \frac{d\tau}{dq} \neq const ,$$

в этом случае сигнал мультифрактален, а распределение множества экспонент Гельдера (так называемый спектр сингулярности) вычисляется по формуле:

$$D(h) = qh(q) - \tau(q).$$

В качестве базисного вейвлета  $\psi(t)$  используется вейвлет Морле,

$$\psi(t) = \pi^{-1/4} e^{i\omega_0 t} e^{-t^2/2}$$

который при значении параметра  $\omega_0 = 2\pi$  обеспечивает простое соотношение  $f = 1/a$  между масштабом  $a$  и частотой  $f$ .

Ширина спектра сингулярности определяется как разность  $\Delta h = h_{\max} - h_{\min}$  максимального и минимального значений показателя Гельдера, со-

ответствующих минимальной и максимальной флуктуациям сигнала соответственно. Ширина мультифрактального спектра  $\Delta h$  служит мерой, определяющей степень мультифрактальности анализируемого сигнала, поскольку чем меньше ширина спектра, тем ближе тенденция к монофрактальности сигнала [26], а чем больше величина  $\Delta h$ , тем выше степень мультифрактальности.

Положение спектра сингулярности  $D(h)$  дает информацию о степени коррелированности последовательных значений сигнала, поскольку значения экспонент Гельдера  $h < 0.5$  соответствуют антикоррелированной динамике, в то время как  $h > 0.5$  – коррелированной [7, 13, 29]. Коррелированность последовательных значений сигнала означает, что с большей вероятностью за большим значением сигнала следует большее, и наоборот. В случае, если динамика является одновременно коррелированной и антикоррелированной, спектр сингулярности расположен в интервале  $0 < h < 1$ .

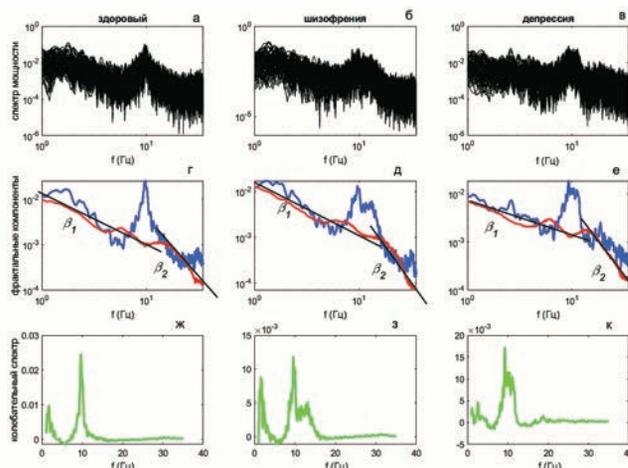
### АНАЛИЗ СВЯЗИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ СО СТЕПЕНЬЮ МУЛЬТИФРАКТАЛЬНОСТИ

#### ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА

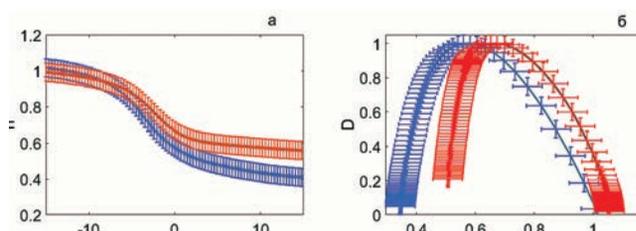
Рис. 1 иллюстрирует примеры различных компонент спектров мощности, полученных для здорового человека, больного шизофренией и депрессией с использованием метода IRASA. Исходные (смешанные) спектры мощности представлены на рис. 1а, 1б, 1в.

Множественность этих спектров объясняется вычислением их для скользящего окна (для одного человека и одного канала). Дальше эти спектры усредняются. Усредненные смешанные и выделенные фрактальные составляющие этих спектров отмечены голубым и красным цветом, соответственно, на рис. 1г, 1д, 1е, колебательные спектры представлены на рис. 1ж, 1з, 1к.

Несмотря на наличие в колебательных спектрах похожих частотных пиков в дельта- и альфа-диапазонах (рис. 1ж, 1з, 1к), фрактальные составляющие спектров различаются (рис. 1г, 1д, 1е), и, соответственно, различаются значения их скейлинговых показателей  $\beta$ , вычисленные по этим спектрам. Оценки коэффициентов  $\beta_1$  и  $\beta_2$  характеризуют наклон фрактальной составляющей спектра мощности в двухчастотных диапазонах 1–13 и 13–30 Гц. Наибольшее значение показателей спектрального масштабирования  $\beta_2 = 3.5$  соответствует фрактальной составляющей спектра больного шизофренией, наименьшее значение  $\beta_2 = 2.55$  соответствует фрактальной составляющей спектра больного депрессией. Наименьшее значение  $\beta_1 = 0.71$  характерно для



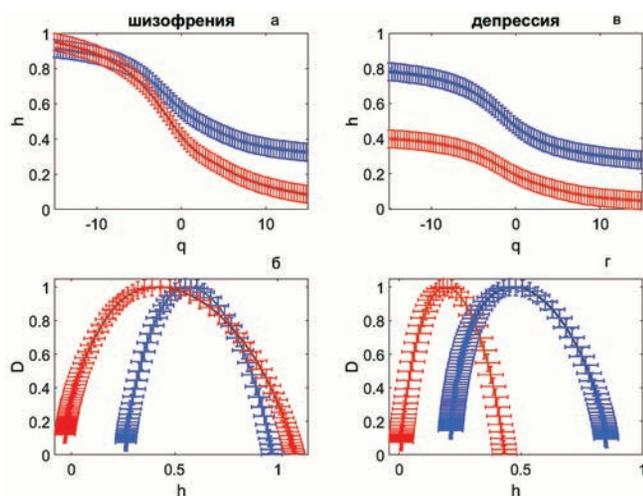
**Рис. 1.** Примеры спектров мощности для ЭЭГ здорового человека (а, г, ж), больного шизофренией (б, д, е) и депрессией (в, е, к) (отведение О2). Исходные (смешанные) спектры мощности (а–в), усредненные смешанные спектры (голубые кривые) и фрактальные составляющие спектров (красные кривые) (г–е), колебательные спектры (ж–к) (данные из [12]).



**Рис. 2.** Зависимости  $h(q)$  (а) и спектры сингулярности (б) для лобных отведений (F3, Fz, F4) (голубые кривые) и для центральных (C3, C4), затылочных (O1, O2), теменных (P3, P4 и Pz) и височных (T5 и T6) отведений (красные кривые) для паттернов ЭЭГ здорового человека (данные из [12]).

фрактальной составляющей спектра больного депрессией.

В связи с известным соотношением между показателем спектрального масштабирования  $\beta$  и показателем Херста  $\beta = 2H + 1$  (показателем монофрактальности сигнала) [25] значения показателя Херста составляют  $H_1 = 0.45$  и  $H_2 = 0.97$  для здорового человека и  $H_1 = 0.17$  и  $H_2 = 1.27$  для больного шизофренией и  $H_1 = -0.14$  и  $H_2 = 0.77$  для больного депрессией. Это свидетельствует о том, что коррелированная динамика последовательных значений анализируемых паттернов ЭЭГ характерна для здорового человека; у больных шизофренией и депрессией динамика последовательных значений паттернов не только коррелирована, но и антикоррелирована. Детальное представление о корреляциях и антикорреляциях дают результаты мультифрактального анализа.



**Рис. 3.** Зависимости  $h(q)$  (а, в) и спектры сингулярности (б, г) для паттернов ЭЭГ больного шизофренией (а, б) и депрессией (в, г). Лобные и центральные отведения (F3, Fz, F4, C3, C4) (голубые кривые), затылочные (O1, O2), теменные (P3, P4, Pz) и височные отведения (красные кривые) (данные из [12]).

На рис. 2 приведены примеры зависимостей  $h(q)$  показателя Гельдера от значения  $q$  (рис. 2а) и спектров сингулярности (рис. 2б) для ЭЭГ здорового человека. Голубые кривые соответствуют участкам над лобными областями (Fp1, Fz, F3, F4), а красные кривые – участкам над центральными (C3, C4), затылочными (O1 и O2), теменными (P3, P4 и Pz) и височными (T5 и T6) областями.

Форма представленных кривых свидетельствует о том, что для всех анализируемых участков паттерны ЭЭГ обладают мультифрактальными свойствами. Показатели Гельдера  $h(q)$  непостоянны и зависят от момента  $q$ . Это приводит к тому, что спектры сингулярностей  $D(h)$ , изображенные на рис. 2б, имеют форму, характеризующую перемежающиеся флуктуации, соответствующие значениям показателя Гельдера, охватывающим интервал ширины  $\Delta h$ , превышающий значение 0.5. Другими словами, эти спектры представляют собой наборы мультифрактальных размерностей паттернов ЭЭГ. Спектр сингулярности находится в диапазоне показателей Гельдера  $0.34 < h < 1.05$  для лобных отведений и в диапазоне  $0.51 < h < 1.05$  – для остальных отведений (рис. 2б). Таким образом для здорового человека колебания в этом примере характеризуются долгосрочными корреляциями в большинстве областей мозга. Для лобных отведений характерно расширение спектра сингулярностей и сдвиг в сторону антикоррелированной динамики.

На рис. 3 показаны мультифрактальные свойства паттернов ЭЭГ больного шизофренией (рис. 3а, 3б) и больного депрессией (рис. 3в, 3г).

Это подтверждается зависимостью показателей Гельдера  $h(q)$  от момента  $q$  (рис. 3а, 3в). Голубым цветом отмечены кривые, полученные для лобных отведений (F3, Fz, F4), кривые, полученные для центральных (C3, C4), затылочных (O1 и O2), теменных (P3, P4 и Pz) и височных (T5 и T6) отведений отмечены красным цветом. Для больного шизофренией спектр сингулярности находится в диапазоне показателей Гельдера  $0.26 < h < 0.97$  для лобных (F3, Fz, F4) и центральных (C3, C4) отведений, для остальных отведений в диапазоне  $-0.03 < h < 1.13$  (рис. 3б).

Для больного депрессией для лобных и центральных отведений ширина спектра сингулярности и его расположение аналогичны полученным для больного шизофренией, спектр находится в диапазоне показателя Гельдера  $0.28 < h < 0.83$  (голубые кривые, рис. 3г). Для остальных областей мозга спектр сингулярностей расположен в диапазоне  $0.02 < h < 0.53$  (красные кривые, рис. 3г). Таким образом, различия в этих спектрах наблюдаются в участках, связанных с теменной и зрительной зонами.

Сдвигу в коррелированную динамику по лобной и соматомоторной зонам способствуют, как сильные флуктуации (при  $q > 0$ ), так и слабые флуктуации (при  $q < 0$ ), тогда как слабые флуктуации доминируют для спектров сингулярности  $D(h)$  в отведениях над теменной и зрительной зонами, поскольку при  $q > 0$  значения  $h$  близки к нулю (красные кривые рис. 3а, 3в).

Расположение спектра сингулярности в диапазоне показателей Гельдера  $0 < h < 1.2$  для больного шизофренией соответствует как антикоррелированной (при  $h < 0.5$ ), так и коррелированной (при  $h > 0.5$ ) динамике последовательных значений ЭЭГ [13, 29]. Для долговременных корреляций колебательный процесс является персистентным, т. е. сохраняющим тенденцию с низким уровнем случайных факторов [29].

На рис. 3г видно, что степень долговременных корреляций снижается и спектр сингулярности оказывается в диапазоне показателей Гельдера  $0 < h < 0.5$  (красные кривые рис. 3г) для больного депрессией. Это означает, что долговременные корреляции последовательных значений ЭЭГ практически исчезают, а спектры сингулярностей смещаются в область антикоррелированных значений.

Табл. 1 иллюстрирует изменчивость усредненных (по испытуемым) максимального и минимального значений показателя Гельдера ( $h_{min}$  и  $h_{max}$ ) и ширины спектра сингулярности  $\Delta h$ , полученных для отведения O1 для контрольной

**Таблица 1.** Сравнение усредненных (по испытуемым) максимального и минимального значений показателя Гёльдера ( $h_{min}$  и  $h_{max}$ ) и ширины спектра сингулярности,  $\Delta h$ , для разных групп (O1 отведение (данные из [12]))

Мультифрактальные показатели	Здоровые	Больные шизофренией	Больные депрессией
[ $h_{min}$ ; $h_{max}$ ]	[0.52–0.95]	[-0.05–0.81]	[0.11–0.59]
$\Delta h$	$0.43 \pm 0.04$	$0.86 \pm 0.08$	$0.48 \pm 0.05$

группы здоровых лиц и двух групп с психическими расстройствами.

Группа больных шизофренией характеризуется высокой степенью мультифрактальности паттернов ЭЭГ ( $\Delta h = 0.86 \pm 0.08$ ) и наличием как антикоррелированной, так и коррелированной динамики последовательных значений ЭЭГ ([ $h_{min}$ ;  $h_{max}$ ] = [-0.05–0.81]). Для группы больных депрессией степень мультифрактальности ниже ( $\Delta h = 0.58 \pm 0.06$ ), спектр сингулярностей сдвинут в сторону антикоррелированных значений ([ $h_{min}$ ;  $h_{max}$ ] = [0.11–0.59]). Для контрольной группы здоровых лиц степень мультифрактальности ( $\Delta h = 0.43 \pm 0.04$ ) отличается от степени мультифрактальности ЭЭГ у лиц с рассматриваемой патологией. Таким образом, для отведения O1 основные различия между мультифрактальными свойствами здорового и патологического мозга заключаются в том, что паттерны ЭЭГ характеризуются исключительно долговременными корреляциями для контрольной группы, корреляционной и антикорреляционной динамикой для группы с шизофренией и почти антикоррелированной динамикой для группы с депрессией.

В табл. 2 приведены сведения об усредненных (по испытуемым) максимальных и минимальных значениях показателя Гёльдера ( $h_{min}$ ;  $h_{max}$ ) для разных областей и групп. Минимальные значения показателя Гёльдера близки между собой для группы с шизофренией и группы с депрессией для отведений Fz, F3, C3, C4, но максимальные значения показателя Гёльдера отличаются сдвигом в сторону больших значений для группы больных шизофренией. В то же время групповые различия в интервалах [ $h_{min}$ ;  $h_{max}$ ] наиболее

характерны для отведений P3, P4, T5, T6 и O2. Участки над теменной и зрительной зонами характеризуются исключительно долговременными корреляциями последовательных значений ЭЭГ для контрольной группы, преимущественно антикоррелированной динамикой для группы с депрессией и как коррелированной, так и антикоррелированной динамикой для группы с шизофренией.

Таким образом, сравнительный анализ степени мультифрактальности паттернов ЭЭГ, зарегистрированных в группе здоровых людей и двух группах больных с психическими расстройствами [12], показал различия в спектрах сингулярности, основанные на оценке мультифрактальных свойств. Основной особенностью анализируемых паттернов ЭЭГ контрольной группы оказалось наличие долговременных корреляций последовательных значений ЭЭГ. Паттерны ЭЭГ больных шизофренией проявляли как долговременные корреляции, так и антикоррелированную динамику последовательных значений ЭЭГ. Паттерны ЭЭГ больных депрессией имели практически антикоррелированную динамику последовательных величин. Степень антикорреляций возрастала при переходе от лобных и соматомоторных областей к теменной и затылочной. Таким образом, в работе [12] сделан вывод о том, что психические расстройства коррелируют с нарушением корреляционной динамики, при этом выраженность мозговых нарушений коррелирует с увеличением степени мультифрактальности ЭЭГ.

Такое наличие антикорреляций последовательных значений ЭЭГ у пациентов с депрессией согласуется с работой [6], в которой показано появление антикорреляционной динамики ЭЭГ

**Таблица 2.** Сравнение усредненных (по испытуемым) максимальных и минимальных значений показателя Гёльдера ( $h_{min}$ ;  $h_{max}$ ) для разных отведений и разных групп (данные из [12])

Отведения	Контрольная группа	Группа с шизофренией	Группа с депрессией
Fz	0.35–1.15	0.21–0.91	0.31–0.71
F3	0.41–0.98	0.25–0.95	0.29–0.78
C3	0.44–1.15	0.31–1.17	0.25–0.61
C4	0.47–0.99	0.35–1.09	0.21–0.70
P3	0.53–1.08	0.03–1.12	0.07–0.55
P4	0.57–1.15	0.09–1.25	0.15–0.62
T5	0.59–1.11	0.01–1.05	0.21–0.73
T6	0.56–0.91	0.06–0.98	0.12–0.69
O2	0.51–0.95	0.04–0.95	0.13–0.75

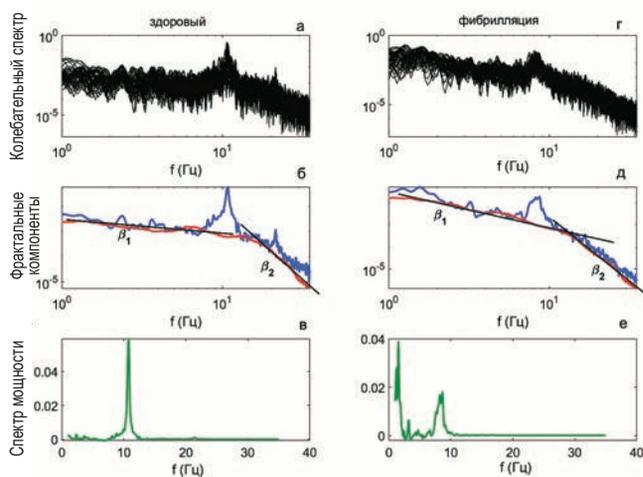
в группе депрессивных лиц, по сравнению с контрольной группой. В ряде работ изучались мультифрактальные характеристики отфильтрованных компонентов ЭЭГ для здорового мозга [30] и фрактальные характеристики при психических расстройствах [44, 47]. В работе [47] показано снижение степени корреляции последовательных значений альфа- и бета-компонентов ЭЭГ у больных шизофренией. Преобладание определенного ритма в ЭЭГ (например, альфа или тета) может влиять на фрактальные характеристики из-за наибольшего вклада этих составляющих [30].

В работе [44] показано, что фрактальная размерность ЭЭГ больных шизофренией, ранее не принимавших нейролептики, с положительными симптомами шизофрении (бред и галлюцинации) равна или превышает фрактальную размерность ЭЭГ контрольной группы; такое увеличение значения фрактальной размерности отсутствует у больных с негативными симптомами шизофрении (апатия, безволие). Эти данные согласуются с результатами анализируемой работы [12] в смысле большей степени мультифрактальности у больных с положительными симптомами шизофрении, по сравнению с контрольной группой. Это согласуется и с работой [47], которая также показывает значительное увеличение спектров мультифрактальной сингулярности в ЭЭГ больных шизофренией. В работе [4] с помощью мультифрактального анализа показано увеличение мультифрактальности нейромагнитного (МЭГ) сигнала у больных шизофренией в височных, теменных и затылочных областях, по сравнению со здоровыми лицами. В работе [33] выявлена большая степень мультифрактальности у больных шизофренией, по сравнению с контрольной группой, для дельта-диапазона (0.5–4 Гц) ЭЭГ.

Известно, что мультифрактальная динамика часто возникает из прерывистых периодов с большой дисперсией из-за крупномасштабных реорганизаций функциональных сетей [18]. Увеличение ширины спектра и, соответственно, степени мультифрактальности может быть связано с повышенной вариабельностью активности нейронов, что лежит в основе чрезмерного переключения между состояниями нейронов у больных с психическими расстройствами [32, 39]. Использование нейролептиков снижает аномально высокую дезорганизацию ЭЭГ у пациентов с психическими расстройствами [42]. Снижение степени мультифрактальности и нахождение спектра мультифрактальности в области антикоррелированных значений, наблюдаемое в группе больных депрессией, можно

интерпретировать как снижение вариабельности активности нейронов, связанное со снижением выраженности психических расстройств. Таким образом, дальнейшее изучение мультифрактальной природы психических заболеваний может помочь выявить новые принципы диагностики.

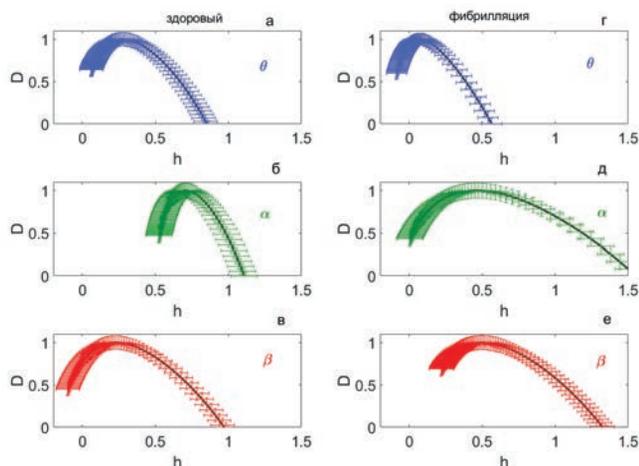
### АНАЛИЗ СВЯЗИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ СО СТЕПЕНЬЮ МУЛЬТИФРАКТАЛЬНОСТИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА



**Рис. 4.** Примеры спектров мощности ЭЭГ для здорового человека (а–в) и пациента с фибрилляцией предсердий (г–е). Исходные (смешанные) спектры мощности (а, д), усредненные смешанные спектры отмечены синим цветом, фрактальные составляющие спектров – красным цветом (б, д), усредненные колебательные спектры (в, е). Отведение О1 (данные из [1]).

Рис. 4 иллюстрирует примеры спектров мощности, полученных для ЭЭГ здорового человека и человека с постоянной формой фибрилляции предсердий с использованием метода IRASA. Исходные (смешанные) спектры мощности показаны на рис. 4а, 4г. Усредненные смешанные и фрактальные составляющие спектров представлены на рис. 4б, 4д, при этом усредненные смешанные спектры отмечены синим цветом, а фрактальные составляющие этих спектров – красным цветом. На рис. 4в, 4е изображены усредненные колебательные спектры.

Для паттерна ЭЭГ здорового человека колебательный спектр имеет частотный пик в альфа-диапазоне (рис. 4в), а для человека с фибрилляцией предсердий частотные пики находятся в тета- и альфа-диапазонах (рис. 4е). Фрактальные составляющие спектров для обоих испытуемых имеют как минимум два разных наклона в частотных диапазонах 1–13 и 13–30 Гц, (рис. 4б, 4д), это свидетельствует о том, что анализируемые паттерны ЭЭГ мультифрактальны.



**Рис. 5.** Усредненные спектры сингулярности  $D(h)$  для ЭЭГ здорового человека для различных отведений (а–в) и для больного с фибрилляцией предсердий (г–е) (данные из [1]).

Рис. 5 показывает усредненные спектры сингулярности  $D(h)$ , построенные по различным отведениям (теменным P3, P4, височным T3, T4, T5, T6, затылочным O1 и O2) для одного здорового человека (рис. 5а, 5б, 5в) и по различным отведениям одного больного с фибрилляцией предсердий (рис. 5г, 5д, 5е). Мультифрактальность паттернов ЭЭГ для всех групп испытуемых объясняется множественностью экспонент Гельдера  $h$ , т. е. наличием спектра сингулярности. При этом для контрольной группы в паттернах ЭЭГ составляющих в тета- и в бета-диапазонах колебания являются как коррелированными,

так и антикоррелированными, поскольку спектры сингулярности находятся в области значений экспонент Гельдера  $0 < h < 0.84$  (рис. 5а) и в области  $(-0.1 < h < 0.96)$  (рис. 5в) соответственно. В отличие от этого, для альфа компоненты колебания характеризуются исключительно долговременными корреляциями и спектр сингулярности находится в области значений экспонент Гельдера  $0.52 < h < 1.09$  (рис. 5б).

Для пациента из группы с фибрилляцией предсердий составляющие ЭЭГ в альфа- и бета-диапазонах являются как коррелированными, так и антикоррелированными, в связи с тем, что спектры сингулярности расположены в диапазонах значений  $0.01 < h < 1.51$  (рис. 5д) и  $0.23 < h < 1.32$  (рис. 5е). При этом ширина спектра сингулярности для колебаний в альфа-диапазоне превышает ширину спектра сингулярности в бета-диапазоне. Колебания в тета-диапазоне антикоррелированы, потому что спектр сингулярности  $-0.08 < h < 0.56$  (рис. 5г).

Табл. 3 иллюстрирует отсутствие зависимости мультифрактальных свойств разных компонент ЭЭГ от расположения электродов в различных областях мозга здорового человека и больного с фибрилляцией предсердий. Это подтверждается отсутствием различий в усредненных (по испытуемым) значениях ширины спектров сингулярности для разных отведений в паттернах компонент ЭЭГ здоровых лиц, а также отсутствием таких различий в паттернах компонент ЭЭГ лиц с сердечно-сосудистой патологией.

В табл. 4 представлены данные о средних зна-

**Таблица 3.** Сравнение усредненных (по испытуемым) значений ширины спектра сингулярности  $\Delta h$  для разных отведений и компонент ЭЭГ здорового человека и больного с фибрилляцией предсердий (данные из [1])

Отведения	Тета	Альфа	Бета
<i>Контрольная группа</i>			
P3	$0.81 \pm 0.07$	$0.53 \pm 0.05$	$0.91 \pm 0.09$
P4	$0.87 \pm 0.08$	$0.56 \pm 0.05$	$0.97 \pm 0.09$
T3	$0.92 \pm 0.09$	$0.52 \pm 0.05$	$0.89 \pm 0.09$
T4	$0.79 \pm 0.07$	$0.49 \pm 0.05$	$0.92 \pm 0.09$
T5	$0.83 \pm 0.08$	$0.47 \pm 0.05$	$0.90 \pm 0.09$
T6	$0.91 \pm 0.09$	$0.51 \pm 0.05$	$0.93 \pm 0.09$
O1	$0.87 \pm 0.07$	$0.48 \pm 0.05$	$0.95 \pm 0.09$
O2	$0.91 \pm 0.09$	$0.57 \pm 0.05$	$0.88 \pm 0.09$
<i>Группа с фибрилляцией предсердий</i>			
P3	$0.57 \pm 0.06$	$1.42 \pm 0.11$	$1.21 \pm 0.11$
P4	$0.51 \pm 0.05$	$1.49 \pm 0.13$	$1.19 \pm 0.09$
T3	$0.52 \pm 0.05$	$1.37 \pm 0.11$	$1.26 \pm 0.11$
T4	$0.58 \pm 0.06$	$1.48 \pm 0.13$	$1.24 \pm 0.11$
T5	$0.49 \pm 0.05$	$1.52 \pm 0.14$	$1.20 \pm 0.11$
T6	$0.53 \pm 0.05$	$1.45 \pm 0.12$	$1.18 \pm 0.09$
O1	$0.50 \pm 0.05$	$1.41 \pm 0.12$	$1.27 \pm 0.12$
O2	$0.48 \pm 0.05$	$1.39 \pm 0.11$	$1.22 \pm 0.11$

**Таблица 4.** Сравнение усредненных (по испытуемым) интервалов максимального и минимального значений показателя Гельдера [ $h_{\min}$ ;  $h_{\max}$ ] и ширины спектра сингулярности  $\Delta h$  для разных компонент ЭЭГ здорового человека и больного с фибрилляцией предсердий. (О1 отведение) (данные из [1])

<i>Контрольная группа</i>			
	<b>Тета</b>	<b>Альфа</b>	<b>Бета</b>
[ $h_{\min}$ ; $h_{\max}$ ]	[0.03–0.90]	[0.51–0.99]	[0.01–0.96]
$\Delta h$	$0.87 \pm 0.07$	$0.48 \pm 0.05$	$0.95 \pm 0.09$
<i>Группа с постоянной формой фибрилляции предсердий</i>			
[ $h_{\min}$ ; $h_{\max}$ ]	[0.03–0.53]	[0.07–1.48]	[0.11–1.38]
$\Delta h$	$0.50 \pm 0.05$	$1.41 \pm 0.12$	$1.27 \pm 0.12$

чениях ширины спектра сингулярности разных компонент ЭЭГ в анализируемых группах для отведения О1.

Для контрольной группы наименьшая степень мультифрактальности характерна для альфа-компоненты ЭЭГ, так как ширина усредненного спектра сингулярности  $\Delta h$  для этой компоненты меньше, чем для тета- и бета-компонент (табл. 4). Для группы пациентов с фибрилляцией предсердий степень мультифрактальности минимальна для тета-компоненты (ширина усредненного спектра сингулярности составляет  $\Delta h \approx 0.5$ , а для альфа- и бета-компонент эта величина значительно выше ( $\Delta h > 0.8$ ) (табл. 4). При этом снижение степени мультифрактальности для тета-компоненты связано с преимущественным смещением спектра сингулярности в область антикоррелированных значений ( $0 < h < 0.5$ ) (табл. 4).

Таким образом, основные отличия в мультифрактальных свойствах здорового мозга и мозга при нарушениях сердечного ритма содержатся в альфа и тета-компонентах ЭЭГ, которые характеризуются исключительно долговременными корреляциями для контрольной группы ( $0.5 < h < 1$ ) для альфа-компоненты, коррелированной и антикоррелированной динамикой для группы с фибрилляцией предсердий ( $0 < h < 1.5$ ) для этой же компоненты и антикоррелированной динамикой ( $0 < h < 0.5$ ) для тета-компоненты.

Высокая степень мультифрактальности обуславливается значительными флуктуациями в паттернах компонент ЭЭГ с преобладанием как однонаправленных, так и разнонаправленных изменений в последовательных значениях сигнала, что связано с уменьшением влияния определенных ритмов и повышением их зашумленности [25, 32]. В анализируемых в работе [1] отведениях спектры мощности контрольной группы содержали преимущественно колебания альфа-диапазона, а для группы пациентов с фибрилляцией предсердий преобладали колебания тета-диапазона. Полученные данные о том, что наименьшая степень мультифрактальности для контрольной группы характерна именно для альфа-компоненты,

а для группы с фибрилляцией предсердий – для тета-компоненты, косвенно подтверждает предположение о том, что преобладание определенного ритма в паттернах ЭЭГ может влиять на фрактальные характеристики из-за наибольшего вклада этих составляющих.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре мы рассмотрели применение двух методов анализа (разделение спектра мощности на колебательную и фрактальную составляющие и мультифрактальный анализ) паттернов ЭЭГ нормальной и патологической активности головного мозга, связанной с шизофренией и депрессией, и паттернов ЭЭГ мозга человека при сердечно-сосудистой патологии, связанной с фибрилляцией предсердий постоянной формы.

Показано, что различные патологии коррелируют с изменениями в степени мультифрактальности паттернов ЭЭГ. Широкополосные (не разделенные на компоненты определенных диапазонов) паттерны ЭЭГ здорового мозга характеризуются долговременными корреляциями последовательных значений ЭЭГ. Для преимущественной альфа-компоненты ЭЭГ здорового мозга также характерны долговременные корреляции, то есть сохранение положения спектра сингулярности и мультифрактальных свойств соответственно.

Психические расстройства коррелируют с нарушением корреляционной динамики и возникновением антикоррелированной динамики последовательных значений, наблюдающейся в паттернах ЭЭГ больных шизофренией и больных депрессией. При этом выраженность мозговых нарушений коррелирует с расширением спектра сингулярности и увеличением степени мультифрактальности ЭЭГ, резко возрастающей у больных параноидальной шизофренией. Поскольку увеличение ширины спектра и, соответственно, степени мультифрактальности может быть связано с повышенной вариабельностью активности нейронов,

лежащей в основе чрезмерного переключения между состояниями нейронов у больных с психическими расстройствами [32, 39], то это увеличение может отражать случайные связи между активациями нейронов и быть связано с когнитивными нарушениями [14]. Риск таких нарушений увеличивается при постоянной форме мерцательной аритмии [22, 24, 35]. В связи с этим изменение мультифрактальных свойств в паттернах биоэлектрической активности мозга у лиц с сердечно-сосудистой патологией, по сравнению со здоровыми лицами, может служить прогностическими показателями возможных когнитивных нарушений.

### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

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. Дик О.Е. Анализ степени мультифрактальности различных компонент электроэнцефалограмм при сердечно-сосудистой патологии // Интегративная физиология. 2022. Т. 3, № 4. С. 463–473.
2. Дик О.Е., Ноздрачев А.Д. Механизмы изменения динамической сложности паттернов физиологических сигналов: научная монография. СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского университета, 2019. 200 с. ISBN 978-5-288.
3. Acharya UR, Faust O, Kannathal N, Chua T, Laxminarayan S. Affiliations expand. Non-linear analysis of EEG signals at various sleep stages // Comput. Methods Programs Biomed. 2005. V. 80. P. 37–45.
4. Alamian G., Lajnef T., Pascarella A., et al. Altered brain criticality in schizophrenia: new insights from magnetoencephalography // Front. Neural Circuits. 2022. V. 16. P. 167–178. <https://doi.org/10.3389/fncir.2022.630621>
5. Arneodo A, Bacry E, Muzy J.F. The thermodynamics of fractals revisited with wavelets // Physica A. 1995. V. 213. P. 232–275.
6. Bachmann M., Suhhova A., Lass J., et al. Detrended fluctuation analysis of EEG in depression // In: Roa Romero, L. (eds) XIII Mediterranean conference on medical and biological engineering and computing. 2013. IFMBE Proc. 41. Springer, Cham.
7. Bacry E, Muzy JF, Arneodo A. Singularity spectrum of fractal signals: exact results // J. Statist. Phys. 1993. V. 70. P. 635–674.
8. Begic D., Hotujac L., Jokic-Begic N. Quantitative EEG in ‘positive’ and ‘negative’ schizophrenia // Acta Psychiatrica Scandinavica. 2000. V. 101. P. 307–311.
9. Dick O.E. From healthy to pathology through a fall in dynamical complexity of involuntary oscillations of the human // Neurocomputing. 2017. V. 243. P. 142–154.
10. Dick O.E., Mochovikova I.A. Multifractal and wavelet analysis of epileptic seizures // In: Skiadas C.H., Dimotikalis I., Skiadas C, eds. Chaos Theory: Modeling, Simulation and Applications, World Scientific Publishing. 2011. P. 159–166.
11. Dick O.E., Svyatogor I.A. Potentialities of the wavelet and multifractal techniques to evaluate changes in the functional state of the human brain // Neurocomputing. 2012. V. 82. P. 207–215.
12. Dick O.E., Murav'eva S.V., Lebedev V.S., Shelepin Yu.E. Fractal structure of brain electrical activity of patients with mental disorders // Front. Physiol. 2022. V. 13. P. 1–13.
13. Eke A., Hermann P., Kocsis L., Kozak L.R. Fractal characterization of complexity in temporal physiological signals // Physiol. Meas. 2002. V. 23. P. 1–38.
14. Eke A., Herman P., Bassingthwaite J.B., et al. Physiological time series: distinguish fractal noises from motions // Eur. J. Physiol. 2000. V. 439. P. 403–414.
15. Harris A., Melkonian D., Williams L., Gordon E. Dynamic spectral analysis findings in first episode and chronic schizophrenia // Int. J. Neuroscience. 2006. V. 116. P. 223–246.
16. Harris A.W.F., Bahramali H., Stewa-Younan S. et al. The topography of quantified electroencephalography in three syndromes of schizophrenia // Int. J. Neuroscience. 2001. V. 107. P. 265–278.
17. Ihlen E.A.F. Introduction to multifractal detrended fluctuation analysis in Matlab // Front. Physiol. 2012. V. 3. P. 141–159.
18. Ihlen E.A.F., Vereijken B. Interaction dominant dynamics in human cognition: beyond  $1/f\alpha$  fluctuations // J. Exp. Psychol. Gen. 2010. V. 139. P. 436–463.
19. Ivanov PC, Amaral LA, Goldberger AL, et al. Multifractality in human heartbeat dynamics // Nature. 1999. V. 399. P. 461–465.
20. John J.P., Rangaswamy M., Thennarasu K., et al. EEG power spectra differentiate positive and negative subgroups in neuroleptic-naive schizophrenia patients // J. Neuropsych. Clin. Neurosci. 2009. V. 21. P. 160–172.
21. Knott V., Labelle A., Jones B., Mahoney C. Quantitative EEG in schizophrenia and in response to acute and chronic clozapine treatment // Schizophrenia Res. 2001. V. 50. P. 41–53.
22. Kwok C.S., Loke Y.K., Hale R. et al. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis // Neurology. 2011. V. 76. P. 914–922.
23. Lee Y.J., Huang S.Y., Lin C.P. et al. Alteration of power law scaling of spontaneous brain activity in schizophrenia // Schizophr. Res. 2021. V. 238. P. 10–19.
24. Mielke M.M., Rosenberg P.B., Tschanz J. et al. Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease // Neurology. 2007. V. 69. P. 1850–1858.
25. Mukli P., Nagy Z., Racz F.S., Herman P., Eke A. Impact of healthy aging on multifractal hemodynamic fluctuations in the human prefrontal cortex // Front. Physiol. 2018. V. 9. P. 1072–1085.
26. Muzy J.F., Bacry E., Arneodo A. Multifractal formalism for fractal signals: the structure-function approach versus the wavelet-transform modulus-maxima method // Phys. Rev. 1993. V. 47. P. 875–884.
27. Nikulin V.V., Jönsson E.G., Brismar T. Attenuation of long-range temporal correlations in the amplitude dynamics of alpha and beta neuronal oscillations in patients with

- schizophrenia // *NeuroImage*. 2012. V. 61. P. 162–169.
28. *Nurujjaman M., Narayanan R., Iyengar S.* Comparative study of nonlinear properties of EEG signals of normal persons and epileptic patients // *Nonlinear Biomed. Physics*. 2009. V. 3. P. 6–12.
  29. *Pavlov A.N., Anishenko V.C.* Multifractal analysis of complex signals // *Phys.-Uspekhi*. 2007. V. 177. P. 859–876.
  30. *Popivanov D., Stomonyakov V., Minchev Z. et al.* Multifractality of decomposed EEG during imaginary and real visual-motor tracking // *Biol. Cyber.* 2006. V. 94. P. 149–156.
  31. *Qianli M.A., Xinba N., Jun W., Bian C.* A new measure to characterize multifractality of sleep electroencephalogram // *Chinese Science Bulletin*. 2006. V. 51. P. 3059–3064.
  32. *Racz F.S., Stylianou O., Mukli P., Eke A.* Multifractal and entropy-based analysis of delta band neural activity reveals altered functional connectivity dynamics in schizophrenia // *Front. Syst. Neurosci.* 2020. V. 14. P. 49–53.
  33. *Racz F.S., Farkas K., Stylianou O., et al.* Separating scale-free and oscillatory components of neural activity in schizophrenia // *Brain Behav.* 2021. V. 11. P. 47–58.
  34. *Ranlund S., Nottage J., Shaikh M., et al.* Resting EEG in psychosis and at-risk populations -A possible endophenotype? // *Schizophrenia Research*. 2014. V. 153. P. 96–102.
  35. *Santangeli P., Di Biase L., Bai Rong et al.* Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis // *Heart Rhythm*. 2012. V. 9. P. 1761–1780.
  36. *Sassi R., Signorini M.G., Cerutti S.* Multifractality and heart rate variability // *Chaos*. 2009. V. 19. P. 028507-1-5.
  37. *Scafetta N., Moon R.E., West B.J.* Fractal response of physiological signals to stress conditions, environmental changes, and neurodegenerative diseases // *Complexity*. 2007. V. 12. P. 12–17.
  38. *Scafetta N., Marchi D., West B.J.* Understanding the complexity of human gait dynamics // *Chaos*. 2009. V. 19. P. 026108-1-10.
  39. *Slezin V., Korsakova E.A., Dyjtatkovsky M.A. et al.* Multifractal analysis as an aid in the diagnostics of mental disorders // *Nordic J. Psych.* 2007. V. 61. P. 339–342.
  40. *Song I.H., Lee D.S.* Fluctuation dynamics in electroencephalogram time series // In: *Mira J., Alvarez J.R., eds. IWINAC: Springer-Verlag Berlin Heidelberg*. 2005. P. 281–304.
  41. *Suckling J., Wink A.M., Bernard F.A., Barnes A., Bullmore E.* Endogenous multifractal brain dynamics are modulated by age, cholinergic blockade and cognitive performance // *J. Neurosci. Methods*. 2008. V. 17. P. 292–300.
  42. *Takahashi T., Kosaka H., Murata T., et al.* Application of a multifractal analysis to study brain white matter abnormalities of schizophrenia on T2-weighted magnetic resonance imaging // *Psychiatry Res. Neuroimaging*. 2009. V. 171. P. 177–188.
  43. *Tislerova B., Brunovsky M., Horacek J. et al.* LORETA functional imaging in antipsychotic-naive and olanzapine-, clozapine- and risperidone-treated patients with schizophrenia // *Neuropsychobiology*. 2008. V. 58. P. 1–10.
  44. *Wang W., Zhang S., Ning X.* A significant increase of multifractal behavior of schizophrenia's EEG // *Chinese Biomed. Engin. Trans.* 2004. V. 23. P. 511–515.
  45. *Watters P.A., Martin F.* A method for estimating long-range power law correlations from the electroencephalogram // *Biol. Psychol.* 2004. V. 66. P. 79–89.
  46. *Wen H.G., Liu Z.M.* Separating fractal and oscillatory components in the power spectrum of neurophysiological signals // *Brain Topography*. 2016. V. 29. P. 13–26.
  47. *Wend H., Abry P.* Multifractality tests using bootstrapped wavelet leaders // *IEEE Trans. Signal Process.* 2007. V. 55. P. 4811–4820.
  48. *Wink A.M., Bullmore E., Barnes A., Bernard F., Suckling J.* Monofractal and multifractal dynamics of low frequency endogenous brain oscillations in functional MRI // *Human Brain Mapping*. 2008. V. 29. P. 791–801.

## Analysis of the Relationship of Various Pathologies with The Degree of Multifractality of Electrical Activity of The Brain

O. E. Dick

*Pavlov Institute of Physiology of Russian Academy of Science, nab. Makarova, 6, 199034,  
St. Petersburg, Russia*

*e-mail: dickviola@gmail.com*

**Abstract** – The review is devoted to the analysis of the relationship between dynamic changes in patterns of electrical activity of the brain during the occurrence of mental disorders in the form of paranoid schizophrenia and depression and in patterns of brain activity in cardiovascular pathology associated with permanent atrial fibrillation, as well as indicators of multifractality of the studied patterns. To assess these indicators of electroencephalographic patterns, we describe a method of multifractal analysis based on the search for maxima of wavelet coefficient modules, and to isolate the fractal component of the signal in the power spectrum we describe a method of autospectral analysis with irregular resampling. It has been shown that the main differences between the multifractal properties of the electrical activity of the brain in health and in pathology are the different widths of the multifractality spectrum and its location, associated with different types of sequential pattern values. In this regard, the multifractality indicators can serve as informative markers of neuronal disorders and can be included in a set of tests for studying various pathologies.

**Keywords:** EEG, multifractal analysis, schizophrenia, depression, atrial fibrillation

УДК 612.822.3

## ВКЛАД ОКСИТОЦИНА И ДОФАМИНА В ФОРМИРОВАНИЕ НЕЙРОННЫХ КЛАСТЕРОВ В НЕОКОРТЕКСЕ, ОТОБРАЖАЮЩИХ РАЗНОМОДАЛЬНЫЕ СЕНСОРНЫЕ СТИМУЛЫ

© 2024 г. И. Г. Силькис

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, 117485 Россия*

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

Поступила в редакцию 18.07.2023 г

После доработки 03.10.2023 г

Принята в печать 12.12.2023 г

Унифицированный механизм формирования контрастных отображений разномодальных сенсорных стимулов в активности нейронов неокортекса предложен нами ранее. В основе контрастирования лежит разнонаправленный знак модификации эффективности сильных и слабых возбуждающих входов к шипиковым клеткам стриатума (входной структуры базальных ганглиев) и последующая дофамин-зависимая реорганизации активности в параллельных цепях кора – базальные ганглии – таламус – кора. Окситоцин и дофамин (через D1 рецепторы) могут улучшить контрастирование этих отображений, способствуя индукции длительной потенциации эффективность возбуждения нейронов коры, таламуса и гиппокампа, иннервирующих шипиковые клетки. Кроме того, окситоцин и дофамин могут улучшать контрастирование, способствуя увеличению отношения сигнал / шум в коре, гиппокампе и стриатуме. Предложен механизм увеличения отношения сигнал / шум, в основе которого лежит разнонаправленный знак длительной модификации эффективности моносинаптического возбуждающего и дисинаптического тормозного входов, одновременно воздействующих на постсинаптический нейрон. Предлагаемые механизмы могут лежать в основе вклада окситоцина и дофамина в улучшение формирования и длительного поддержания активности в нейронных группах со сходными рецептивными полями, образующих колонки в первичной зрительной коре, тонотопическую карту в первичной слуховой коре, соматотопическую карту в соматосенсорной коре и распределенные кластеры в обонятельной пириформной коре. Эти механизмы отличаются от общепринятых механизмов формирования нейронных кластеров в коре со сходными рецептивными полями, базирующихся на афферентном и латеральном возбуждении и торможении, что не позволяет обеспечить специфичность и длительность эффектов. Понимание механизмов участия окситоцина и дофамина в обработке разномодальной сенсорной информации может быть полезным для разработки методов лечения некоторых нарушений социального поведения.

*Ключевые слова:* отношение сигнал/шум, отображение сенсорного стимула в неокортексе, нейромодуляторы; длительная потенциация и депрессия эффективности возбуждающей и тормозной синаптической передачи

**DOI:** 10.31857/S0301179824010074

Нейропептид окситоцин, выделяемый нейронами паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, играет важную роль в социальных взаимодействиях, модулируя активность нейронов в тех областях мозга, которые важны для запуска и регулирования социального поведения. Поскольку социальное поведение требует восприятия различной сенсорной информации, в последние годы значительное внимание уделяют пониманию механизмов влияния окситоцина на обработку сенсорной информации [34]. На протяжении всей эволюции гомологи окситоцина влияли на восприятие основных сенсорных сигналов, включая обонятельные и вкусовые [16, 62], а также зрительные и слуховые [24, 26, 44, 49]. В ходе

эволюции зрительные и слуховые системы возникли одними из последних [38]. Окситоцин, напрямую воздействуя на активность нейронов в обонятельной пириформной коре, участвует в социальном обучении [21]. Исследования модулирующего влияния окситоцина на обработку разномодальных сенсорных стимулов у разных видов млекопитающих указывают на существование различных механизмов этого влияния (см. [34]). Оно реализуется через рецепторы окситоцина, которые обнаружены как на возбуждающих, так и тормозных нейронах головного мозга. Так, в гиппокампе они располагаются на пирамидных клетках и тормозных интернейронах, содержащих парвальбумин, соматостатин и холецистокинин [91]. За

**Сокращения:** ДД и ДП – длительная депрессия и потенциация эффективности синаптической передачи соответственно; К – БГ – Т – К – нейронная цепь кора – базальные ганглии – таламус – кора; ОСШ – отношение сигнал/шум; РП – рецептивное поле; ТИ – содержащие парвальбумин ГАМКергические интернейроны с быстрыми спайками.

счет активирующего воздействия на сому и дендриты ГАМКергических интернейронов в поле CA1 гиппокампа, агонист рецепторов окситоцина увеличивал частоту и амплитуду спонтанных тормозных постсинаптических токов через ГАМКа рецепторы практически во всех нейронах этого поля [92]. Показано, что, активируя тормозные интернейроны, окситоцин влияет на баланс между возбуждением и торможением [41, 78]. Вследствие активации тормозных интернейронов в поле CA1, окситоцин уменьшал спонтанный возбуждающий шум, поступающий к пирамидным клеткам, так что в сети увеличивалось отношение возбуждающего сигнала к шуму (ОСШ) [64].

В настоящее время общепринятым является мнение, что афферентное торможение способствует увеличению ОСШ, а латеральное торможение в коре способствует улучшению точности формирования отображений рецептивных полей (РП) в активности нейронов коры. В первичных сенсорных областях коры дисинаптическое афферентное торможение обеспечивается возбуждением содержащих парвальбумин тормозных интернейронов с быстрыми спайками (ТИ) со стороны проекционных ядер таламуса. Латеральное торможение обеспечивается входами к интернейронам из соседних и отдаленных областей коры. Если входной тормозной интернейрон ингибирует другой тормозной интернейрон, проецирующий на основную клетку, наблюдают ее растормаживание [61]. Существенный вклад ТИ в увеличение ОСШ и формирование надежных корковых отображений зрительных стимулов в первичной зрительной коре (поле V1) продемонстрирован в работе [94]. В первичной слуховой коре (поле A1) торможение, обеспечиваемое ТИ, также участвует в формировании РП нейронов, повышении их точности и выраженности [56]. Благодаря наличию торможения расширяется динамический диапазон отображения запахов в первичной обонятельной (пириформной) коре [81]. Современные исследования показали, что вызванное запахом торможение пирамидных клеток пириформной коры грызунов распространено гораздо шире, чем их возбуждение [42]. Предполагается, что благодаря дисинаптическому торможению, основная клетка может перестать отвечать на слабые сигналы [30]. Следует отметить, что общепринятые механизмы увеличения ОСШ, при котором клетка генерирует спайки только при наличии сильного возбуждения, базируются на отношении амплитуд деполяризации и гиперполяризации клетки. Однако эти процессы длятся десятки мс, тогда как принято считать, что в основе обучения и памяти лежат длительные (десятки минут, часы и дни) процессы, такие как длительная потенциация (ДП) и длительная депрессия (ДД) эффективности синаптической передачи.

Фактически ориентационные колонки в поле V1 представляют собой кластеры клеток со сходными классическими РП. Однако обнаружены и кластеры клеток с не классическими экстрарецепторными полями, которые случайным образом распределены во всех слоях коры без обнаруживаемой связи с ориентационными колонками и доминированием глаз [89]. При стимуляции рецепторов внутри классического РП на клетках, не относящихся к ориентационной колонке, наблюдали либо ослабленный, либо усиленный ответ [12, 89]. С учетом этих данных были предложены разные механизмы участия афферентных, латеральных и возвратных взаимодействий в формировании РП нейронов в поле V1 [12]. В первичном слуховом поле A1 также есть вертикальные колонки. Одновременная регистрация активности нейронов в одном и в разных слоях колонки показала, что связи нейронов в одном слое и в разных слоях отличаются, а также различаются параметры РП нейронов из разных слоев [13]. Сходные РП наблюдали у соседних клеток в инфрагранулярном слое (слои V и VI) поля A1 с синхронизированной спайковой активностью [14]. В инфрагранулярный слой, нейроны которого проецируются в таламус и стриатум, поступает информация из вышележащих слоев, включая слой IV, где оканчиваются таламические афференты. Результаты работ [13, 14] свидетельствуют о неоднородности отображений РП в активности пирамидных нейронов поля A1 даже в разных слоях одной колонки, а также о том, что латеральные и вертикальные корково-корковые связи различным образом влияют на РП нейронов.

Важно подчеркнуть, что у ТИ в поле V1 мышей широкая настройка на ориентацию стимула; а у ТИ в поле A1 не очень точная настройка на частоту звукового тона, которая слабо зависит от его интенсивности [56]. Авторы указанной работы полагают, что ТИ поля A1 играют лишь незначительную роль в настройке основных клеток на тон определенной частоты. Широкую частотную настройку ТИ в поле A1 связывают с большим числом синаптических входов к этим ТИ [47]. В поле V1 мыши после открывания глаз ориентационная чувствительность для возбуждения остается постоянной, тогда как ориентационная настройка для торможения расширяется [46].

Мы полагаем, что поскольку число тормозных интернейронов в коре невелико, у них множество афферентных и эфферентных связей, а их РП слабо выражены, а также поскольку в коре имеются клетки, чья активность непосредственно не связана с сенсорными входами и не отражает свойства стимула, маловероятен механизм, в котором только латеральные тормозные и возбуждающие взаимодействия в коре могут обеспечить входо-специ-

фичные эффекты и лежать в основе формирования кластеров пирамидных клеток со сходными РП типа ориентационных колонок Хьбела и Визела в поле V1 или тонотопической карты в поле A1. Нами было предположено, что в основе формирования кластеров пирамидных нейронов со сходными РП в разных сенсорных областях коры лежит дофамин-зависимая реорганизация активности в топографически организованных нейронных цепях кора – базальные ганглии – таламус – кора (К – БГ – Т – К) [4, 7, 10]. При этом корково-корковые и таламокортикальные взаимодействия могут влиять на выраженность и очерченность РП, сформированных благодаря циркуляции активности в цепях К – БГ – Т – К [9].

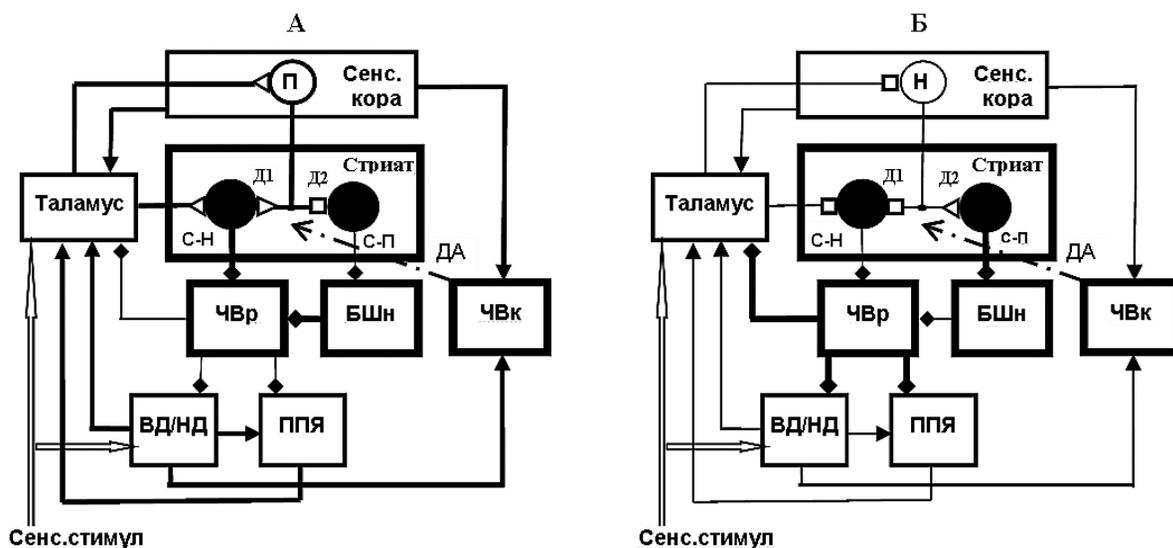
Целью данной работы являлся анализ возможных механизмов модулирующего влияния окситоцина и дофамина на формирование, очерченность и длительное сохранение отображений сенсорных стимулов в активности нейронных кластеров в коре. Это влияние включает и механизм длительного увеличения ОСШ, базирующийся на длительной модификации эффективности как возбуждательной, так и тормозной синаптической передачи.

#### **ДОФАМИН-ЗАВИСИМАЯ РЕОРГАНИЗАЦИЯ АКТИВНОСТИ В ЦЕПЯХ КОРА – БАЗАЛЬНЫЕ ГАНГЛИИ – ТАЛАМУС – КОРА КАК ОСНОВНОЙ МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ НЕЙРОННЫХ КЛАСТЕРОВ В КОРЕ, ОТОБРАЖАЮЩИХ РАЗНОМОДАЛЬНЫЕ СЕНСОРНЫЕ СТИМУЛЫ**

Унифицированный механизм обработки разно-модальной (зрительной, слуховой и обонятельной) сенсорной информации в нейронных цепях К – БГ – Т – К предложен нами ранее [4, 7, 10]. Обработка информации в этих цепях существенно зависит от выделения дофамина нейронами среднего мозга в ответ на стимул и подкрепление. Дофамин способствует индукции ДП на сильных возбуждательных входах (позволяющих открыть НМДА каналы, через которые в клетку поступает  $Ca^{2+}$ ) к стрионигральным шипиковым клеткам, которые дают начало прямому растормаживающему пути через базальные ганглии (рис. 1А). Индукции этой ДП способствует активация связанных с Gs белками D1 рецепторов, которые преимущественно располагаются на стрионигральных клетках. Одновременно дофамин способствует индукции ДД на сильных возбуждательных входах к стриопаллидарным шипиковым клеткам, которые дают начало непрямому ингибирующему пути через базальные ганглии (рис. 1А). Индукции этой ДД способствует активация связанных с Gi/0 белками D2 рецепторов, которые преимущественно располагаются на стриопаллидарных клетках. В результате этого, синергично ослабляется ингибирование со стороны выходных ядер базальных

ганглиев тех нейронов таламуса, которые первоначально были сильно активированы сенсорным стимулом (если он являлся для них предпочтительным), так что их активность увеличивается, и они сильнее возбуждают топографически связанные с ними нейроны новой коры (рис. 1А) [73, 74]. С учетом особенностей внутриклеточных процессов в шипиковых клетках, нами было дано обоснование того, что правила модификации сильных и слабых (не позволяющих открыть НМДА каналы) возбуждательных входов к шипиковым клеткам противоположны по знаку [74]. Поэтому дофамин-зависимая реорганизация активности в цепи К – БГ – Т – К должна приводить к ослаблению активности нейронов таламуса и коры, первоначально слабо активированных сенсорным стимулом, если он не являлся для них предпочтительным (рис. 1Б) [74, 75]. Благодаря этим одновременно происходящим процессам при поступлении какого-либо сенсорного стимула в коре усиливается активность одной группы (кластера) нейронов, отображающей поступивший стимул, и ослабляется активность остальных нейронов. По мере накопления циклов циркуляции активности в параллельных цепях К – БГ – Т – К в каждой из областей коры происходит улучшение контрастного нейронного отображения определенного свойства сенсорного стимула, так что он начинает восприниматься более четко на фоне ослабления активности остальных клеток [7, 10, 75]. Мы полагаем, что такой механизм может лежать в основе формирования ориентационных колонок (кластеров клеток) в первичном зрительном поле V1 и тонотопической карты в первичном слуховом поле A1 [7]. В указанной работе приведены известные из литературы экспериментальные данные, свидетельствующие в пользу такого механизма.

В пириформной коре при появлении каждого запаха активируется уникальный ансамбль нейронов, но в отличие от других сенсорных областей коры эти ансамбли рассредоточены и у них прерывистые РП [77]. То, что РП в пириформной коре носят ансамблевый характер и эти ансамбли участвуют в обработке и различении запахов, отмечено в работе [87]. Хотя нейроны пириформной коры, в активности которых отображаются запахи, проецируются и на стрионигральные, и на стриопаллидарные клетки [86], при обучении, ассоциированном с запахом, в обонятельном бугорке (части вентрального стриатума) активировались в основном шипиковые клетки, на которых располагались D1 рецепторы, т. е. стрионигральные [50, 57]. При анализе механизмов обработки слуховой информации [7, 8] нами были учтены данные о том, что нейроны поля A1, реагирующие на простые звуковые тоны, проецируются только на стрионигральные



**Рис. 1.** Упрощенная схема нейронной сети кора – базальные ганглии – таламус – кора, участвующей в обработке сенсорной информации и формировании отображений сенсорных стимулов в активности нейронных кластеров в коре. А – обработка сигналов, являющихся предпочтительными для нейронов коры; Б – обработка сигналов, не являющихся предпочтительными для нейронов коры. П и Н – кластеры пирамидных клеток в коре, сильно и слабо активированных сенсорным стимулом, который являлся для них предпочтительным и не предпочтительным, соответственно. Стриат. – стриатум, Д1 и Д2 – рецепторы дофамина; С-Н и С-П – стрионигральные и стриопаллидарные шипиковые клетки соответственно; ЧВр и ЧВк – ретикулярная и компактная части черного вещества соответственно; БШн – наружная часть бледного шара. ЧВр и БШн содержат проекционные ГАМКергические клетки. ППЯ – педункулопонтинное ядро; ВД и НД – верхнее и нижнее двухолмие соответственно. ДА – дофамин. Сенс. кора – сенсорная кора. Сенс. стимул – сенсорный стимул. Черные кружки – ГАМКергические клетки. Линии, заканчивающиеся черными стрелками и ромбами – возбуждательные и тормозные входы соответственно. Маленькие треугольники и квадраты – потенцированные и депрессированные синаптические входы соответственно. Толстые и тонкие линии – сильные и слабые входы соответственно. Штрихпунктирные линии со светлыми стрелками – дофаминергические входы. Ядра базальных ганглиев очерчены более толстыми линиями, чем другие структуры.

шипиковые клетки, тогда как обработка сложных звуков осуществляется в других слуховых областях коры, нейроны которых иннервируют и стрионигральные, и стриопаллидарные клетки. Не исключено, что прямой растормаживающий путь через базальные ганглии играет особую роль в обработке простых сенсорных стимулов.

К настоящему времени получены экспериментальные свидетельства в пользу предложенного нами механизма функционирования цепей К – БГ – Т – К, принципиально отличающегося от общепринятого механизма функционирования этих цепей, из которого следует, что прохождение сигналов по прямому и не прямому пути через базальные ганглии должно приводить к разнонаправленным поведенческим эффектам. Такое следствие общепринятого механизма не согласуется с данными о том, что стрионигральные и стриопаллидарные клетки разряжаются одновременно при выполнении одного и того же действия [23, 27, 82]. Однако результаты указанных работ согласуются с нашим предположением о синергичном вкладе обоих путей через базальные ганглии, который приводит к совершению одного действия и подавлению остальных. Сравнение различных механизмов функционирования це-

пей К – БГ – Т – К проведено нами в работе [5]. Мы полагаем, что именно предлагаемый нами механизм может лежать в основе формирования хорошо очерченных нейронных кластеров в коре, содержащих клетки со сходными РП. Кроме того, предлагаемый механизм позволяет объяснить динамический характер формирования нейронных кластеров в коре и влияние обучения на параметры РП. Например, из механизма следует, что при увеличении выделения дофамина нейронами вентрального поля покрышки при подкреплении одного звукового тона в поле А1 должно усилиться нейронное отображение только этого тона [9].

Следует отметить, что предположение об участии не только внутрикоровых, но и подкорковых цепей в формировании томотопической карты в первичных слуховых областях коры было выдвинуто также в работе [67]. В процесс восприятия тактильных стимулов также вовлечены не только теменная и лобная области коры, но и подкорковые ядра, причем РП отображаются в активности нейронов этих ядер. Так, с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии были обнаружены настроенные на тактильные стимулы ответы шипиковых клеток в скорлупе стриатума и выявлено сходство измене-

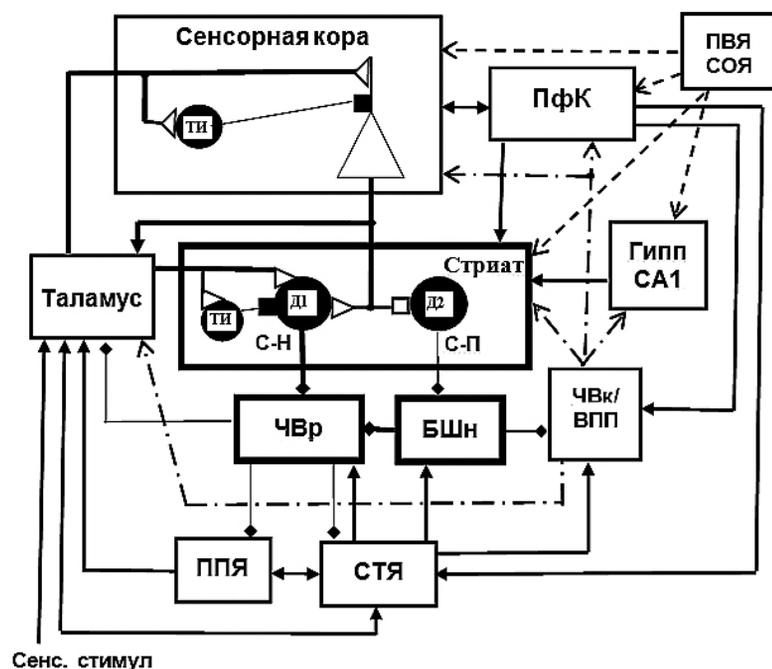


Рис. 2. Упрощенная схема участия окситоцина и дофамина в улучшении формирования отображения сенсорного стимула в активности пирамидной клетки, являющейся частью нейронного кластера в коре. Большой треугольник — пирамидная клетка. ТИ — тормозной интернейрон; Гипп — гиппокамп; ПФК — префронтальная кора; ВПП — вентральное поле покрышки; ПВЯ и СОЯ — паравентрикулярное и супраоптическое ядра гипоталамуса; СТЯ — субталамическое ядро. Линии, заканчивающиеся черными стрелками с обоих концов — двусторонние возбуждательные связи. Пунктирные линии со светлыми стрелками — окситоцинергические входы. Остальные обозначения как на рис. 1.

ний ширины настройки РП этих клеток и нейронов коры [39]. Нейроны скорлупы стриатума макака, РП которых отображают карту тела, реагировали на прикосновение светового пятна. Однако реакции шипиковых клеток на световые стимулы, которые располагались рядом с их тактильным РП, не были избирательны по отношению к форме или цвету светового стимула [33]. Таким образом, карта РП была организована соматотопически по частям тела, а не ретинотопически, как в большинстве зрительных областей. Примечательно, что в соматосенсорных областях коры имеются бимодальные клетки со свойствами, очень похожими на таковые в скорлупе стриатума [33]. У РП нейронов хвостатого ядра стриатума и ретикулярной части черного вещества (выходного ядра базальных ганглиев) была широкая настройка, а некоторые нейроны являлись мультисенсорными, т. е. реагировали на зрительные, звуковые и тактильные стимулы [59]. При регистрации активности нейронов хвостовой части хвостатого ядра, где располагаются нейроны, реагирующие на зрительные стимулы, не было выявлено ретинотопической карты, хотя обнаружена зависимость реакций шипиковых клеток от пространственного расположения зрительных стимулов [32]. Авторы работы [59] предположили, что значительное число мультисенсорных нейронов в базальных ганглиях, а также особые свойства их сенсорных РП, могут быть связаны с тектальным путем, который служит сенсорной обратной связью для двигательной активности, координируемой при участии базальных ганглиев.

Следует иметь в виду, что цепи К — БГ — Т — К организованы топографически [35, 66] и нейроны стриатума, реагирующие на стимулы разных модаль-

ностей, преимущественно располагаются в разных его частях. Поэтому РП нейронов из разных частей хвостатого ядра и скорлупы стриатума могут отличаться. Что касается мультисенсорного характера реакций шипиковых клеток, не исключено, что в их основе лежит наличие проекций в стриатум от таламических ядер высокого порядка, которые непосредственно не связаны с первичными сенсорными зонами коры, а участвуют во взаимодействиях разных областей коры через таламокортикальные круги. Мы полагаем, что широкая полоса настройки шипиковых клеток не обязательно должна препятствовать формированию в первичных сенсорных областях коры кластеров нейронов с узкой настройкой РП, поскольку только у этих нейронов и топографически связанных с ними таламических клеток первоначально сильные реакции на предпочтительные стимулы. Поэтому торможение именно этих клеток со стороны базальных ганглиев должно быть слабым.

В анализируемую нейронную цепь К — БГ — Т — К нами включены только ГАМКергические клетки выходных ядер базальных ганглиев, от активности которых зависит степень ингибирования таламических клеток. Возбуждение к последним поступает либо от внешних стимулов, либо из корковых и подкорковых структур. В частности, оно может поступать от нейронов педункулопонтинного ядра и субталамического ядра, которое является частью гиперпрямого пути через базальные ганглии (рис. 2). Субталамическое ядро получает моносинаптическое возбуждение от всех частей лобной коры [36] и играет существенную роль в функционировании цепей К — БГ — Т — К [3, 48]. Моносинаптическое возбуждение может поступать в таламус и от глута-

матергических клеток ретикулярной части черного вещества. Наличие глутаматергических нейронов в этой структуре продемонстрировано для моторной цепи, поскольку их проекции обнаружены в вентролатеральном ядре таламуса [43]. У многих глутаматергических клеток ретикулярной части черного вещества, как и у нейронов верхнего двухолмия, узкая настройка на направление стимула [58].

### **ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ ОКСИТОЦИНА И ДОФАМИНА В УЛУЧШЕНИИ КОНТРАСТНЫХ ОТОБРАЖЕНИЙ СЕНСОРНЫХ СТИМУЛОВ В АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ КОРЫ**

Из предложенного механизма следует, что, хотя формирование контрастных нейронных отображений сенсорных стимулов в коре происходит благодаря реорганизации активности в цепях К – БГ – Т – К, можно улучшить форму этих отображений за счет усиления активности глутаматергических нейронов, иннервирующих шипиковые клетки (рис. 2). Это усиление может являться, например, результатом индукции ДП на возбудительных входах к нейронам коры, таламуса и гиппокампа, которые проецируются в стриатум [6]. Согласно правилам модуляции [1], индукции ДП может способствовать активация постсинаптических рецепторов, связанных с Gs и Gq/11-белками, в результате которой должна увеличиться активность протеинкиназ, фосфорилирующих АМПА и НМДА рецепторы. На связанные с Gq/11-белками рецепторы воздействуют, в частности, окситоцин и вазопрессин, а дофамин активирует связанные с Gs-белками D1 рецепторы.

Концентрация окситоцина возрастает при появлении сенсорных стимулов, связанных с социальным поведением. Например, при контакте самки с детенышем или при его крике усиливалась активность окситоцинергических нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса, а увеличение концентрации окситоцина наблюдали в первичной соматосенсорной области коры S1 [93] и в первичном слуховом поле A1 [49]. Тоническую активацию окситоцинергических нейронов вызывали различные дистальные звуковые и/или обонятельные сигналы от детенышей [85]. К увеличению выделения дофамина нейронами вентрального поля покрышки может привести обучение с подкреплением.

Потенцирующее действие окситоцина и дофамина на эффективность возбуждения нейронов в разных структурах продемонстрировано экспериментально. В частности, окситоцин способствовал увеличению эффективности возбуждения проекционных клеток обонятельной луковицы [25], которая выполняет роль таламуса в обонятельной цепи; нейронов переднего обонятельного ядра [62], являюще-

гося первичной обонятельной корковой структурой, а также нейронов пириформной, префронтальной и энторинальной областей коры [63]. Активация рецепторов окситоцина, расположенных непосредственно на шипиковых клетках вентрального стриатума, включая обонятельный бугорок, способствовала увеличению эффективности возбуждения этих клеток и частоты их срабатывания [55, 63]. Активация D1 рецепторов способствовала индукции ДП на пирамидных клетках префронтальной коры [20] и поля CA1 гиппокампа [65]. Как уже указывалось, активация D1 рецепторов на стрионигральных клетках также способствует индукции ДП на их возбудительных входах. Следует учитывать тот факт, что плотность D1 рецепторов наибольшая в стриатуме, их меньше в коре, гиппокампе и таламусе [22], т. е. структурах, нейроны которых проецируются в стриатум. Важно также иметь в виду, что в отличие от окситоцина, рецепторы которого связаны только с одним типом G-белков, дофамин может влиять на изменение эффективности возбудительной передачи за счет активации не только D1, но и D2 рецепторов, связанных с Gi/o-белками, воздействие на которые должно способствовать индукции ДД эффективности возбудительных входов [1]. Поскольку оба типа рецепторов дофамина располагаются и на пирамидных клетках, и на ТИ, дофамин может разнообразно влиять на выраженность реакций нейронов коры.

Кроме того, окситоцин и дофамин (через D1 рецепторы) могут усилить ответы нейронов коры и гиппокампа на поступающие сигналы, способствуя увеличению ОСШ. В согласии с унифицированными правилами модуляции [1] показано, что окситоцин облегчает индукцию ДП эффективности возбудительных входов и к основным проекционным клеткам, и к ТИ (рис. 2). При одновременном воздействии нейромодулятора на однотипные рецепторы на основной клетке и на ТИ, обеспечивающем дисинаптическое торможение, результирующий эффект на основной клетке должен зависеть от соотношения интенсивностей ее возбуждения и торможения [2]. Если первоначальное торможение основной клетки относительно слабое, а возбуждение достаточно сильное (например, при поступлении предпочтительного стимула), в ней будет преобладать активность протеинкиназ. При этом одновременно с фосфорилированием АМПА и НМДА рецепторов и индукцией ДП на активированном возбудительном входе будут фосфорилироваться ГАМКа рецепторы, что приведет к индукции ДД на тормозном входе [2] (рис. 2). В результате слабый тормозной вход будет еще слабее ингибировать основную клетку, а возбудительный вход будет оказывать на нее более эффективное действие и вызывать

более сильную реакцию. Если первоначальное возбуждение основной клетки относительно слабое, а торможение достаточно сильное, в основной клетке будет преобладать активность протеинфосфатаз, что приведет к дефосфорилированию АМПА и НМДА рецепторов и индукции ДД на возбуждательном входе, тогда как одновременное дефосфорилирование ГАМКа рецепторов будет способствовать индукции ДП на тормозном входе [2]. В результате на фоне дополнительного усиления эффективности торможения слабый возбуждательный вход не сможет довести основную клетку до генерации спайков. Таким образом, при участии модифицируемого торможения основная клетка не будет реагировать на слабые сигналы, которые можно рассматривать как шум, тогда как ее реакции на сильные сигналы будут выражены лучше. Такой характер изменений реакций на поступающие сигналы можно интерпретировать как увеличение ОСШ.

Дофамин также может увеличить ОСШ в префронтальной коре, поскольку за счет активации D1 рецепторов способствует индукции ДП возбуждения как пирамидных клеток [20], так и ТИ [45]. Показано, что благодаря увеличению ОСШ под действием дофамина в активности нейронов префронтальной коры улучшается кодирование направленности движения стимула [76]. Дофамин может увеличивать ОСШ и в пириформной коре, в которой отображаются свойства запахов, поскольку в этой области коры дофамин через D1 рецепторы модулирует активность и пирамидных клеток, и ТИ, увеличивая эффективность возбуждения последних [68]. Имеются свидетельства того, что дофамин улучшает ОСШ и в сенсомоторной коре крыс [40].

Увеличение ОСШ может иметь место и непосредственно в стриатуме, где обнаружены ТИ, иннервирующие преимущественно стрионигральные шипиковые клетки [31] (рис. 2). Эти ТИ, как и шипиковые клетки, получают возбуждение из новой коры, гиппокампа и таламуса и поэтому включены в цепь афферентного торможения шипиковых клеток [79]. Кроме того, ТИ стриатума получают дофаминергическую иннервацию и на них, как и на стрионигральных клетках, располагаются D1 рецепторы. В согласии с правилами модуляции показано, что активация D1 рецепторов в стриатуме приводит к увеличению возбуждения ТИ с быстрыми спайками [17]. Ранее нами было указано на то, что правила модуляции синаптических входов к шипиковым клеткам аналогичны правилам модуляции для нейронов коры и гиппокампа только в тех случаях, когда сильное возбуждение позволяет открыть НМДА каналы на шипиковой клетке [73]. Поэтому, если возбуждательный вход к стрионигральной клетке первоначально был достаточно сильным, дофамин, активируя D1 рецеп-

торы, должен способствовать увеличению ОСШ на этой клетке, что усилит ее ингибирующее действие на ГАМКергические нейроны выходных ядер базальных ганглиев и усилит растормаживание нейронов таламуса. Это должно улучшить формирование контрастных отображений сенсорных стимулов в соответствующих областях коры.

Важно подчеркнуть, что в отличие от известных механизмов, связывающих увеличение ОСШ с деполяризацией и гиперполяризацией клетки, предлагаемый механизм увеличения ОСШ базируется на изменениях внутриклеточных процессов в постсинаптической клетке и длительной модуляции эффективности возбуждательной и тормозной синаптической передачи. Поэтому такой механизм позволяет поддерживать увеличение ОСШ в течение длительного времени.

### **СОГЛАСОВАННОСТЬ ПРЕДЛАГАЕМОГО МЕХАНИЗМА ВЛИЯНИЯ ОКСИТОЦИНА И ДОФАМИНА НА УЛУЧШЕНИЕ НЕЙРОННЫХ ОТОБРАЖЕНИЙ СЕНСОРНЫХ СТИМУЛОВ В КОРЕ С ИЗВЕСТНЫМИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ ДАННЫМИ**

Из предлагаемого механизма следует, что нейронное отображение стимула в коре может становиться более выраженным при увеличении концентрации окситоцина и/или дофамина как за счет увеличения ОСШ в разных структурах, так и за счет индукции ДП на возбуждательных входах к нейронам, проецирующимся в стриатум. Необходимым условием длительного увеличения ОСШ является участие модифицируемого торможения. Модулирующее влияние окситоцина на активность основных клеток и ТИ в префронтальных областях коры и в пириформной коре показано, например, в работах [54, 60]. Отмечено, что благодаря активации рецепторов окситоцина на ТИ в корковых и подкорковых структурах, ОСШ увеличивается в разных частях нейронной сети [30]. Показано, что за счет увеличения ОСШ окситоцин и дофамин влияли на настройку нейронов на стимул и улучшали нейронные отображения стимулов в гиппокампе и префронтальной коре [70, 76]. Нейропептид вазопрессин, рецепторы которого связаны с Gq/11-белками и располагаются как на пирамидных клетках, так и на ТИ поля CA1 гиппокампа, также способствовал улучшению ОСШ и тонкой настройке реакций пирамидных клеток [70]. К такому же эффекту в поле CA1 приводил окситоцин [64]. Авторы указанной работы предположили, что окситоцин влияет на функционирование гиппокампа главным образом за счет модуляции активности ТИ. С точки зрения предлагаемого механизма, на функционирование гиппокампа влияет модулирующее действие окситоцина на активность и ТИ, и пирамидных клеток.

С предлагаемым механизмом согласуются экспериментальные свидетельства влияния дофамина на пластичность РП нейронов в поле А1 [83] и тот факт, что антагонисты рецепторов дофамина препятствовали такому влиянию [15]. Как уже указывалось, дофамин выделяется нейронами вентрального поля покрышки при обучении. В пользу важности дофаминергического входа из вентрального поля покрышки свидетельствуют данные о том, что стимуляция этой структуры одновременно с предъявлением тона одной частоты приводила к увеличению избирательности нейронов поля А1 к подкрепляемому тону и подавлению нейронных отображений тонов близкой частоты [15]. В работе [28] также показано, что при выполнении задачи на различение тонов, ответы нейронов поля А1 на тон подкрепляемой целевой частоты усиливались, тогда как ответы на тон опорной частоты подавлялись [28]. По мере обучения наблюдали не только возрастающее сжатие РП нейронов в поле А1, но и увеличение активности в хвостатом ядре стриатума и в бледном шаре (т. е. во входном и выходном ядрах базальных ганглиев) [80]. Результаты указанной работы свидетельствуют также об участии сенсорных областей базальных ганглиев в формировании РП корковых нейронов.

Влияние обучения на пластичность РП в поле А1 продемонстрировано и на человеке [69], и на животных [28]. С помощью магнитно-резонансной томографии у испытуемых, решающих задачу на различение подкрепляемого тона определенной частоты, изменения РП нейронов были обнаружены в поле А1 в левом полушарии только у тех участников, которые обучились ассоциировать тон с подкреплением [69]. Авторы указанной работы полагают, что для изменения РП важен дофаминергический вход в слуховую кору. Однако с точки зрения предлагаемого механизма существенный вклад в формирование РП нейронов коры вносит выделение дофамина не только в коре, но и в ассоциативной части стриатума, а также в вентральном стриатуме (прилежащем ядре), включающем обонятельный бугорок, т. е. в структурах, где плотность рецепторов дофамина самая высокая в ЦНС. Показано, что реакции нейронов в прилежащем ядре на тоны, которые подкрепляли, и на тоны, которые не подкрепляли, различались [69]. Эти данные согласуются с предлагаемым механизмом, из которого следует, что нейроны стриатума должны по-разному функционировать при наличии подкрепления (когда уровень дофамина высокий) и в отсутствие подкрепления (когда концентрация дофамина является фоновой).

Влияние окситоцина на формирование РП нейронов наблюдали в разных областях коры. Например, в первичном соматосенсорном поле S1 изменения отображений конечностей и пластичность

РП нейронов зависели и от входных сигналов, и от увеличения выделения окситоцина [71, 85, 88]. Введение окситоцина в пириформную кору улучшало восприятие обонятельной информации, играющей важную роль в социальном поведении [21]. В первичном слуховом поле А1 мышей звук, издаваемый детенышами, приводил к появлению кластеров нейронов либо с возбуждательными, либо с тормозными реакциями [49]. Окситоцин увеличивал ответы нейронов на издаваемый детенышами звук в левой части поля А1 мышей, где преимущественно располагаются рецепторы окситоцина [49]. Не исключено, что такое расположение рецепторов окситоцина лежит в основе латерализации обработки звуков в коре. Примечательно, что аналогичную латерализацию с увеличением активности в поле А1 левого полушария наблюдали и у человека [69]. Показано, что сочетание звука с окситоцином усиливает ответы нейронов за счет сдвига баланса между возбуждением и торможением [49]. Эти данные косвенно свидетельствуют в пользу предлагаемого механизма, согласно которому сдвиг баланса возбуждения и торможения под действием окситоцина может увеличить ОСШ, что, в свою очередь, облегчит образование кластеров нейронов с разными реакциями. Приведенные результаты экспериментальных исследований влияния окситоцина указывают на сходное функционирование нейронных сетей, включающих базальные ганглии, у животных и человека. Это сходство представляется естественным, поскольку, как отмечено в предшествующей работе [10], функциональные характеристики базальных ганглиев сохранились неизменными у позвоночных, находящихся на разных стадиях эволюции, начиная с миноги.

Из предлагаемого механизма следует, что при воздействии нейромодулятора только на нейроны коры (пирамидные клетки и ТИ) должна измениться амплитуда их ответов, но не характеристики РП, формирование которых осуществляется благодаря дофамин-зависимым перестройкам активности в цепях К – БГ – Т – К. Действительно, введение в сенсомоторную кору (а не в БГ) антагонистов D1 и D2 рецепторов приводило к изменениям амплитуды вызванных ответов корковых нейронов, тогда как их РП не изменялись [40]. Согласно предлагаемому механизму, не только окситоцин, но и другие нейромодуляторы, рецепторы которых связаны с Gq/11- или Gs-белками, могут облегчить формирование нейронных отображений стимулов в коре и способствовать лучшей очерченности их РП. С этим следствием согласуются данные о том, что микроионофоретическое введение в первичное зрительное поле V1 кошки вещества Р (оно относится к тахикининам, рецепторы которых связаны с Gq/11-белками) влияло только на изменение ак-

тивности нейронов (увеличение или уменьшение), но не на их ориентационные или дирекционные РП [11]. Снижение активности могло быть связано с активацией ТИ. То, что вещество Р активирует ГАМК-Кергические интернейроны, приводя к гиперполяризации пирамидных клеток, показано на срезах энторинальной коры крыс [51]. Введение в поле V1 кошки холецистокинина 26-33 (его рецепторы также связаны с Gq/11-белками) потенцировало реакции клеток на зрительные стимулы и уменьшало их ингибирование, вызванное ГАМК [37]. Важно подчеркнуть, что этот пептид не влиял на ориентационную чувствительность нейронов [37], т. е. не влиял на сформированные РП.

Из предложенного механизма обработки сенсорной информации следует, что произвольное внимание к определенному свойству стимула должно способствовать лучшей очерченности его нейронного отображения, поскольку активация префронтальной коры, инициирующая произвольное внимание, может приводить к увеличению выделения дофамина нейронами вентрального поля покрышки [8]. Кроме того, за счет нисходящих корково-корковых влияний может увеличиться активность тех нейронов в первичной сенсорной области коры, для которых это свойство стимула являлось предпочтительным [8]. Действительно, на хорьках в свободном поведении показано улучшение очерченности РП нейронов, реагирующих на тон целевой частоты, на который было обращено внимание [29]. В ряде случаев такое улучшение сохранялось в течение нескольких часов после прекращения выполнения задачи. С нашей точки зрения, в основе длительности эффекта лежит длительная модификация эффективности синаптической передачи.

В работе [18] было проведено математическое моделирование влияния сенсорного шума на разделительные характеристики РП. Был учтен тот факт, что дисперсия шума, обычно наблюдаемого в сенсорных системах, сопоставима со средним сигналом. Из результатов этого моделирования следует, что любое изменение связанного со стимулом контекста влияет на то, какие входы подавляются, и приводит к динамическим изменениям формы РП нейронов [18].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен механизм улучшения контрастных отображений физических свойств разномодальных сенсорных стимулов в активности кластеров нейронов в соответствующих областях новой коры. Формирование отображения является следствием разнонаправленного знака модифицирующего действия дофамина на эффективность сильных и слабых кортико-стриатных входов и последующей реорганизации активности в топографически организованных

цепях К – БГ – Т – К. Дополнительное усиление активности проецирующихся в стриатум нейронов коры, гиппокампа и таламуса может способствовать улучшению контрастных отображений сенсорных стимулов и очерченности формы РП нейронов в коре. В основе дополнительного усиления активности нейронов коры, гиппокампа и таламуса может лежать индукция ДП на их возбудительных входах, а также увеличение ОСШ. Индукции ДП эффективности возбуждения как нейронов указанных структур, так и непосредственно стрионигральных шипиковых клеток, могут способствовать окситоцин и дофамин (через D1 рецепторы). Предложен механизм длительного увеличения ОСШ, который базируется на изменениях внутриклеточных процессов в постсинаптических клетках при действии окситоцина и дофамина на связанные с Gq/11 и Gs белками рецепторы, расположенные как на основных проекционных клетках, так и на иннервирующих их ТИ. Эти изменения способствуют потенциации реакций основных клеток на предпочтительные стимулы и депрессии или отсутствию реакций на остальные стимулы. Предложенный механизм формирования и длительного сохранения в первичных сенсорных областях коры кластеров нейронов со сходными РП является однотипным для обработки зрительных, звуковых, обонятельных и тактильных стимулов. Следствия этого механизма согласуются с известными экспериментальными данными. Он отличается от общепринятых механизмов формирования кластеров корковых нейронов со сходными РП, базирующихся на афферентном и латеральном торможении, что не позволяет объяснить специфичности и длительности эффектов.

Следует отметить, что нарушения обработки сенсорных стимулов характерны для некоторых психических расстройств человека [19, 52, 53]. Полагают, что определенный вклад в патофизиологию заболеваний, связанных с нарушениями нормального социального поведения, может вносить дефицит окситоцина, вызванный ослаблением сенсорных входов к окситоцинергическим клеткам. Поэтому не исключают, что для лечения социального дефицита можно использовать фармакологическую или физическую сенсорную стимуляцию эндогенной системы окситоцина [52, 84, 90]. Среди нейробиологических факторов аутистического поведения называют, в частности, дисфункцию ГАМКергических интернейронов, вызванную изменением функционирования системы окситоцина [72]. Понимание механизмов влияния окситоцина и дофамина на обработку разномодальной сенсорной информации, чему посвящена настоящая работа, может быть полезным для разработки новых методов лечения нарушений социального поведения.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Силькис И.Г. Унифицированный постсинаптический механизм влияния различных нейромодуляторов на модификацию возбудительных и тормозных входов к нейронам гиппокампа (Гипотеза) // Успехи физиол. наук. 2002а. Т. 33. № 1. С. 40.
2. Силькис И.Г. Возможный механизм влияния нейромодуляторов и модифицируемого торможения на длительную потенциацию и депрессию возбудительных входов к основным нейронам гиппокампа // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2002b. Т. 52. № 4. С. 392.
3. Силькис И.Г. Возможные механизмы участия субталамического ядра и связанных с ним структур в двигательных нарушениях, вызванных дефицитом дофамина // Успехи физиол. наук. 2005. Т. 36. № 2. С. 66.
4. Силькис И.Г. Роль дофамин-зависимых перестроек активности в цепях кора – базальные ганглии – таламус – кора в зрительном внимании (гипотетический механизм) // Успехи физиол. наук. 2007. Т. 38. № 4. С. 21.
5. Силькис И.Г. Механизмы влияния дофамина на функционирование базальных ганглиев и выбор движения (сопоставление моделей) // Нейрохимия. 2013. Т. 30. № 4. С. 305. <https://doi.org/10.7868/S1027813313030138>
6. Силькис И.Г. Механизмы взаимозависимого влияния префронтальной коры, гиппокампа и миндалина на функционирование базальных ганглиев и выбор поведения // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2014. Т. 64. № 1. С. 82. <https://doi.org/10.7868/S0044467714010110>
7. Силькис И.Г. О роли базальных ганглиев в формировании рецептивных полей нейронов первичной слуховой коры и механизмы их пластичности // Успехи физиол. наук. 2015а. Т. 46. № 3. С. 60.
8. Силькис И.Г. О роли базальных ганглиев в обработке сложных звуковых стимулов и слуховом внимании // Успехи физиол. наук. 2015b. Т. 46. № 3. Р. 76.
9. Силькис И.Г. Роль базальных ганглиев, внимания и эмоций в перестройках рецептивных полей нейронов первичной слуховой коры и выборе движения при обучении (гипотетический механизм) // Журн. высш. нерв. деят. 2019. Т. 69. № 6. С. 657. <https://doi.org/10.1134/S004446771906011X>
10. Силькис И.Г. О сходстве механизмов обработки обонятельной, слуховой и зрительной информации в ЦНС (гипотеза) // Нейрохимия. 2023. Т. 40. № 1, С. 35. <https://doi.org/10.31857/S1027813323010193>
11. Albus K., Chao H.H., Hicks T.P. Tachykinins preferentially excite certain complex cells in the infragranular layers of feline striate cortex // Brain Res. 1992. V. 587. № 2. P. 353. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91019-b](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91019-b).
12. Angelucci A., Bressloff P.C. Contribution of feedforward, lateral and feedback connections to the classical receptive field center and extra-classical receptive field surround of primate V1 neurons // Prog. Brain Res. 2006. V. 154. P. 93. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(06\)54005-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)54005-1).
13. Atencio C.A., Schreiner C.E. Columnar connectivity and laminar processing in cat primary auditory cortex // PLoS One. 2010. V. 5. № 3. P. e9521. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009521>
14. Atencio C.A., Schreiner C.E. Functional congruity in local auditory cortical microcircuits // Neuroscience. 2016. V. 316. P. 402. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.12.057>
15. Bao S., Chan V.T., Merzenich M.M. Cortical remodeling induced by activity of ventral tegmental dopamine neurons // Nature. 2001. V. 412. № 6842. P. 79. <https://doi.org/10.1038/35083586>
16. Beets I., Temmerman L., Janssen T., Schoofs L. Ancient neuromodulation by vasopressin/oxytocin-related peptides // Worm. 2013. V. 2. № 2. P. e24246. <https://doi.org/10.4161/worm.24246>
17. Bracci E., Centonze D., Bernardi G., Calabresi P. Dopamine excites fast-spiking interneurons in the striatum // J. Neurophysiol. 2002. V. 87. № 4. P. 2190. <https://doi.org/10.1152/jn.00754.2001>
18. Chalk M., Masset P., Deneve S., Gutkin B. Sensory noise predicts divisive reshaping of receptive fields // PLoS Comput. Biol. 2017. V. 13. № 6. P. e1005582. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005582>
19. Chang Y.S., Owen J.P., Desai S.S., Hill S.S., Arnett A.B., Harris J., Marco E.J., Mukherjee P. Autism and sensory processing disorders: Shared white matter disruption in sensory pathways but divergent connectivity in social-emotional pathways // PLoS ONE. 2014. V. 9. № 7. P. e103038. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103038>
20. Chen L., Bohanick J.D., Nishihara M., Seamans J.K., Yang C.R. Dopamine D1/5 receptor-mediated long-term potentiation of intrinsic excitability in rat prefrontal cortical neurons: Ca<sup>2+</sup>-dependent intracellular signaling // J. Neurophysiol. 2007. V. 97. № 3. P. 2448. <https://doi.org/10.1152/jn.00317.2006>
21. Choe H.K., Reed M.D., Benavidez N., Montgomery D., Soares N., Yim Y.S., Choi G.B. Oxytocin mediates entrainment of sensory stimuli to social cues of opposing valence // Neuron. 2015. V. 87. № 1. P. 152. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.022>
22. Choi W.S., Machida C.A., Ronnekleiv O.K. Distribution of dopamine D1, D2, and D5 receptor mRNAs in the monkey brain: ribonuclease protection assay analysis // Mol. Brain Res. 1995. V. 31. № 1-2. P. 86. [https://doi.org/10.1016/0169-328x\(95\)00038-t](https://doi.org/10.1016/0169-328x(95)00038-t)
23. Cui G., Jun S.B., Jin X., Pham M.D., Vogel S.S.,

- Lovinger D.M., Costa R.M.* Concurrent activation of striatal direct and indirect pathways during action initiation // *Nature*. 2013. V. 494. № 7436. P. 238. <https://doi.org/10.1038/nature11846>
24. *Domes G., Sibold M., Schulze L., Lischke A., Herpertz S.C., Heinrichs M.* Intranasal oxytocin increases covert attention to positive social cues // *Psychol. Med.* 2013. V. 43. № 8. P. 1747. <https://doi.org/10.1017/S0033291712002565>
25. *Fang L.Y., Quan R.D., Kaba H.* Oxytocin facilitates the induction of long-term potentiation in the accessory olfactory bulb // *Neurosci. Lett.* 2008. V. 438. № 2. P.133. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.12.070>
26. *Freeman S.M., Young L.J.* Comparative perspectives on oxytocin and vasopressin receptor research in rodents and primates: translational implications // *J. Neuroendocrinol.* 2016. V. 28. № 4. P. 10.1111/jne.12382. <https://doi.org/10.1111/jne.12382>
27. *Friend D.M., Kravitz A.V.* Working together: basal ganglia pathways in action selection // *Trends Neurosci.* 2014. V. 37. № 6. P. 301. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.04.004>
28. *Fritz J., Elhilali M., Shamma S.* Active listening: task-dependent plasticity of spectrotemporal receptive fields in primary auditory cortex // *Hear. Res.* 2005. V. 206. № 1-2. P. 159. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2005.01.015>
29. *Fritz J., Shamma S., Elhilali M., Klein D.* Rapid task-related plasticity of spectrotemporal receptive fields in primary auditory cortex // *Nat. Neurosci.* 2003. V. 6. № 11. P. 1216. <https://doi.org/10.1038/nn1141>
30. *Froemke R.C., Young L.J.* Oxytocin, neural plasticity, and social behavior // *Annu. Rev. Neurosci.* 2021. V. 44. P. 359. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-102320-102847>
31. *Gittis A.H., Nelson A.B., Thwin M.T., Palop J.J., Kreitzer A.C.* Distinct roles of GABAergic interneurons in the regulation of striatal output pathways // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 6. P. 2223. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4870-09.2010>
32. *Gombkőto P., Rokszi A., Berényi A., Braunitzer G., Utassy G., Benedek G., Nagy A.* Neuronal code of spatial visual information in the caudate nucleus // *Neuroscience.* 2011. V. 182. P. 225. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.048>
33. *Graziano M.S., Gross C.G.* A bimodal map of space: somatosensory receptive fields in the macaque putamen with corresponding visual receptive fields // *Exp. Brain Res.* 1993. V. 97. № 1. P. 96. <https://doi.org/10.1007/BF00228820>
34. *Grinevich V., Stoop R.* Interplay between oxytocin and sensory systems in the orchestration of socio-emotional behaviors // *Neuron.* 2018. V. 99. № 5. P. 887. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.07.016>
35. *Haber S.N.* Corticostriatal circuitry // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2016. V. 18. № 1. P. 7. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.1/shaber>
36. *Haynes W.I., Haber S.N.* The organization of prefrontal-subthalamic inputs in primates provides an anatomical substrate for both functional specificity and integration: implications for Basal Ganglia models and deep brain stimulation // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 11. P. 4804. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4674-12.2013>
37. *Hicks T.P., Albus K., Kaneko T., Baumfalk U.* Examination of the effects of cholecystokinin 26-33 and neuropeptide Y on responses of visual cortical neurons of the cat // *Neuroscience.* 1993. V. 52. № 2. P. 263. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90155-9](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90155-9)
38. *Hodos W., Butler A.B.* Evolution of sensory pathways in vertebrates // *Brain Behav. Evol.* 1997. V. 50. № 4. P. 189. <https://doi.org/10.1159/000113333>
39. *Hofstetter S., Dumoulin S.O.* Tuned neural responses to haptic numerosity in the putamen // *Neuroimage.* 2021. V. 238. P. 118178. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118178>
40. *Hosp J.A., Hertler B., Atiemo C.O., Luft A.R.* Dopaminergic modulation of receptive fields in rat sensorimotor cortex // *Neuroimage.* 2011. V. 54. № 1. P. 154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.029>
41. *Huber D., Veinante P., Stoop R.* Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala // *Science.* 2005. V. 308. № 5719. P. 245. <https://doi.org/10.1126/science.1105636>
42. *Isaacson J.S.* Odor representations in mammalian cortical circuits // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2010. V. 20. № 3. P. 328. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.004>
43. *Kha H.T., Finkelstein D.I., Tomas D., Drago J., Pow D.V., Horne M.K.* Projections from the substantia nigra pars reticulata to the motor thalamus of the rat: single axon reconstructions and immunohistochemical study // *J. Comp. Neurol.* 2001. V. 440. № 1. P. 20. <https://doi.org/10.1002/cne.1367>
44. *Kirsch P., Esslinger C., Chen Q., Mier D., Lis S., Siddhanti S., Gruppe H., Mattay V.S., Gallhofer B., Meyer-Lindenberg A.* Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 49. P. 11489. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3984-05.2005>
45. *Kröner S., Krimer L.S., Lewis D.A., Barrionuevo G.* Dopamine increases inhibition in the monkey dorsolateral prefrontal cortex through cell type-specific modulation of interneurons // *Cereb. Cortex.* 2007. V. 17. № 5. P. 1020. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl012>
46. *Li Y.T., Ma W.P., Pan C.J., Zhang L.I., Tao H.W.*

- Broadening of cortical inhibition mediates developmental sharpening of orientation selectivity // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. № 12. P. 3981. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5514-11.2012>
47. Li L.Y., Xiong X.R., Ibrahim L.A., Yuan W., Tao H.W., Zhang L.I. Differential receptive field properties of parvalbumin and somatostatin inhibitory neurons in mouse auditory cortex // *Cereb. Cortex.* 2015. V. 25. № 7. P. 782. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht417>
  48. Lintas A., Silkis I. G., Albéri L., Villa A.E.P. Dopamine deficiency increases synchronized activity in the rat subthalamic nucleus // *Brain Res.* 2012. V. 1434. P. 142. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.09.005>
  49. Marlin B.J., Mitre M., D'amour J.A., Chao M.V., Froemke R.C. Oxytocin enables maternal behaviour by balancing cortical inhibition // *Nature.* 2015. V. 520. № 7548. P. 499. <https://doi.org/10.1038/nature14402>
  50. Martiros N., Kapoor V., Kim S.E., Murthy V.N. Distinct representation of cue-outcome association by D1 and D2 neurons in the ventral striatum's olfactory tubercle // *Elife.* 2022. V. 11. P. e75463. <https://doi.org/10.7554/eLife.75463>
  51. Maubach K.A., Cody C., Jones R.S. Tachykinins may modify spontaneous epileptiform activity in the rat entorhinal cortex in vitro by activating GABAergic inhibition // *Neuroscience.* 1998. V. 83. № 4. P. 1047. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(97\)00469-7](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(97)00469-7)
  52. Meyer-Lindenberg A., Domes G., Kirsch P., Heinrichs M. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine // *Nat. Rev. Neurosci.* 2011. V. 12. № 9. P. 524. <https://doi.org/10.1038/nrn3044>
  53. Miller L.J., Nielsen D.M., Schoen S.A., Brett-Green B.A. Perspectives on sensory processing disorder: a call for translational research // *Front. Integr. Neurosci.* 2009. V. 3. P. 22. <https://doi.org/10.3389/neuro.07.022.2009>
  54. Mitre M., Marlin B.J., Schiavo J.K., Morina E., Norden S.E., Hackett T.A., Aoki C.J., Chao M.V., Froemke R.C. A distributed network for social cognition enriched for oxytocin receptors // *J. Neurosci.* 2016. V. 36. № 8. P. 2517. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2409-15.2016>
  55. Moaddab M., Hyland B.I., Brown C.H. Oxytocin excites nucleus accumbens shell neurons in vivo // *Mol. Cell Neurosci.* 2015. V. 68. P. 323. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2015.08.013>
  56. Moore A.K., Wehr M. Parvalbumin-expressing inhibitory interneurons in auditory cortex are well-tuned for frequency // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 34. P. 13713. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0663-13.2013>
  57. Murata K., Kanno M., Ieki N., Mori K., Yamaguchi M. Mapping of learned odor-induced motivated behaviors in the mouse olfactory tubercle // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. № 29. P. 10581. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0073-15.2015>
  58. Nagy A., Eördegh G., Norita M., Benedek G. Visual receptive field properties of excitatory neurons in the substantia nigra // *Neuroscience.* 2005. V. 130. № 2. P. 513. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.09.052>
  59. Nagy A., Paróczy Z., Norita M., Benedek G. Multisensory responses and receptive field properties of neurons in the substantia nigra and in the caudate nucleus // *Eur. J. Neurosci.* 2005. V. 22. № 2. P. 419. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04211.x>
  60. Nakajima M., Görllich A., Heintz N. Oxytocin modulates female sociosexual behavior through a specific class of prefrontal cortical interneurons // *Cell.* 2014. V. 159. № 2. P. 295. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.020>
  61. Naskar S., Qi J., Pereira F., Gerfen C.R., Lee S. Cell-type-specific recruitment of GABAergic interneurons in the primary somatosensory cortex by long-range inputs // *Cell Rep.* 2021. V. 34. № 8. P. 108774. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.108774>
  62. Oetl L.L., Ravi N., Schneider M., Scheller M.F., Schneider P., Mitre M. et al. Oxytocin enhances social recognition by modulating cortical control of early olfactory processing // *Neuron.* 2016. V. 90. № 3. P. 609. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.03.033>
  63. Oetl L.L., Kelsch W. Oxytocin and olfaction // *Curr. Top Behav. Neurosci.* 2018. V. 35. P. 55. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2017\\_8](https://doi.org/10.1007/7854_2017_8)
  64. Owen S.F., Tuncdemir S.N., Bader P.L., Tirko N.N., Fishell G., Tsien R.W. Oxytocin enhances hippocampal spike transmission by modulating fast-spiking interneurons // *Nature.* 2013. V. 500. № 7463. P. 458. <https://doi.org/10.1038/nature12330>
  65. Papaleonidopoulos V., Kouvaros S., Papatheodoropoulos C. Effects of endogenous and exogenous D1/D5 dopamine receptor activation on LTP in ventral and dorsal CA1 hippocampal synapses // *Synapse.* 2018. V. 72. № 8. P. e22033. <https://doi.org/10.1002/syn>
  66. Parent A., Hazrati L.N. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop // *Brain Res. Rev.* 1995. V. 20. № 1. P. 91. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(94\)00007-c](https://doi.org/10.1016/0165-0173(94)00007-c)
  67. Pienkowski M., Harrison R.V. Tone frequency maps and receptive fields in the developing chinchilla auditory cortex // *J. Neurophysiol.* 2005. V. 93. № 1. P. 454. <https://doi.org/10.1152/jn.00569.2004>
  68. Potts Y., Bekkers J.M. Dopamine increases the intrinsic excitability of parvalbumin-expressing fast-spiking cells in the piriform cortex // *Front.*

- Cell Neurosci. 2022. V. 16. P. 919092. <https://doi.org/10.3389/fncel.2022.919092>
69. *Puschmann S., Brechmann A., Thiel C.M.* Learning-dependent plasticity in human auditory cortex during appetitive operant conditioning // *Hum. Brain Mapp.* 2013. V. 34. № 11. P. 2841. <https://doi.org/10.1002/hbm.22107>
  70. *Ramanathan G., Cilz N.I., Kurada L., Hu B., Wang X., Lei S.* Vasopressin facilitates GABAergic transmission in rat hippocampus via activation of V(1A) receptors // *Neuropharmacology.* 2012. V. 63. № 7. P. 1218. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.043>
  71. *Rossette C., Zennou-Azogui Y., Xerri C.* Nursing-induced somatosensory cortex plasticity: temporally decoupled changes in neuronal receptive field properties are accompanied by modifications in activity-dependent protein expression // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 10667. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3253-06.2006>
  72. *Ruggieri V.* Autism. Neurobiological aspects // *Medicina (B Aires).* 2022. V. 82. Suppl. 3. P. 57
  73. *Silkis I.* The cortico-basal ganglia-thalamocortical circuit with synaptic plasticity. I. Modification rules for excitatory and inhibitory synapses in the striatum // *Biosystems.* 2000. V. 57. № 3. P. 187. [https://doi.org/10.1016/s0303-2647\(00\)00134-9](https://doi.org/10.1016/s0303-2647(00)00134-9).
  74. *Silkis I.* The cortico-basal ganglia-thalamocortical circuit with synaptic plasticity. II. Mechanism of synergistic modulation of thalamic activity via the direct and indirect pathways through the basal ganglia // *Biosystems.* 2001. V. 59. № 1. P. 7. [https://doi.org/10.1016/s0303-2647\(00\)00135-0](https://doi.org/10.1016/s0303-2647(00)00135-0)
  75. *Silkis I.* A hypothetical role of cortico-basal ganglia-thalamocortical loops in visual processing // *Biosystems.* 2007. V. 89. № 1–3. P. 227. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2006.04.020>
  76. *Stalter M., Westendorff S., Nieder A.* Dopamine gates visual signals in monkey prefrontal cortex neurons // *Cell Rep.* 2020. V. 30. № 1. P. 164.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.082>
  77. *Stettler D.D., Axel R.* Representations of odor in the piriform cortex // *Neuron.* 2009. V. 63. № 6. P. 854. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.005>
  78. *Stoop R., Hegoburu C., van den Burg E.* New opportunities in vasopressin and oxytocin research: a perspective from the amygdala // *Annu. Rev. Neurosci.* 2015. V. 38. P. 369. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071714-033904>
  79. *Szydłowski S.N., Pollak Dorocie I., Planert H., Carlén M., Meletis K., Silberberg G.* Target selectivity of feedforward inhibition by striatal fast-spiking interneurons // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 4. P. 1678. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3572-12.2013>
  80. *Takahashi H., Funamizu A., Mitsumori Y., Kose H., Kanzaki R.* Progressive plasticity of auditory cortex during appetitive operant conditioning // *Biosystems.* 2010. V. 101. № 1. P. 37. <https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2010.04.003>
  81. *Tantirigama M.L., Huang H.H., Bekkers J.M.* Spontaneous activity in the piriform cortex extends the dynamic range of cortical odor coding // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017. V. 114. № 9. P. 2407. <https://doi.org/10.1073/pnas.1620939114>
  82. *Tecuapetla F., Jin X., Lima S.Q., Costa R.M.* Complementary contributions of striatal projection pathways to action initiation and execution // *Cell.* 2016. V. 166. № 3. P. 703. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.06.032>
  83. *Thiel C.M.* Pharmacological modulation of learning-induced plasticity in human auditory cortex // *Restor. Neurol. Neurosci.* 2007. V. 25. № 3–4. P. 435.
  84. *Uvnas-Moberg K., Handlin L., Petersson M.* Self-soothing behaviors with particular reference to oxytocin release induced by non-noxious sensory stimulation // *Front. Psychol.* 2015. V. 5. P. 1529. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01529>
  85. *Valtcheva S., Froemke R.C.* Neuromodulation of maternal circuits by oxytocin // *Cell Tissue Res.* 2019. V. 375. № 1. P. 57. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2883-1>
  86. *White K.A., Zhang Y.F., Zhang Z., Bhattarai J.P., Moberly A.H., In 't Zandt E.E. et al.* Glutamatergic neurons in the piriform cortex influence the activity of d1- and d2-type receptor-expressing olfactory tubercle neurons // *J. Neurosci.* 2019. V. 39. №48. P. 9546. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1444-19.2019>
  87. *Wilson D.A.* Receptive fields in the rat piriform cortex // *Chem. Senses.* 2001. V. 26. №5. P. 577. <https://doi.org/10.1093/chemse/26.5.577>
  88. *Xerri C., Stern J.M., Merzenich M.M.* Alterations of the cortical representation of the rat ventrum induced by nursing behavior // *J. Neurosci.* 1994. V. 14. № 3. Pt. 2. P. 1710. <https://doi.org/10.1038/nn1800>
  89. *Yao H., Li C.Y.* Clustered organization of neurons with similar extra-receptive field properties in the primary visual cortex // *Neuron.* 2002. V. 35. № 3. P. 547. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00782-1](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00782-1)
  90. *Young L.J., Barrett C.E.* Neuroscience. Can oxytocin treat autism? // *Science.* 2015. V. 347. № 6224. P. 825. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8120>
  91. *Young W.S., Song J.* Characterization of oxytocin receptor expression within various neuronal populations of the mouse dorsal hippocampus // *Front. Mol. Neurosci.* 2020. V. 13. P. 40. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00040>
  92. *Zaninetti M., Raggenbass M.* Oxytocin receptor agonists enhance inhibitory synaptic transmission

- in the rat hippocampus by activating interneurons in stratum pyramidale // *Eur. J. Neurosci.* 2000. V. 12. № 11. P.3975–3984. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00290.x>
93. *Zheng J-J., Li S-J., Zhang X-D, Miao W-Y., Zhang D., Yao H., Yu X.* Oxytocin mediates early experience-dependent cross-modal plasticity in the sensory cortices // *Nat. Neurosci.* 2014. V. 17. № 3. P. 391. <https://doi.org/10.1038/nn.3634>
94. *Zhu Y., Qiao W., Liu K., Zhong H., Yao H.* Control of response reliability by parvalbumin-expressing interneurons in visual cortex // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. 6802. <https://doi.org/10.1038/ncomms7802>

## Contribution of Oxytocin and Dopamine to The Formation of Neural Clusters in The Neocortex Representing Multimodal Sensory Stimuli

I. G. Silkis

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

**Abstract** – We have previously proposed a unified mechanism for the formation of contrasted representations of multimodal sensory stimuli in the activity of neocortical neurons. Contrasting is based on the opposite sign of modification of the efficacy of strong and weak excitatory inputs to the spiny cells of the striatum (the input structure of the basal ganglia) and the subsequent dopamine-dependent activity reorganizations in parallel cortico – basal ganglia – thalamocortical loops. Oxytocin and dopamine (through D1 receptors) can improve the contrast of these representations, contributing to the induction of LTP of the efficacy of excitation of cortical, thalamic, and hippocampal neurons innervating spiny cells. In addition, oxytocin and dopamine can improve contrasting enhancement by increasing the signal-to-noise ratio in the neocortex, hippocampus, and striatum. A proposed mechanism for increasing the signal-to-noise ratio is based on the opposite sign of a long-term modification of the efficacy of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory inputs, simultaneously affecting the postsynaptic neuron. The proposed mechanisms may underlie the contribution of oxytocin and dopamine to improving the formation and long-term maintenance of activity in neuronal groups with similar receptive fields that form columns in the primary visual cortex, a tonotopic map in the primary auditory cortex, a somatotopic map in the sensorimotor cortex, and distributed clusters in the olfactory piriform cortex. These mechanisms differ from the commonly accepted mechanisms of the formation of neuronal clusters in the neocortex with similar RPs, that are based on afferent and lateral excitation and inhibition, which does not allow providing the specificity and duration of effects. Understanding the mechanisms of involvement of oxytocin and dopamine in the processing of multimodal sensory information may be useful for developing treatments for some disorders of social behavior.

**Keywords:** signal-to-noise ratio, representation of sensory stimuli in the neocortex, neuromodulators; LTP and LTD of the efficacy of excitatory and inhibitory synaptic transmission.

УДК 57.056+575.22

## ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННАЯ ВОЗБУДИМОСТЬ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ: ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИИ МОЗГА И ПОВЕДЕНИЕ

© 2024 г. Н. А. Дюжикова, Н. Г. Лопатина

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

*e-mail:* dyuzhikova@infran.ru

Поступила в редакцию 29.10.2023 г.

После доработки 09.11.2023 г.

Принята к публикации 12.11.2023 г.

Изучение связей между действием генов и реализацией поведения предполагает анализ их влияния на структуру и функции нервной системы на разных уровнях ее организации, среди которых особое значение отводится основным свойствам нервных процессов, возбудительному процессу и возбудимости нервной системы. Обзор посвящен рассмотрению в историческом плане исследований, посвященных выяснению роли наследственно обусловленной возбудимости в детерминации функциональных характеристик нервной системы, влияния на мозг и поведение, вскрытию физиолого-генетических механизмов их взаимодействия с использованием моделей на животных разного филогенетического уровня.

*Ключевые слова:* нервная система, возбудимость, головной мозг, поведение, физиолого-генетический анализ  
**DOI:** 10.31857/S0301179824010085

### ВВЕДЕНИЕ

Становление и развитие экспериментальной генетики высшей нервной деятельности всецело связано с именем И.П. Павлова, который инициировал применение генетического подхода и методов генетики для изучения физиологии высшей нервной деятельности [31]. Использование генетических методов позволило доказать, что особенности условно-рефлекторной деятельности как индивидуально приобретаемой формы адаптации имеют генетическую детерминацию. Исследование связей между действием генов и реализацией поведения предполагает анализ их влияния на структуру и функции нервной системы на разных уровнях ее организации, среди которых особое значение отводится основным свойствам нервных процессов, возбудительному процессу и возбудимости нервной системы.

Возбудимость – свойство (функция) возбудимых тканей, нервной и мышечной, отвечать на раздражение специфическим процессом возбуждения, который связан с возникновением специальных форм активности – ионных, химических, электрических, и проявляется в нервных клетках импульсами возбуждения, а в мышечных – сокращением или напряжением [1].

Обычно термин “возбудимость” связывают с нейронами и их электрическими свойствами, проявляющимися в виде быстрых изменений мембранного по-

тенциала и электрической импульсной активности, известных как потенциалы действия [167].

Термин “возбудимость” используется для обозначения активности как отдельных клеток и тканей, так и более широко – для характеристики состояния нервных центров головного и спинного мозга, о чем судят по наименьшей силе раздражителя, необходимой для возникновения той или иной рефлекторной реакции [49].

Наиболее часто применяемым и биологически адекватным раздражителем возбудимых тканей в физиологических экспериментах является электрический ток. Наряду с этим могут быть использованы химические, механические, термические и другие раздражители. Основные подходы к оценке возбудимости нервной системы включают измерение двигательной активности, непосредственно порогов нервно-мышечной возбудимости при раздражении нервов, скорости проведения нервных импульсов, биоэлектрической активности мозга, отдельных его структур и отдельных клеток [140]. Для измерения возбудимости прежде всего используют определение порога – минимальной величины раздражения, при котором возникает распространяющееся возбуждение. Величина порога зависит от функционального состояния ткани и особенностей раздражителя и связана с возбудимостью обратно пропорциональной зависимостью.

Возбудимость определяет функционирование разных звеньев нервной системы и связана с рабо-

той физиологических механизмов, сходных для животных разного филогенетического уровня, что основано на гомологии генов.

Рассмотрим в историческом плане исследования, посвященные выяснению роли наследственно обусловленной возбудимости нервной системы в детерминации функциональных характеристик нервной системы, влияния на мозг и поведение, вскрытию физиолого-генетических механизмов их взаимодействия с использованием моделей на животных разного филогенетического уровня.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ПО ВОЗБУДИМОСТИ И ИЗМЕНЧИВОСТЬ ПОВЕДЕНИЯ В РЯДУ ОРГАНИЗМОВ ОТ НАСЕКОМЫХ ДО МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Впервые идея об “оптимальном очаге (участке) возбуждения” с “оптимальной возбудимостью” в центральной нервной системе, являющемся необходимым условием для адекватного осуществления психических процессов, когнитивной деятельности была высказана И.П. Павловым: “Если бы можно было видеть сквозь черепную крышку, и если бы место больших полушарий с оптимальной возбудимостью светилось, то мы увидели бы на думающем сознательном человеке, как по его большим полушариям передвигается постоянно изменяющееся в форме и величине причудливо неправильных очертаний светлое пятно, окруженное на всем остальном пространстве полушарий более или менее значительной тенью” [37].

Начало исследований роли генетически детерминированной возбудимости нервной системы в реализации особенностей поведенческих реакций связано в нашей стране с именем Л.В. Крушинского. В его работах выявлена положительная зависимость между уровнем возбудимости нервной системы, проявлением и степенью выраженности генетически обусловленных оборонительных рефлексов и двигательной активности у собак [22–24, 41]. Концепция об уровне возбудимости мозга как модификаторе поведения легла в основу создания линии высоковозбудимых со слабым тормозным процессом крыс – линии Крушинского – Молодкиной, чувствительных к звуку и проявляющих целый ряд патологических состояний (эпилептиформные судорожные припадки, миоклонический гиперкинез, острые нарушения кровообращения) [21]. Эту линию до сих пор используют как модель при решении медицинских задач [42].

Иницированное М.Е. Лобашевым и В.В. Пономаренко в 60-х гг. прошлого века масштабное исследование корреляционных связей между генетически детерминированной возбудимостью нервной системы, процессами возбуждения и поведением после-

довательно проводили в Институте физиологии им. И.П. Павлова на протяжении последующих десятилетий (1970–1990-е гг.) [32, 33, 43–45]. Объектами исследования служили насекомые (географические расы медоносной пчелы, дрозофила), птицы (породы кур), рыбы (виды осетровых), млекопитающие – грызуны (линии мышей и крыс). Использовали сравнительно-генетический, селекционный и мутационный методы.

При сравнении 5 рас медоносной пчелы *Apis mellifera* L. (краинская, итальянская, шахдагская, среднерусская и персидская) выявлена высокая корреляционная связь между порогами возбудимости кожно-мышечного мешка, скорости впадения в эфирный наркоз (отражает состояние синапсов, передающих нервные импульсы на локомоторные органы), пищевой возбудимости и специфической сигнальной формы локомоторной активности (ритмом танца) [30]. При этом высокой нервно-мышечной возбудимости соответствовали высокие значения скорости впадения в эфирный наркоз, пищевой возбудимости и ритма танца. Положительный характер корреляций между этими признаками был подтвержден далее в исследованиях этих же характеристик на мутантах медоносной пчелы. Оригинальный подход – использование уже известных мутаций с выясненным биохимическим механизмом действия был предложен В.В. Пономаренко. Среди них особый интерес представляют мутации, связанные с изменением пигментации, поскольку некоторые предшественники образования пигментов служат одновременно источником синтеза нейроактивных веществ. Так, мутации *snow*, *brick*, *chartreuse-red*, вызывающие накопление в гемолимфе триптофана и его производных 3-гидроксикинурина и ксантуреновой кислоты и 3-гидроксикинурина в пигментных клетках глаз повышают пороги возбудимости нервно-мышечного аппарата и, соответственно, угнетают сигнальные формы поведения [25, 27]. Мутация *umber*, приводящая к повышению уровня кинурина, снижает пороги нервно-мышечной возбудимости и при этом стимулирует поведенческую и сигнальную активность. Создание фенкопий соответствующих мутаций путем введения D-L-триптофана и L-сульфата кинурина показало, что в первом случае имеется тормозящее, а во втором – возбуждающее действие на нервную активность (пороги нервно-мышечной возбудимости) и сигнальное поведение [26]. При этом четко наблюдали зависимость проявления изучаемых признаков от дозы гена при сравнении гомо- и гетерозиготных по соответствующим мутантным аллелям особей.

Следует подчеркнуть, что возбуждающая нейроактивная роль кинурина была впервые установлена на медоносной пчеле [34]. Приоритет

в исследовании нейроактивности кинуренинов у млекопитающих, их роли при стрессе и в формировании ряда патологических состояний (тревоги, депрессии, эпилепсии, алкогольной и других зависимостей) принадлежит отечественному психофармакологу И.П. Лапину [28, 111]. В настоящее время интенсивно изучают роль эндогенных кинуренинов в деятельности нервной системы, что используется в терапевтических целях [173].

Большой цикл исследований, посвященный выяснению роли генов, контролирующих порог нервно-мышечной возбудимости в наследственной детерминации нейрофизиологических параметров непосредственно процесса возбуждения, проведен с использованием различных пород кур и осетровых рыб [43, 45]. Выявлены обусловленные генотипом корреляции между порогом возбудимости и показателями возбуждения, протекающего в разных отделах нервной системы. У животных, имеющих более высокую нервно-мышечную возбудимость, наблюдали и более высокую пищевую возбудимость, более высокие показатели силы возбудительного процесса, меньшую длительность животного гипноза. Исследования, проведенные на курах и рыбах (результаты реципрокных скрещиваний) свидетельствовали о наличии генетических корреляций между параметрами процесса возбуждения. Нейрофизиологические показатели возбуждения наследуются совместно по материнской линии [44].

На 16 инбредных линиях мышей Ю.С. Дмитриевым был выполнен большой цикл исследований генетических корреляций возбудимости нервно-мышечного аппарата с поведением – скоростью образования условного рефлекса активного избегания [15–17]. Сравнительно-генетическим, гибридологическим и мутационным методами выявлены высокие положительные корреляции возбудимости с этой формой обучения. Установлена роль гена *exnm* (excitability neuromuscular) в детерминации порога нервно-мышечной возбудимости на рекомбинантно-инбредных линиях мышей [14, 131]. Плейотропный эффект этого гена распространялся на контроль способности к образованию условного рефлекса активного избегания, содержание серотонина и норадреналина. Ссылка на информацию об этом гене в базах данных – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=exnm>

Исследования на крысах проводили на линиях, селектированных А.И. Вайдо непосредственно по нервно-мышечной возбудимости [9]. Отбор вели по величине порога нервно-мышечной возбудимости при раздражении электрическим током (прямоугольные электрические импульсы, длительность – 2 мс) большеберцового нерва *n. tibialis*. Определяли генетически-детерминированные связи между этим

признаком, функционированием мозга и широким спектром поведенческих реакций. Исходным материалом служили крысы аутбредной популяции Вистар. По двум селекционным программам выведены 4 линии крыс с разными порогами возбудимости: ВП1, НП1, ВП2, НП2 (В – высокий, Н – низкий, П – порог, 1, 2 – номер селекционной программы). До настоящего времени поддерживаются только две линии – ВП1(ВП) и НП2(НП) с наиболее контрастными величинами порогов возбудимости (более чем 4-кратные различия), отражающими крайние варианты популяционной нормы [11].

Дивергенция линий крыс по порогу возбудимости периферического нерва привела к однонаправленным изменениям возбудимости других отделов периферической и центральной нервной систем (в основном подкорковых структур) [2], нейрональной активности миндалины [47], сопровождаемым структурно-функциональными и метаболическими изменениями разных звеньев нервной системы [5, 7, 10, 13, 48, 57]. У линий произошли изменения функционирования ионных каналов [169], структурно-функциональных особенностей мембран нервных клеток [46, 12], систем гормональной регуляции [4, 36, 19, 51, 52], метаболизма медиаторов [11], чувствительности к анальгетикам [58]. В процессе селекции произошла дивергенция и по поведенческой активности. Так, выявили влияние возбудимости нервной системы на проявление инстинктивных реакций, импульсивность, эмоциональность, агрессивность, альтруизм, специфику стратегии поведения [3, 8, 11, 29, 53–55], способность к выработке условных рефлексов [55, 56]. С другой стороны, произошли изменения в работе генетического аппарата в клетках мозга и периферийных органов – состоянии хроматина и его эпигенетические модификации, дестабилизация генома, активность ретротранспозонов [6, 18, 39, 153].

В результате большого цикла исследований было продемонстрировано влияние генетически-детерминированного уровня возбудимости нервной системы на восприимчивость к стрессорным воздействиям, что продемонстрировано в различных тестах [6, 11, 48, 52, 53]. Важно отметить, что у крыс линий ВП и НП впервые продемонстрированы долгосрочные постстрессорные изменения поведения, сохраняющиеся на протяжении 6 месяцев [56]. Эти поведенческие изменения имеют у каждой из линий свои специфические особенности и отличаются от нормального поведения [11, 56]. Наблюдаемые в экспериментах устойчивые изменения поведенческих признаков у крыс линий ВП и НП соотносят с рядом симптомов ПТСР (линия ВП), компульсивного расстройства и иммунных дисфункций, сопровождающих нейровоспаление (линия НП) [6,

11, 152]. В основе – морфологические изменения, дифференциальные постстрессорные модификации хроматина, генетические и эпигенетические изменения в нейронах отделов мозга, вовлеченных в реакцию на стресс, – префронтальной коры, гиппокампа и миндаины [18, 50].

В настоящее время с использованием современных методов молекулярной генетики определяют участие конкретных генов, дифференциально экспрессируемых в отделах мозга, связанных с реакцией на стресс и различиями в возбудимости, в обеспечении оптимальной деятельности нервной системы и проявлении специфических видов поведения, включая обучение, и отклонения, возникающие при развитии психонейропатологии [40].

Параллельно этим исследованиям зарубежные авторы также использовали селекционные программы.

*Другие селекционные модели, в которых отбор вели по параметрам возбудимости*

В результате селекции по высокому и низкому уровню так называемого центрального состояния возбуждения были созданы линии дрозофилы *Drosophila melanogaster* [170], на которых исследовали корреляции с поведенческими признаками [171]. Отбор по центральному состоянию возбуждения был проведен и на черной мясной мухе *Phormia regina* [124]. Селекционные признаки были определены, исходя из данных Детьера [124], показавшего, что мухи, находящиеся в состоянии пищевой депривации после первого пищевого подкрепления приходят в состояние возбуждения и исполняют танец. При этом частота изменения движений хоботка голодной мухи, получившей доступ к воде, резко возрастает после первой стимуляции сахарозой. Степень увеличения частоты движения хоботка коррелирует с интенсивностью танца голодной мухи и пропорциональна уровню центрального состояния возбуждения. Показано, что несколько связанных аутосомных генов с дигенными эпистатическими взаимодействиями и сложным паттерном материнской наследственности ответственны за разницу в продолжительности танца между линиями с высоким и низким центральным состоянием возбуждения [124]. В экспериментах на мясной мухе селекция по центральному состоянию возбуждения повлияла на достаточно широкий набор признаков поведения, включая классическое обусловливание, тогда как линии дрозофилы различались в основном по исходной реакции на предъявление воды [171, 124].

На млекопитающих исследованием возбудимости нервной системы в рамках концептуальных разработок понятия общей неспецифической возбудимости занимался в 70-е гг. прошлого века чеш-

ский исследователь Я. Лат [94, 112–117]. Им были выведены две линии крыс (A+, A-), различающиеся по общей неспецифической возбудимости; они селектировались по уровню локомоторной активности, проявляемой в условиях новизны в установке, называемой лабиринтом Лата (Lat-maze). Для более возбудимой линии характерна более высокая двигательная активность в различных тестах, большее число социальных контактов при парном тестировании в “открытом поле” [84, 85].

Далее на основе этих линий были выведены неапольские высоковозбудимая NHE (Naples high excitability) и низковозбудимая NLE (Naples low excitability) линии крыс, селектированные по уровню активности в лабиринте Лата, которые различаются непосредственно по нервно-мышечной возбудимости [70]. Селекция ведется с 1976 г. Выявлены межлинейные различия по эмоциональности, способности к обучению, морфологическим и нейроэндокринным особенностям гиппокампа, свидетельствующие о дезинтеграции процессов в этой структуре мозга у обеих линий [70]. Эти линии использовались как модель для исследования функций гиппокампа, механизмов пространственной памяти. Цикл многолетних исследований позволил установить у животных высоковозбудимой линии NHE более низкую концентрацию альфа-адренорецепторов в гиппокампе и гипоталамусе [70], большую концентрацию NMDA рецепторов [147], повышенный уровень возбуждающих аминокислот [141, 142], участие серотониновых рецепторов 5-HT7 в модуляции особенностей эмоциональных реакций [143], сниженную экспрессию генов раннего действия *Fos* и *Jun* и сниженный уровень внепланового синтеза ДНК под влиянием новой ситуации в лабиринте Лата [132]. Кроме того, у них выявили мезокортиколимбическую гиперфункцию, гиперактивацию дофаминергической системы с повышенной экспрессией мРНК, участвующих в основном обмене и регуляции дофаминовых рецепторов [175]. Поэтому высоковозбудимая линия NHE используется как модель дефицита внимания и гиперактивности [144, 149] для исследования поведения, связанного с риском (risk-seeking behavior) [143], нарушения процессов обучения и памяти, формирования алкогольной и наркотической зависимости [133, 175, 176]. Влиянием на компоненты дофаминергической системы фармакологическими препаратами удается снизить проявление патологических симптомов [145].

Еще один селекционный эксперимент был осуществлен на мышах Д. Хегманом [91]. В результате проведения трех селекционных программ было получено 6 линий мышей, различающихся по скорости проведения потенциалов действия в хвостовом нерве (H, H1, H2 (H-high) – L, L1, L2 (L-low).

Вследствие отбора произошло однонаправленное изменение этого признака в разных отделах периферической нервной системы. Межлинейные различия в скорости проведения нервного импульса были связаны с разным диаметром нервных волокон. У линий с высокой скоростью проведения двигательная активность и эмоциональность были выше, чем у линий с низкой скоростью [92]. Дальнейшего развития эта селекционная программа не имела.

*Модели, в которых селекция проводилась по поведенческим параметрам, а оценка возбудимости была вторичной*

Эти эксперименты также вносят вклад в понимание корреляций возбудимости нервной системы с поведением.

Д. Биньями [64] на основе линии Спрег – Доули (Sprague – Dawley) были выведены две линии крыс RHA (Roman High Avoidance) и RLA (Roman Low Avoidance), различающиеся по скорости обучения (выработки рефлекса активного избегания болевого раздражения электрическим током в челночной камере – shuttle box) [65,78]. Оценка у них возбудимости по порогам проявления реакций вздрагивания и подпрыгивания при действии электрического тока различной интенсивности (flinch-jump) и в других тестах показала, что более возбудима линия RHA [148, 149]. У крыс этой линии обнаружена повышенная импульсивность при выполнении задачи “права выбора” ценности подкрепления. в зависимости от времени его получения (delay-discounting task- DDT), в тесте определения времени реакции при 5-вариантном выборе (five-choice serial reaction time task – 5-CSRT), при плано-индуцированной полидипсии (schedule-induced polydipsia – SIP) (модель обсессивно-компульсивного расстройства – ОКР), меньшая тревожность в условиях новизны, устойчивость к действию стрессорных факторов [77]. Повышенная импульсивность и коморбидные характеристики у этой линии связаны с базальными нейрохимическими различиями в уровне моноаминов в стриатуме и прилежащем ядре [126], ослабленной реакцией со стороны гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАКС) [134]. Поскольку высокий уровень импульсивности наблюдается при психопатологиях человека – ОКР, синдроме дефицита внимания, гиперактивности, шизофрении и разных формах асоциального поведения, эта линия активно используется как модель для изучения компонентов импульсивного поведения и механизмов индивидуальной предрасположенности к импульсивности и связанных с этим патологиях [73, 74, 77, 126].

Линия RLA характеризуется высоким уровнем тревожности в различных тестах, повышенной эмоциональностью, более пассивной стратегией поведе-

ния, но парадоксально более высоким уровнем агрессивного поведения в тесте “резидент-интродер”, более высокой стресс-реактивностью (повышенный уровень АКТГ, кортикотропин-рилизинг гормона, секреции кортикостерона и пролактина, выраженная реакция замирания), по сравнению с линией RHA [73, 74, 156]. Животные этой линии в тесте принудительного плавания и других тестах, связанных с действием стресса (иммобилизация, климбинг), проявляют ряд элементов поведения, свойственных развитию состояния, подобного депрессии, симптомы которой устраняются антидепрессантами [134, 135]. Следует отметить, что у них выявлены также межлинейные различия в экспрессии следующих генов: *CAMKK2* (calcium / calmodulin-dependent protein kinase kinase), *CRHBP* (corticotrophin releasing hormone binding protein), *EPHX2* (microsomal epoxide hydrolase), *HOMER3* (homer protein), *NDN* (necdin), *PRL* (prolactin) and *RPL6* (ribosomal protein L6). Экспрессия *EPHX2*, *CAMKK2*, *PRL* генов выше у линии RLA. по сравнению с RHA, тогда как экспрессия *HOMER3*, *CRHBP* и *RPL6* генов ниже у RLA по сравнению с RHA [146]. То есть результатом отбора явилась дивергенция линий и по молекулярно-генетическим признакам, уровню экспрессии генов, в том числе и важного гена гормональной регуляции – кортикотропин-рилизинг-связывающего белка – CRHBP, гена Ca<sup>2+</sup>/KM-зависимой протеинкиназы киназы, ключевого фермента в физиологических и патофизиологических процессах – регуляции энергетического баланса, обмена глюкозы, гематопозе, ожирении, процессах воспаления, канцерогенезе. В настоящее время наряду с поддержанием аутбредных линий RHA и RLA выведена также инбредная колония RHA-1 и RLA-1 [69]. На инбредных крысах удалось выявить роль центральных компонентов ГГАКС, а именно – установить более высокую экспрессию гена кортикотропин-рилизинг гормона в гипоталамусе, амигдале, стриатуме крыс RLA-1 и определить, что этот гормон является ключевым нейробиологическим субстратом, детерминирующим различия между этими линиями (тревожность, стресс-реактивность). Учитывая, что линии различаются по возбудимости нервной системы, и в ходе длительного отбора было возможно формирование генетической детерминации этих различий, высокая вероятность связи перечисленных особенностей этих линий и с генетически-детерминированном уровнем возбудимости нервной системы, хотя специального исследования для выявления подобных корреляций не проводили.

На другой модели тревожных состояний у мышей, выведенных комбинацией методов скрещивания и отбора по поведенческим признакам, обнаружена повышенная возбудимость нейронов гиппокампа, что

связано со снижением плотности  $K^+$ -каналов [177]. Создана трансгенная линия мышей (plp1tg/-mice), содержащая экстракопии гена миелин протеолипидного белка (plp1), имеющая низкую скорость проведения в аксональных трактах ЦНС и сниженный диаметр аксонов. Мыши этой линии отличаются особенностями поведения, связанного с проявлением тревожности, имеют дефицит пространственного обучения и рабочей памяти [163].

С уровнем возбудимости (процессами возбуждения) связаны импульсивность, тревожность, агрессивность. Поэтому в рамках настоящей работы представляют интерес линии, селекционированные по характеристикам тревожности и параметрам агрессивного поведения с точки зрения комплекса поведенческих, нейробиологических и молекулярно-генетических особенностей, связанных с отбором, среди которых, на основании уже известных зависимостей, возможно установление связей и с общей возбудимостью нервной системы. Линии крыс HAV и LAB (high, low anxiety-related behavior) получены в результате селекции по показателям тревожности и проявляют аномальные формы агрессивного поведения [129]. Являются моделью для изучения связи между агрессивностью (импульсивно-реактивно-враждебно-аффективной – impulsive-reactive-hostile-affective и контролируемой проактивно-инструментально-хищнической controlled-proactive-instrumental-predatory) [178] и врожденными нарушениями в сфере эмоциональной регуляции, причем первый комплекс нарушений характерен для депрессивных состояний и ПТСР, а другой – для асоциальных и пограничных

расстройств. По совокупности показателей линия HAV – модель тревожности с коморбидной депрессией [129], линия LAB – модель асоциального поведения, включая патологическую агрессию [174]. Выявлены межлинейные различия в активности ГГКС, аргинина-вазопрессина в мозге, системы серотонина, что, с одной стороны, уточняет их вклад в формирование фенотипов, связанных с проявлением агрессии и тревожности, а с другой – отражает участие тех же звеньев, которые проявляются в ходе отбора в других селекционных программах, затрагивающих и возбудимость нервной системы.

Работ, связанных с исследованием влияния генетически-детерминированной возбудимости нервной системы на поведение и механизмов их взаимосвязи на млекопитающих не много. К ним относятся, прежде всего, рассмотренные выше селекционные программы, начатые еще в 60–70-е гг. прошлого века и продолжающиеся до настоящего времени (табл. 1). Отбор по определенным свойствам нервных процессов и поведенческим признакам, коррелирующим с возбудимостью нервной системы, привел к созданию линий, всесторонне исследованных и активно используемых в настоящее время как валидные модели нервно-психических патологий человека.

#### ИЗМЕНЕНИЯ ВОЗБУДИМОСТИ МОЗГА ПОД ВЛИЯНИЕМ ВНЕШНИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ В РЕАЛИЗАЦИИ НОРМАЛЬНОГО И ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПОВЕДЕНИЯ

В самостоятельный раздел следует отнести работы, касающиеся возможности изменения возбудимости центральной нервной системы – мозга

Таблица 1. Селекционные модели на различных объектах по параметрам возбудимости

Объект	Признак	Линии	Источник литературы
Дрозофила	Центральное состояние возбуждения	High Low CES level	170, 171
Мясная муха	Центральное состояние возбуждения	High Low CES level	124
Мыши	Скорость проведения потенциала действия в хвостовом нерве	H H1 H2 (H-High) L L1 L2 (L-Low)	91
Крысы	Уровень локомоторной активности в лабиринте Лата Общая неспецифическая возбудимость	A+ A-	84, 85
Крысы	Уровень активности в лабиринте Лата Нервно-мышечная возбудимость	NHE (Naples High-Excitability) NLE (Naples Low-Excitability)	70
Крысы	Порог возбудимости большеберцового нерва	ВП (Высокий порог) НП (Низкий порог) возбудимости	9, 11
Крысы	Скорость выработки рефлекса активного избегания Порог реакции вздрагивания и подпрыгивания	RHA (Roman High Avoidance) RLA (Roman Low Avoidance)	65, 78, 148, 149
Крысы	Показатели тревожности, аномальные формы агрессивного поведения	HAV (High Anxiety-related Behavior) LAB (Low Anxiety-related Behavior)	129, 174

и отдельных его структур под влиянием внешних воздействий, стрессорных факторов, фармакологических препаратов и др.

Прежде всего, следует вспомнить в этой связи работы М.М. Хананашвили, который использовал модуляцию факторами внешней среды функционального состояния нервной системы при изучении информационных невротозов и установил, что у животных с низким функциональным состоянием нервной системы легче вызвать формирование невротоза [59]. Механизмы регуляции общего функционального состояния коры головного мозга тесно связаны с формированием условных рефлексов [33, 35]. С использованием мышей инбредных линий и применением статических и динамических нагрузок удалось выявить зависимость от генотипа связь между выработкой рефлекса активного избегания и уровнем возбудимости [15].

Литература, посвященная изменению общей и специфической возбудимости внешними факторами, обширна, рассмотрим некоторые из подходов. Достаточно большое количество работ посвящено рассмотрению механизмов изменения специфической возбудимости за счет воздействия на ионные каналы и возможностям ее коррекции в этиопатогенезе нервно-психических расстройств. Например, селективное воздействие на калиевые каналы  $K_v 7.4$  М-типа демонстрирует их ключевую роль в регуляции возбудимости дофаминергических нейронов и депрессивноподобного поведения [120]. Используя фасудил – селективный активатор канала  $K_v 7.4$  и мышей с нокаутом канала  $K_v 7.4$ , показано, что эти каналы являются основным модулятором возбудимости дофаминергических нейронов вентральной тегментальной области (ВТО) *in vitro* и *in vivo*. Снижение регуляции каналов  $K_v 7.4$  может быть причиной измененной возбудимости дофаминергических нейронов ВТО и депрессивно-подобного поведения [120].

Хронический стресс приводит к гипертормозности пирамидных нейронов латеральной амигдалы у крыс, что связано с редукцией количества и изменением функций  $K^+$  и  $Ca^{2+}$ -каналов [139]. Известно, что гипертормозность амигдалы сопровождается такими патологическими состояниями у человека, как депрессия, тревожность, ПТСР. Показано также, что гипертормозность амигдалы под влиянием стресса связана с глутаматергическими механизмами и коррелирует с особенностями проявления тревожности [122]. Большой пласт работ посвящен изучению возбудимости гиппокампа при патологиях нервной системы. Различными стрессорными воздействиями и фармакологическими препаратами модифицируется возбудимость нейронов коры и гиппокампа [162]. Нокаут гена постсинаптического адгезионного белка –

нейролигина-2 (NLGN2) вызывает среди прочих поведенческих и нейробиологических изменений увеличение возбудимости гранулярных нейронов зубчатой извилины гиппокампа [95].

При изучении влияния хронической социальной изоляции на процессы контроля возбудимости серотонинергических нейронов семейством SK-активируемых кальцием калиевых каналов у самцов и самок мышей выявили и половые различия [130]. Различным, зависимым от пола был и характер действия антидепрессантов в этих экспериментах, что указывает на необходимость разработки специфических для каждого пола подходов при восстановлении серотонинергической функции за счет влияния на возбудимость.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛЕТОЧНОЙ ВОЗБУДИМОСТИ И РЕАЛИЗАЦИЯ ПОВЕДЕНИЯ: МОДЕЛИ НА НИЗШИХ (ПРОСТЕЙШИЕ, БЕСПОЗВОНОЧНЫЕ) И НА КЛЕТКАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Модели на простейших и беспозвоночных создаются и активно исследуются в связи с возможностью изучения непосредственно возбудимости, корреляций с достаточно простыми локомоторными реакциями, удобством для отбора мутантов и проведения генетического анализа, определения роли компонентов клеточных мембран, ионных каналов в модуляции возбудимости и их генетической детерминации [66, 96, 97, 137, 138]. Количество таких моделей велико, а их востребованность определяется тем, что клетки низших могут быть сравнимы в рамках исследуемой проблемы с нейронами и мышечными клетками.

Многие одноклеточные организмы обладают поведенческими реакциями и продуцируют потенциал действия [66, 167] – микроводоросли [89, 164], инфузории, такие как *Paramecium* и *Stentor* [168, 179], солнечники *Actinocoryne contractilis* [81] и даже бактерии [103].

На клетках низших эукариот – миксомицет *Dictyostelium discoideum* (диктиостелиум, клеточный слизевик) исследуют и выявляют компоненты, связанные с детерминацией возбудимости (в частности, ГТФаза Ras, сфингомиелин), и механизмы их участия в разных формах клеточных реакций (подвижность клеток, хемотаксис) [155]. Авторы позиционируют существование нового механизма регуляции возбудимой системы с помощью мембранных липидов, при котором метаболизм сфингомиелина обеспечивает среду, обеспечивающую возбуждение Ras для эффективной клеточной подвижности и хемотаксиса.

Новый взгляд на эволюцию возбудимости, обобщение основных клеточных изменений, возникших

в ходе эволюции и связанных с эукариогенезом у эукариот, представлены в работе К. Вана и Г. Джек-ли [167]. К этим “инновационным” изменениям авторы относят расширенный набор ионных каналов, появление ресничек и псевдоподий, эндоплазматической мембраны в качестве внутриклеточных конденсаторов, гибкую плазматическую мембрану и перемещение хемиосмотического синтеза АТФ в митохондрии, что освободило плазматическую мембрану для более сложной передачи электрических сигналов, участвующих в клеточных реакциях. Сделано предположение, что вместе с увеличением размера клеток эти новые формы возбудимости значительно увеличили скорость и точность клеточных реакций, совершенствуя характер взаимодействия организма с окружающей средой [167].

Выделим основные работы, которые вскрывают связь генетически детерминированной возбудимости с поведением.

Обширные исследования с начала 60-х гг. прошлого века проводили с использованием парамеций – одноклеточных организмов рода *Paramecium* со стереотипным локомоторным поведением – реакцией избегания на действие стимулов и возможности генерации потенциала действия на электрические, химические, оптические, термические раздражители [66, 77, 78, 101, 128]. Потенциал действия создается потенциал-зависимыми кальциевыми каналами, расположенными в ресничках [79]. Подобные кальциевые каналы L-типа, относящиеся к семейству CaV1, обнаружены и в нейронах, сердце, мышцах млекопитающих [121]. У парамеций выявлены сигнальные пути нейронов, в частности кальциевые сигнальные пути, каналы высвобождения кальция, кальмодулин, центрин, кальциневрин, белки SNARE, цАМФ и цГМФ-зависимые киназы и др. [136].

Наличие аутогамии (возможность отбора рецессивных мутаций) и конъюгации (возможность проведения генетического анализа) позволило проводить на этом объекте и генетические исследования [67, 105]. Отбор мутантов по измененному поведению (характер и направленность движения, основанного на реакции избегания) после действия мутагена и помещения на среду с повышенным содержанием ионов Na<sup>+</sup> позволил выявлять у них и изменения в структуре и электрофизиологических свойствах мембраны. Наиболее полно среди выделенных мутантов были исследованы: *Fast-2* – не чувствительные к ионам Na<sup>+</sup>, *Paranoiас* – с чрезвычайно сильной реакцией избегания относительно дикого типа, *Pawn* – с отсутствием реакции избегания на действие стимулов любой природы [105, 107, 108]. При этом характер электрогенеза у них был различным, а в основе лежали различия в свойствах

ионных каналов. Мембрана мутантов *Fast-2* не деполаризовалась, и для них была характерна увеличенная проводимость для ионов K<sup>+</sup> при потенциале покоя [106, 150]. Мутант *Paranoiас* проявлял затяжную деполаризацию в соответствии с его гиперактивной реакцией на ионы Na<sup>+</sup>, при этом у него нарушен механизм инактивации Na<sup>+</sup>-каналов [106, 150]. *Pawn* давал локальный ответ, и у него был нарушен механизм активации K<sup>+</sup>-каналов [106]. Выделение и исследование у парамеций мутаций устойчивости к действию бария Ba<sup>2+</sup>, являющегося для них токсичным, показало связь разной выраженности утраты избегания со степенью нарушения проводимости для ионов Ca<sup>2+</sup> [151]. Были успешно клонированы гены, имеющие решающее значение для процесса возбуждения мембраны [110]. Так, клонирован ген *pawn-A (pWA)*, отвечающий за работу ворот кальциевых каналов, кодирующий белок, функционально связанный с гликофосфатидилинозитолом [90]. Ген *pwb* связан с влиянием на стенки кальциевых каналов и их общее число. С использованием мутантов выявлены причины некоторых нарушений в функционировании ионных каналов. Так, снижение проводимости Ca<sup>2+</sup> и K<sup>+</sup> вызвано нарушениями в минорных фракциях мембранных белков и сфинголипидов, входящих в состав мембраны (мутант *baA*) [83]. У мутанта *ataA3* отклонение в функции кальций-зависимых калиевых каналов было связано с дефектами в структуре сGMP-зависимой протеинкиназы [60]. Мутанты по кальмодулину с нарушенной проводимостью кальций-зависимых калиевых каналов проявляли сверхреактивность к действию стимулов различной модальности (*C-lobe*). У другой группы мутантов по кальмодулину с нарушениями кальций-зависимых натриевых каналов выявлено, напротив, ослабление реактивности (*N-lobe*), что позволило вскрыть двойственную функцию кальмодулина [109].

В целом, генетические исследования на парамеции наряду с изучением электрофизиологии, различных аспектов поведения, клеточной и молекулярной биологии позволили определить элементы сходства с нервной системой многоклеточных, в ионных каналах, сигнальных путях (кальций, циклические нуклеотиды), сенсорных и других (ГАМК) рецепторах как функционально, так и на генетическом и молекулярном уровне [66, 71, 93, 180, 136]. Геном парамеции успешно секвенирован [61, 123].

В настоящее время обширная литература на различных объектах от беспозвоночных до млекопитающих посвящена проблемам нарушения функционирования ионных каналов, в том числе и с использованием генетических методов. Выделим и рассмотрим некоторые исследования, в которых использованы подходы, важные для выявления свя-

зи генетически детерминированной возбудимости с поведением.

С использованием нематоды вида *Caenorhabditis elegans* изучали, как различные K(+)-каналы взаимодействуют, регулируя нервно-мышечную возбудимость, используемую самцами для вытягивания копулятивных спикул из хвоста и введения их в вульву гермафродита во время спаривания [118]. Выяснили, что канал K(+)(BK)/SLO-1 генетически взаимодействует с ether-a-go-go (EAG)/EGL-2 и EAG-/UNC-103 K(+)-каналами при контроле выдвижения спикул. Показано, что определенные изоформы SLO-1 влияют на вытягивание спикул. Экспрессия генов *slo-1* и *egl-2* может усиливаться кальций / кальмодулин-зависимым образом (зависимым от протеинкиназы II), чтобы компенсировать потерю UNC-103, и, наоборот, UNC-103 может частично компенсировать потерю функции SLO-1. Таким образом, авторы работы экспериментально доказали, что взаимодействие между калиевыми каналами BK и EAG семейств обеспечивает уровни мышечной возбудимости, которые регулируют время вытягивания спикул и успех спаривания самцов.

На дрозофиле в 70-е гг. прошлого века начали получать и изучать двигательные мутации. Так, мутации типа *shaker*, индуцированные в X хромосоме половых клеток самцов стандартной линии *Canton-S* этилметансульфонатом (ЭМС), вызывали подергивание лапок при впадении мух в эфирный наркоз [98].

Д. Сузуки с соавт. изучал у дрозофилы температуро-чувствительные нейробиологические мутации, вызывающие паралич при температуре 29 °C и выше [159–161]. Получение и исследование мутантов подобного типа показало, что многие из них несут мутантные аллели генов, ответственных за функционирование ионных каналов, экспрессируемых в нервной системе [166]. Например, мутация *eag* (специфическая чувствительность к эфиру) приводит к нарушению функционирования одной из субъединиц калиевых каналов, вызывает нарушение в синаптической передаче и способность к выработке условно-рефлекторных реакций [88]. Показано, что мутанты *eag* CaMBD уменьшают вызванное высвобождение Ca<sup>2+</sup> из пресинаптических окончаний мотонейронов личинок и демонстрируют снижение притока Ca<sup>2+</sup> в стимулированные пресинаптические окончания нейронов у имаго, что согласуется с увеличением K<sup>+</sup>-проводимости. Снижение секреции на личиночной стадии приводит к компенсаторному увеличению соматической возбудимости мотонейронов. Такая нарушенная регуляция синаптической и соматической возбудимости приводит к дефектам формирования ассоциативной памяти у взрослого организма [68].

Каналы ether-a-go-go (EAG) млекопитающих также представляют собой потенциалзависимые K<sup>+</sup>-каналы. Они кодируются семейством генов *KCNH* и делятся на три подсемейства: *eag* (Kv10), *erg* (ген, родственник *eag*; Kv11) и *elk* (*eag*-подобный; Kv12). Все подтипы каналов EAG экспрессируются в головном мозге, где они эффективно модулируют возбудимость нейронов. Erg-токи в нейронах участвуют в поддержании потенциала покоя, установлении порога потенциала действия и аккомодации частоты. Они могут поддерживать высокочастотную активацию, предотвращая вызванную деполяризацией блокировку каналов Na<sup>+</sup>. Каналы EAG модулируются дифференциально, например *eag*-каналы – за счет внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>, *erg*-каналы – за счет внеклеточных K<sup>+</sup> и GPCR, а каналы *elk* – за счет изменений pH. С помощью селективных блокаторов в нейронах зарегистрированы токи, опосредованные *erg*-каналами. Результаты на мышах КО указывают на физиологическую роль токов *eag1* в синаптической передаче и участие токов *eag2* в когнитивных функциях. Мутации, связанные с усилением функции *eag1* и *eag2* человека лежат в основе синдромов, связанных с эпилепсией [62].

Использование трансгенных линий дрозофилы, полученных на основе генов с измененной функцией Ca<sup>2+</sup>/кальмодулин-зависимой протеинкиназы, позволило продемонстрировать, что специфическим субстратом для нее является цитоплазматический домен калиевого канала [88]. Мутация *shaker*, выделенная на основе специфической чувствительности к эфиру, изменяет ген, модулирующий альфа-субъединицу калиевого канала, при этом мутанты *shaker* дефектны по обучению [182]. Следует отметить, что обратимое антисмысловое ингибирование *shaker* подобных каналов (Kv 1.1), расположенных в дендритах пирамидных нейронов поля СА3 и гранулярных клетках зубчатой фасции, нарушает ассоциативную память у крыс и мышей [125].

Kv1.1 принадлежит к подсемейству потенциалзависимых калиевых каналов *Shaker* и действует как критический регулятор возбудимости нейронов в центральной и периферической нервной системе. *KCNA1* – единственный ген, который связан с эпизодической атаксией типа 1 (EA1), аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся атаксией и миокимией. Итеративная характеристика дефектов каналов на молекулярном, сетевом и организменном уровнях способствовала выяснению функциональных последствий мутаций *KCNA1* и демонстрации того, что атаксические атаки и нейромиотония являются результатом изменений мозжечка и двигательных нервов. Дисфункции канала Kv1.1 также связаны с эпилепсией, а мышцы с нокау-

том *kcnal* считаются моделью внезапной неожиданной смерти при эпилепсии. Тканеспецифическая ассоциация Kv1.1 с другими членами Kv1, вспомогательными и взаимодействующими субъединицами усиливает физиологическую роль Kv1.1 и расширяет патогенез заболеваний, связанных с Kv1.1. Kv1.1 предложен в качестве новой и многообещающей мишени для лечения заболеваний головного мозга, характеризующихся гипервозбудимостью [76].

Сниженная способность к обучению, наравне с низкой возбудимостью показана и для мутанта дрозофилы *parats* (паралич при высокой температуре) с нарушением функционирования натриевых каналов [158]. Аналогичными свойствами обладает мутация *naps*, выделенная тем же методом и изменяющая функционирование натриевых каналов, возбудимость и обучение [75].

Мутации, влияющие на ионные каналы и возбудимость мембран нейронов, которые изменяют функции нейронов и поведение, обучение и память были выделены у дрозофилы, других организмов, включая крыс и мышей [82, 119]. Они оказывают влияние также на продолжительность жизни и жизнеспособность нейронов в зависимости от возраста. Мутации, которые снижают возбудимость мембран, а также мутации, повышающие возбудимость, в разной степени влияют на нейродегенеративные процессы у мышей, что также сказывается на реализации поведения [82].

В этой связи следует упомянуть, что в последние годы становится все более очевидной роль пластичности нейрональной возбудимости в различных физиологических и патологических процессах. Например, в системе мозг–метаболизм [99], при синдроме ломкой X-хромосомы [72], депрессивных [100, 104] и других неврологических расстройствах [63], проявлении зависимостей [102], а также в процессах обучения и памяти [87, 127, 165].

Измененная возбудимость нейронов является важным механизмом в процессах обучения и памяти. Как уже указывалось выше, возбудимость нейронов определяют свойства ионных каналов, поэтому генетическое изменение свойств ионных каналов является одним из методов, позволяющих определить, влияет ли модуляция возбудимости на обучение и память [86]. Мыши с дефицитом K(v)beta 1.1 были первыми мутантами, использованными для изучения роли измененной возбудимости в процессах обучения и памяти млекопитающих. K(v)beta 1.1 представляет собой регуляторную субъединицу с ограниченным характером экспрессии в головном мозге и обеспечивает быструю инактивацию субъединиц канала K(+). В пирамидных нейронах гиппокампа дефицит Kv-бета 1.1 приводит к снижению медленной постгиперполяризации (sAHP), модуля-

ция которой, как полагают, способствует обучению и формированию памяти [86].

В этом разделе уместно рассмотреть результаты исследования на мышах, связанного с использованием современной технологии редактирования генома CRISPR/Cas для определения путей влияния специфической возбудимости [157]. Нейроны, связанные с нейропептидом Y/агути – родственным пептидом дугообразного ядра (NPY/AgRP), управляют пищеварением. М-ток, подпороговый неинактивирующий калиевый ток, играет решающую роль в регуляции возбудимости нейронов NPY/AgRP. 17β-эстрадиол увеличивает М-ток, регулируя экспрессию мРНК субъединиц каналов Kcnpq2, 3 и 5 (Kv7.2, 3 и 5) в противоположность состоянию голода. Включение KCNQ3 в гетеромерные каналы считается необходимым для создания надежного М-тока. Исследовали поведенческие и физиологические эффекты селективной делеции *Kcnq3* в нейронах NPY/AgRP с использованием аденоассоциированного вирусного вектора, содержащего рекомбиназо-зависимый *Staphylococcus aureus* Cas9 с единственной направляющей РНК для селективного удаления *Kcnq3* в нейронах NPY/AgRP. У экспериментальных животных измеряли массу тела, потребление пищи и двигательную активность для оценки нарушений энергетического баланса. Вирус снизил экспрессию мРНК *Kcnq3*, не затрагивая *Kcnq2* или *Kcnq5*. М-ток был ослаблен, в результате чего нейроны NPY/AgRP были более деполяризованы, проявляли более высокое входное сопротивление и требовали меньшего деполяризующего тока для запуска потенциалов действия, что указывает на повышенную возбудимость. Результирующее снижение М-тока значительно снизило двигательную активность. У контрольных мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, наблюдался усиленный М-ток и повышенная экспрессия *Kcnq2* и *Kcnq3*. М-ток оставался ослабленным у животных с нокаутом KCNQ3. Таким образом выяснили, что М-ток играет решающую роль в модуляции внутренней возбудимости нейронов NPY/AgRP, что важно для поддержания энергетического гомеостаза [157].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

И.П. Павлов подчеркивал: “Значение тонуса коры больших полушарий – факт хорошо нам известный, но его нужно подчеркнуть. Значение его настолько велико, что каждый из наших условников в каждый момент должен иметь его в голове...” [38].

Представление о генерализованной активации головного мозга, его функциональном состоянии (тонусе), которое рассматривается как фоновая активность нервных центров для реализации по-

ведения и других форм деятельности организма, где общая неспецифическая возбудимость является основной характеристикой [20], обсуждается во многих работах [21, 33, 42]. Рассмотренные в обзоре работы подтверждают и подчеркивают, что возбудимость – одно из фундаментальных свойств нервной системы является основным параметром ее функционального состояния и определяет степень функциональной активности разных ее звеньев, влияет на особенности проявления нормального и патологического поведения, имеет целый ряд физиологических, биохимических, нейроэндокринных и иммунных коррелятов, что затрагивает процессы на молекулярно-клеточном уровне, генетические и эпигенетические [6, 33]. Многолетними исследованиями убедительно доказана универсальная роль возбудимости нервной системы, ее связь с работой физиологических механизмов, сходных у животных разного филогенетического уровня, влиянием на функции мозга и поведение.

Генетическая детерминация возбудимости является сложной, полигенной в силу мультимодальности самого признака. При этом можно выделить отдельные гены, которые являются общими, гомологичными для представителей различных систематических групп животных благодаря исследованиям в широком диапазоне моделей от простейших до высших млекопитающих. Селекционные программы позволяют накопить в результате отбора генетические различия по полигенной системе, детерминирующей возбудимость, что приводит к проявлению межлинейных различий по особенностям функционирования мозга и поведения с сопутствующим комплексом скоррелированных составляющих на различных уровнях организации. Возможен плейотропный эффект влияния генов возбудимости на особенности функционирования разных отделов мозга.

Важно подчеркнуть, что от возбудимости нервной системы зависит степень реактивности организма к внешним воздействиям и ее индивидуальные особенности. Генетические и эпигенетические механизмы, лежащие в основе формирования адаптивных и патологических постстрессорных состояний, являются предметом пристального внимания исследователей в последние годы, а расширившиеся методические возможности для проведения такого анализа в нервной системе создают надежную основу для прогресса в этой области. Современные методы молекулярной генетики и геномики позволяют выделять наборы генов, ответственных за спектр корреляций и межлинейных различий, что обеспечивает вычленение определенных звеньев пути “от гена к поведению”, ведет к пониманию его физиологических механизмов и раскрывает причины индивидуальной изменчивости [40].

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН (№1021062411629-7-3.1.4)

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров Ю.И. Основы психофизиологии. М.: ИНФРА. 1997. 349 с.
2. Александрова Н.П., Ширяева Н.В., Кратин Ю.Г., Лопатина Н.Г. Порог активации мозга у крыс, селектированных по возбудимости нервно-мышечного аппарата // Докл. АН СССР. 1981. Т. 259. С. 1233–1235.
3. Алехина Т.А., Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Лопатина Н.Г. Общие характеристики поведения крыс, селектированных по длительности пассивно-оборонительной реакции и порогу нервно-мышечной возбудимости // Журн. высш. нервн. деят. 1994а. Т. 44. Вып. 3. С. 597–603.
4. Алехина Т.А., Шульга В.А., Лопатина Н.Г. и др. Нейрогормональные характеристики крыс, селектированных по длительности пассивно-оборонительной реакции и порогу нервно-мышечной возбудимости // Журн. высш. нервн. деят. 1994б. Т. 44. Вып. 45. С. 837–841.
5. Вайдо А.И., Вишневца В.В., Лукашин В.Г., Ширяева Н.В. Структурно-функциональные и метаболические изменения нервной системы у низко- и высоковозбудимых крыс при лишении парадоксальной фазы сна // Журн. высш. нервн. деят. 1990. Т. 40. Вып.3. С. 518–523.
6. Вайдо А.И., Дюжикова Н.А., Ширяева Н.В. и др. Системный контроль молекулярно-клеточных и эпигенетических механизмов долгосрочных последствий стресса // Генетика. 2009. Т. 45. № 3. С. 342–348.
7. Вайдо А.И., Енин Л.Д., Ширяева Н.В. Скорость проведения потенциалов действия по хвостовому и большеберцовому нервам у линий крыс, селектированных по возбудимости нервно-мышечного аппарата // Генетика. 1985. Т. XX1. № 2. С. 262–264.
8. Вайдо А.И., Жданова И.В., Ширяева Н.В. Реакция “эмоционального резонанса” у крыс с различным уровнем возбудимости нервной системы // Журн. высш. нервн. деят. 1987. Т. 37. Вып. 3. С. 575–577.
9. Вайдо А.И., Ситдииков М.Х. Селекция линий крыс по долгосрочному порогу возбудимости нервно-мышечного аппарата // Генетика. 1979. Т. XV. № 1. С. 144–148.
10. Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Хиченко В.И. и др. Развитие длительной посттетанической потенциации и изменение содержания белка S-100 в срезах гиппокампа крыс с различным функциональным состоянием нервной системы // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 1992. Т. 113. № 6. С. 645–648.
11. Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Павлова М.Б., Левина А.С. Селектированные линии крыс с высоким и низким порогом возбудимости: модель для изучения дезадаптивных состояний, зависимых от уровня возбудимости нервной системы // Лаборат. животные для науч. исслед. 2018. № 3. С. 12–22.
12. Герасимова И.А., Флеров М.А., Вайдо А.И., Ширяева Н.В. Фосфолипидный состав синапсом коры головного мозга крыс, различающихся по порогу возбудимости нервной ткани // Нейрохимия. 2001. Т. 18. № 4.

- С. 273–278.
13. Глущенко Т.С., Ширяева Н.В., Вайдо А.И. и др. Активность  $Na^{++}$ ,  $K^{+}$  АТФ-азы в структурах головного мозга невротизированных крыс, различающихся по порогу возбудимости нервной системы // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1992. Т. 78. № 2. С. 71–77.
  14. Дмитриев Ю.С. Локализация генов, ответственных за линейные различия по порогам нервно-мышечной возбудимости у мышей // ДАН СССР. 1981. Т. 261. С. 203–206.
  15. Дмитриев Ю.С. Изучение генетической зависимости между нейробиологическими (порог возбудимости) и поведенческими особенностями у линий мышей и их гибридов // Генетика. 1983. Т. 19. С. 958–964.
  16. Дмитриев Ю.С., Вайдо А.И. Исследование некоторых параметров функционального состояния нервной системы и особенностей поведения в связи с их наследственной обусловленностью у инбредных линий мышей. Сообщение 1. Анализ наследования порога возбудимости нервно-мышечного аппарата у инбредных линий мышей // Генетика. 1981а. Т. 17. С. 282–290.
  17. Дмитриев Ю.С., Вайдо А.И. Исследование некоторых параметров функционального состояния нервной системы и особенностей поведения в связи с их наследственной обусловленностью у инбредных линий мышей. Сообщение 11. Корреляция порога нервно-мышечной возбудимости с некоторыми поведенческими показателями у мышей // Генетика. 1981б. Т. 17. С. 291–297.
  18. Дюжикова Н.А., Даев Е.В. Геном и стресс-реакция у животных и человека // Экологическая генетика. 2018. № 16 (1). С. 4–26.
  19. Ефимов С.В., Вайдо А.И., Ширяева Н.В., Шалыпина В.Г. Глюкокортикоидные рецепторы в гиппокампе у крыс с разной возбудимостью нервной системы // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1994. Т. 80. № 11. С. 51–55.
  20. Зимкина А.М., Лоскутова Т.Д. О концепции функционального состояния центральной нервной системы // Физиол. человека. 1976. Т. 2. С. 179–192.
  21. Зорина З.А., Полтаева И.И., Резникова Ж.И. Основы этологии и генетики поведения. 2002. Изд-во МГУ: Изд-во «Высшая школа». 383 с.
  22. Крушинский Л.В. Роль наследственности и условий воспитания в проявлении и выражении признаков поведения у собак // Изв. АН СССР. 1946. № 1. С. 69–81.
  23. Крушинский Л.В. Формирование поведения животных в норме и патологии. М.: МГУ. 1960. 264 с.
  24. Крушинский Л.В. Эволюционно-генетические аспекты поведения. М.: Наука. 1991. 256 с.
  25. Кузьмина Л.А., Лопатина Н.Г., Пономаренко В.В. О некоторых биохимических путях влияния мутации snow на нейробиологические признаки медоносной пчелы // Доклады АН СССР. 1977. Т. 257. № 4. С. 955–957.
  26. Кузьмина Л.А., Лопатина Н.Г., Пономаренко В.В. Кинуренин в наследственно обусловленных нарушениях функции нервной системы и поведения медоносной пчелы // Доклады АН СССР. 1979а. Т. 245. № 4. С. 964–967.
  27. Кузьмина Л.А., Лопатина Н.Г., Пономаренко В.В. Триптофан в угнетающем поведении и функцию нервной системы эффekte мутации snow медоносной пчелы // Доклады АН СССР. 1979б. Т. 245. № 5. С. 1236–1238.
  28. Лапин И.П. Стресс. Тревога. Депрессия. Алкоголизм. Эпилепсия (Нейрокинурениновые механизмы и новые подходы к лечению). СПб.: Изд-во ДЕАН. 2004. 224 с.
  29. Левина А.С., Захаров Г.А., Ширяева Н.В., Вайдо А.И. Сравнительная характеристика поведения крыс двух линий, различающихся по порогу возбудимости нервной системы, в модели пространственного обучения в водном лабиринте Морриса // Журн. высш. нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2018. Т. 68. № 3. С. 366–377.
  30. Лопатина Н.Г. Сравнительно-генетическое изучение порогов нервно-мышечной возбудимости в связи с сигнальным поведением медоносной пчелы // Генетика. 1979. Т. 15. С. 1979–1988.
  31. Лопатина Н.Г., Медведева А.В., Павлова М.Б., Дюжикова Н.А. Иван Петрович Павлов и генетика высшей нервной деятельности в Институте физиологии им. И.П. Павлова // Интегративная физиология. 2021. Т. 2. № 3. С. 240–253.
  32. Лопатина Н.Г., Смирнова Г.П., Пономаренко В.В. Гипотеза нервной регуляции процесса реализации наследственной информации. В кн.: Проблемы высшей нервной деятельности и нейрофизиологии. Л. 1975. С. 107–121.
  33. Лопатина Н.Г., Пономаренко В.В. Исследование генетических основ высшей нервной деятельности. В кн.: Физиология поведения. Нейробиологические закономерности / Ред. А.С. Батуев. Л.: Наука. 1987. С. 9–59.
  34. Лопатина Н.Г., Пономаренко В.В., Чеснокова Е.Г. Нейроактивность кинуренина и его дериватов как наследственно обусловленных факторов риска невротической патологии. В кн.: В.В. Захаржевский, Н.Ф. Суворов (ред.). Неврозы. Экспериментальные и клинические исследования. 1989. Л.: Наука. С. 7–21.
  35. Муравьева Н.П. Условно-рефлекторные стереотипы. М.: Медицина. 1976. 187 с.
  36. Ордян Н.Э., Вайдо А.И., Ракицкая В.В. и др. Функционирование гипофизарно-адренокортикальной системы у крыс, селектированных по порогу чувствительности к электрическому току // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 1998. Т. 4. С. 443–445.
  37. Павлов И.П. Лекции о работе больших полушарий головного мозга. Полн. собр. соч. Т. 4. М.; Л. 1951. с. 451.
  38. Павлов И.П. В кн. Л.А. Орбели (ред.). Павловские среды. Протоколы и стенограммы физиологических бесед. Т. 111. Стенограммы 1935–1936 гг. М.; Л. Изд-во АН СССР. 1949. С. 244–246.
  39. Павлова М.Б., Вайдо А.И., Хлебаева Д.А.-А., Даев Е.В., Дюжикова Н.А. Стрессорная дестабилизация генома в клетках префронтальной коры, гиппокампа и костного мозга крыс с контрастной возбудимостью нервной системы // Экологическая генетика. 2020. Т. 18. № 4. С. 457–465.
  40. Павлова М.Б., Смагин Д.А., Кудрявцева Н.Н., Дюжикова Н.А. Изменение экспрессии генов, ассоциированных с кальциевыми процессами в гиппокампе мышей, под влиянием хронического социального стресса // Молекулярная биология. 2023. Т. 57. № 2. С. 373–383.

41. *Поletaева И.И.* Собаки Л.В. Крушинского // Природа. 1999. № 8. С. 150–155.
42. *Поletaева И.И., Костына З.А., Сурина Н.М. и др.* Генетическая линия крыс Крушинского – Молодкиной как уникальная экспериментальная модель судорожных состояний // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2017. Т. 21. № 4. С. 427–434.
43. *Пономаренко В.В.* Исследование условно-рефлекторной деятельности некоторых форм врожденного поведения и нейрофизиологических признаков в связи с их наследственной обусловленностью у животных разных филогенетических уровней (птицы, рыбы, насекомые). Дис. ... д-ра. биол. наук. Л. 1975.
44. *Пономаренко В.В.* Генетика поведения. В кн.: Физиологическая генетика. Ред. М.Е. Лобашев, С.Г. Инге-Вечтомов. Л.: Медицина. 1976. С. 350–382.
45. *Пономаренко В.В., Лопатина Н.Г., Маршин В.Г. и др.* О реализации генетической информации, детерминирующей деятельность нервной системы и поведение животных различных филогенетических уровней. В сб.: Актуальные проблемы генетики поведения. Л.: Наука. 1975. С. 195–218.
46. *Райзе Т.Е., Ширяева Н.В., Вайдо А.И.* Изменение метаболизма фосфоинозитидов в мозгу крыс, различающихся по порогу нервно-мышечной возбудимости, невротизирующем воздействии и при действии антиоксидантов // Российский физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1997. Т. 83. № 3. С. 122–128.
47. *Сиваченко И.Б., Павлова М.Б., Вайдо А.И. и др.* Импульсная активность и нестабильность генома нейронов миндалевидного комплекса у крыс селектированных линий с контрастной возбудимостью нервной системы в нормальных и стрессовых условиях // Журн. высш. нервной деят. 2020. Т. 70. № 5. С. 655–667.
48. *Таранова Н.П., Кленникова В.А., Вайдо А.И. и др.* Влияние нарушений сна на активность АТФ-аз нейронов и глиоцитов гиппокампа у крыс, селектированных по порогу возбудимости нервной системы // Нейрохимия. 1990. Т. 9. № 1. С. 24–31.
49. *Ходоров Б.И.* Проблемы возбудимости. Л. 1969. С. 253.
50. *Шалагинова И.Г., Тучина О.П., Туркин А.В. и др.* Влияние длительного эмоционально-болевого стресса на экспрессию генов провоспалительных цитокинов у крыс с высокой и низкой возбудимостью нервной системы // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2023. Т. 109. № 4. С. 545–558.
51. *Шалапина В.Г., Вайдо А.И., Лопатина Н.Г. и др.* Изменение секреции половых стероидных гормонов при стрессе у крыс с разной возбудимостью мозга // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1999. Т. 85. № 11. С. 1428–1433.
52. *Шалапина В.Г., Ефимов С.В., Вайдо А.И. и др.* Свойства глюкокортикоидных рецепторов в стриатуме и гипоталамусе крыс, селектированных по порогу возбудимости нервной системы // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1994. Т. 80. № 1. С. 41–46.
53. *Ширяева Н.В., Вайдо А.И., Петров Е.С. и др.* Поведение в открытом поле крыс с различным уровнем возбудимости нервной системы // Журн. высш. нерв. деят. 1987. Т. 37. Вып. 6. С. 1064–1069.
54. *Ширяева Н.В., Вайдо А.И., Левкович Ю.И., Лопатина Н.Г.* Поведение в открытом поле крыс с различным уровнем возбудимости нервной системы в разные сроки после невротизации // Журн. высш. нерв. деят. 1992а. Т. 42. № 4. С. 754–757.
55. *Ширяева Н.В., Вайдо А.И., Лопатина Н.Г. и др.* Дифференциальная чувствительность к невротизирующему воздействию линий крыс, различающихся по порогу возбудимости нервной системы // Журн. высш. нервн. деят. 1992б. Т. 42. № 1. С. 137–143.
56. *Ширяева Н.В., Вайдо А.И., Лопатина Н.Г.* Влияние невротизации спустя длительные сроки после ее окончания на поведение крыс, различающихся по возбудимости нервной системы // Журн. высш. нерв. деят. 1996. Т. 46. Вып. 1. С. 157–162.
57. *Ширяева Н.В., Лукашин В.Г., Вишвецова В.В., Вайдо А.И.* Структурно-функциональные и метаболические изменения нервной системы у низко- и высоковозбудимых крыс при лишении парадоксальной фазы сна // Журн. высш. нервн. деят. 1992в. Т. 40. Вып. 3. С. 518–523.
58. *Ширяева Н.В., Семенова С.Г., Вайдо А.И., Лопатина Н.Г.* Особенности эффектов морфина и налоксона у линий крыс, различающихся по порогу возбудимости нервной системы // Журн. высш. нервн. деят. 1995. Т. 45. Вып. 5. С. 976–980.
59. *Хананашвили М.М.* Экспериментальная патология ВНД. М.: Медицина. 1978. 368 с.
60. *Ann R.S., Nelson D.L.* Protein substrates for cGMP-dependent protein phosphorylation in cilia of wild type and atlanta mutants of *Paramecium* // Cell Motil. Cytoskeleton. 1995. V. 30. № 4. P. 252–260.
61. *Aury J.M., Jaillon O., Duret L. et al.* Global trends of whole-genome duplications revealed by the ciliate *Paramecium tetraurelia* // Nature. 2006. V. 444. P. 171–178.
62. *Bauer C.K., Schwarz J.R.* Ether-à-go-go K<sup>+</sup> channels: effective modulators of neuronal excitability // J. Physiol. 2018. V. 596. № 5. P. 769–783.
63. *Beck H., Yaari Y.* Plasticity of intrinsic neuronal properties in CNS disorders // Nat. Rev. Neurosci. 2008. V. 9. P. 357–369.
64. *Bignami G.* Selection for high rates and low rates of avoidance conditioning in the rat // Anim. Behav. 1965. V. 13. № 2. P. 221–227.
65. *Broadhurst Pl., Bignami G.* Correlative effects of psychogenetic selection : a study of the Roman High and Low avoidance strains of rats // Behav. Res. Ther. 1965. V. 3. P. 273–280.
66. *Brette R.* Integrative Neuroscience of *Paramecium*, a “Swimming Neuron” // eNeuro. 2021. V. 8. № 3. eNeuro.0018-21.
67. *Byrne B.J., Tanner A.P., Dietz P.M.* Phenotypic characterization of paranoiac and related mutants in *Paramecium tetraurelia*. // Genetics. 1988. V. 118. № 4. P. 619–626.
68. *Bronk P., Kuklin E.A., Gorur-Shandilya S. et al.* Regulation of Eag by Ca<sup>2+</sup>/calmodulin controls presynaptic excitability in *Drosophila* // Neurophysiol. 2018. V. 119. № 5. P. 1665–1680.
69. *Carrasco J., Márquez C., Nadal R. et al.* Characterization of central and peripheral components of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in the inbred Roman rat strains //

- Psychoneuroendocrinology. 2008. V. 33. № 4. P. 437–445.
70. *Cerbone A., Pellicano M.P., Sadile A.G.* Evidence for and against the Naples high- and low-excitability rats as genetic model to study hippocampal function // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1993. V. 17. № 3. P. 295–303.
  71. *Connolly J.G., Kerkut G.A.* Ion regulation and membrane potential in *Tetrahymena and paramecium* // *Comp. Biochem. Physiol. A Physiol.* 1983. V. 76. P. 1–16.
  72. *Contractor A., Klyachko V.A., Portera-Cailliau C.* Altered neuronal and circuit excitability in fragile X syndrome // *Neuron.* 2015. V. 87. P. 699–715.
  73. *Coppens C.M., de Boer S.F., Steimer T., Koolhaas J.M.* Impulsivity and aggressive behavior in Roman high and low avoidance rats: baseline differences and adolescent social stress induced changes // *Physiol. Behav.* 2012. V. 105. № 5. P. 1156–1160.
  74. *Coppens C.M., de Boer S.F., Steimer T., Koolhaas J.M.* Correlated behavioral traits in rats of the Roman selection lines // *Behav. Genet.* 2013. V. 43. № 3. P. 220–226.
  75. *Cowan T.M., Siegel R.W.* *Drosophila* mutations that after ionic conduction disrupt acquisition and retention of conditioned odor avoidance response // *J. Neurogenet.* 1986. V. 3. № 4. P. 187–201.
  76. *D'Adamo M.C., Liantonio A., Rolland J.F. et al.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 8. P. 2935.
  77. *Díaz-Morán S., Palencia M., Mont-Cardona C. et al.* Coping style and stress hormone responses in genetically heterogeneous rats: comparison with the Roman ratstrains // *Behav. Brain Res.* 2012. V. 228. № 1. P. 203–210.
  78. *Driscoll P., Battig K.* Behavioral, emotional and neurochemical profiles of rats selected for extreme differences in active, two-way avoidance performance. *Genetics of the brain.* Amsterdam: Elsevier. 1982. P. 96–123.
  79. *Eckert R.* Bioelectric control of ciliary activity // *Science.* 1972. V. 176. P. 473–481.
  80. *Eckert R., Brehm P.* Ionic mechanisms of excitation in *Paramecium* // *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* 1979. V. 8. P. 353–383.
  81. *Febvre-Chevalier C., Bilbaut A., Bone Q., Febvre J.* Sodium-calcium action potential associated with contraction in the heliozoan *Actinocoryne contractilis* // *J. Exp. Biol.* 1986. V. 122. P. 177–192.
  82. *Fergestad T., Ganetzky B., Palladino M.J.* Neuropathology in *Drosophila* membrane excitability mutants // *Genetics.* 2006. V. 172. № 2. P. 1031–1104.
  83. *Forte M., Saton Y., Nelson D., Kung C.* Mutational alteration of membrane phospholipid composition and voltage-sensitive ion channel function in *Paramecium* // *Roc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1981. V. 78. № 11. P. 7195–7199.
  84. *Franková S., Mikulecká A.* Ontogeny of social behavior of pups of laboratory rats genetically selected for activity level // *Act. Nerv. Super (Praha).* 1990. V. 32. № 3. P. 167–173.
  85. *Franková S., Tikal K.* Responses to the change in the environment in pairs of male rats genetically selected for activity level // *Act. Nerv. Super.* 1989. V. 31. № 4. P. 241–247.
  86. *Giese K.P., Peters M., Vernon J.* Modulation of excitability as a learning and memory mechanism: a molecular genetic perspective // *Physiol. Behav.* 2001. V. 73. № 5. P. 803–810.
  87. *Goldner A., Farruggella J., Marcy L.* cGMP mediates short- and long-term modulation of excitability in a decision-making neuron in *Aplysia* // *Neurosci. Lett.* 2018. V. 683. P. 111–118.
  88. *Griffith L.C., Wang S., Zhong Y., Wu C.F., Greenspan R.S.* Calcium / calmodulin-dependent protein kinase and potassium channel subunit eag similarly affect plasticity in *Drosophila* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. V. 91. № 21. P. 1044–1048.
  89. *Harz H., Hegemann P.* (1991) Rhodopsin-regulated calcium currents in *Chlamydomonas* // *Nature.* 1991. V. 351. P. 489–491.
  90. *Hayhes W.S., Vaillant B., Preston R.R., Saimi Y., Kung C.* The cloning by complementation of the PAWN-A gene in *Paramecium* // *Genetics.* 1998. V. 149. № 2. P. 947–957.
  91. *Hegmann J.P.* The response to selection for altered conduction velocity in mice // *Behav. Biol.* 1975. V. 13. № 4. P. 413–423.
  92. *Hegmann J.P.* A gene-imposed nervous system difference influencing behavioral covariance // *Behav. Genet.* 1979. V. 9. № 3. P. 165–175.
  93. *Hinrichsen R.D., Schultz J.E.* *Paramecium*: a model system for the study of excitable cells // *Trends Neurosci.* 1988. V. 11. P. 27–32.
  94. *Irmis F., Radil-Weiss T., Láť J.* Individual differences in the frequency of hippocampal theta activity in relation to the nonspecific (constitutional) excitability level in rats // *Act. Nerv. Super. (Praha).* 1969. V. 11. № 4. P. 261–262.
  95. *Jedlicka P., Hoon M., Papadopoulos T. et al.* Increased dentate gyrus excitability in neuroigin-2-deficient mice in vivo // *Cereb. Cortex.* 2011. V. 21. № 2. P. 357–367.
  96. *Jegda T., Salkoff L.* Molecular evolution of K<sup>+</sup> channels in primitive eukaryotes // *Soc. Gen. Physiol. Ser.* 1994. V. 49. P. 213–222.
  97. *Jepson J., Sheldon A., Shahidullah M. et al.* Cell-specific fine-tuning of neuronal excitability by differential expression of modulator protein isoforms // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 42. P. 16767–16777.
  98. *Kaplan W.D., Trout W.E.* The behavior of four neurological mutants of *Drosophila* // *Genetics.* 1969. V. 61. № 2. P. 399–409.
  99. *Katsu-Jiménez Y., Alves R.M.P., Giménez-Cassina A.* Food for thought: impact of metabolism on neuronal excitability // *Exp. Cell. Res.* 2017. V. 360. P. 41–46.
  100. *Kim J.I., Cho H.Y., Han J.H., Kaang B.K.* Which neurons will be the engram-activated neurons and/or more excitable neurons? // *Exp. Neurobiol.* 2016. V. 25. P. 55–63.
  101. *Kinosita H., Dryl S., Naitoh Y.* Relation between the magnitude of membrane potential and ciliary activity in *Paramecium* // *J. Fac. Sci. Univ. Tokyo.* 1964b. Sect. IV. № 10. P. 303–309.
  102. *Kourrich S., Calu D.J., Bonci A.* Intrinsic plasticity: an emerging player in addiction // *Nat. Rev. Neurosci.* 2015. V. 16. P. 173–184.
  103. *Kralj J.M., Hochbaum D.R., Douglass A.D., Cohen A.E.* Electrical spiking in *Escherichia coli* probed with a fluorescent voltage-indicating protein // *Science.* 2011. V. 333. P. 345–348.
  104. *Ku S.M., Han M.H.* HCN channel targets for novel antidepressant treatment // *Neurotherapeutics* 2017. V. 14. P. 698–715.
  105. *Kung C.* Genic mutants with altered system of excitation in *Paramecium aurelia*. II. Mutagenesis, screening and

- genetic analysis of the mutants // *Genetics*. 1971. V. 69. № 1. P. 29–45.
106. Kung C. Genetic dissection of the excitable membrane of *Paramecium* // *Genetics* (Suppl). 1975. V. 79. P. 423–431.
107. Kung C. Genie mutants with altered system of excitation in *Paramecium aurelia*. I. Phenotypes of the behavioral mutants // *Z. Vergl. Physiol*. 1971. V. 71. № 2. P. 142–164.
108. Kung C, Eckert R. Genetic modification of electric properties in an excitable membrane // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1972. V. 69. P. 93–97.
109. Kung C., Preston R.R., Maley M.E. et al. In vivo *Paramecium* mutants show that calmodulin orchestrates membrane responses to stimuli // *Cell Calcium*. 1992. V. 13 (6–7). P. 413–425.
110. Kung C., Saimi Y., Haynes W.J. et al. Recent advances in the molecular genetics of *Paramecium* // *Eukaryot Microbiol*. 2000. V. 47 (1). P. 11–14.
111. Lapin I.P. Kynurenines as probable participants of depression // *Pharmakopsychiatrie – Neuro-Psychopharmacologie*. 1973. V. 6. № 6. P. 273–279.
112. Lát J. The analysis of habituation // *Acta Neurobiol. Exp* (Wars). 1973. V. 33. № 4. P. 771–789.
113. Lát J. The theoretical curve of learning and of arousal // *Act. Nerv. Super* (Praha). 1976. V. 18. № 1–2. P. 36–43.
114. Lát J. The law of activation and psychosis // *Act. Nerv. Super* (Praha). 1978. V. 20. № 1. P. 34–35.
115. Lát J., Gollova-Hemon E. Permanent effects of nutritional and endocrinological intervention in early ontogeny on the level of nonspecific excitability and on lability (emotionality) // *Ann. NY Acad. Sci.* 1969. V. 59. № 3. P. 710–720.
116. Lát J., Holecková E. The effect of intermittent feeding and fasting on the non-specific excitability level of the central nervous system in the rat // *Physiol. Bohemoslov*. 1971. V. 20. № 5. P. 441–445.
117. Lát J., Pavlík A., Jaboušek B. Interrelations between individual differences in excitability levels, habituation-rates and in the incorporation of <sup>14</sup>C-leucine into brain and nonbrain proteins in rats // *Physiol. Behav*. 1973. V. 11. № 2. P. 131–137.
118. Le Boeuf B, Garcia LR. Cell excitability necessary for male mating behavior in *Caenorhabditis elegans* is coordinated by interactions between big current and ether-a-go-go family K(+) channels // *Genetics*. 2012. V. 190. № 3. P. 1025–1041.
119. Lee J., Wu C.F. Genetic modifications of seizure susceptibility in *Drosophila* Na (+) and K(+) channel mutants // *J. Neurophysiol*. 2006. V. 96. № 5. P. 2465–2478.
120. Li L., Sun H., Ding J. et al. Selective targeting of M-type potassium Kv 7.4 channels demonstrates their key role in the regulation of dopaminergic neuronal excitability and depression-like behaviour // *Br. J. Pharmacol*. 2017. V. 174. № 23. P. 4277–4294.
121. Lodh S., Yano J., Valentine M.S., Van Houten J.L. Voltage-gated calcium channels of *Paramecium cilia* // *J. Exp. Biol*. 2016. V. 219. P. 3028–3038.
122. Masneuf S., Lowery-Gionta E., Colacicco G. et al. Glutamatergic mechanisms associated with stress-induced amygdala excitability and anxiety-related behavior // *Neuropharmacology*. 2014. V. 85. P. 190–197.
123. McGrath C.L., Gout J.F., Doak T.G. et al. Insights into three whole-genome duplications gleaned from the *Paramecium caudatum* genome sequence // *Genetics* 2014. V. 197. P. 1417–1428.
124. McGuire TR, Tully T.J. Food-search behavior and its relation to the central excitatory state in the genetic analysis of the blow fly *Phormia regina* // *Comp. Psychol*. 1986. V. 100. № 1. P. 52–58.
125. Meiri N., Ghelardini C., Tesko G. et al. Reversible antisense inhibition of Shaker-like Kv 1.1 potassium channel expression impairs associative memory in mouse and rat // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. V. 94. № 9. P. 4430–4434.
126. Moreno M., Cardona D., Gómez M.J. et al. Impulsivity characterization in the Roman High- and Low-avoidance rat strains: behavioral and neurochemical differences // *Neuropsychopharmacology*. 2010. V. 35. № 5. P. 1198–1208.
127. Mozzachiodi R., Byrne J.H. More than synaptic plasticity: role of nonsynaptic plasticity in learning and memory // *Trends Neurosci*. 2010. V. 33. P. 17–26.
128. Naitoh Y., Eckert R. Electrical properties of *Paramecium caudatum*: modification by bound and free cations // *Z. Vergl. Physiol*. 1968a. V. 61. № 4. P. 427–452.
129. Neumann I.D., Veenema A.H., Beiderbeck D.I. Aggression and anxiety: social context and neurobiological links // *Front. Behav. Neurosci*. 2010. V. 4. № 12. P. 1–16.
130. Oliver D.K., Intson K., Sargin D. et al. Chronic social isolation exerts opposing sex-specific consequences on serotonin neuronal excitability and behaviour // *Neuropharmacology*. 2020. V. 168. P. 108015.
131. Oliverio A., Eleftheriou B.E., Bailey D.W. A gene influencing active avoidance performance in mice // *Physiol. Behav*. 1973. V. 11. № 4. P. 497–501.
132. Papa M., Pellicano M.P., Cerbone A. et al. Immediate early genes and brain DNA remodeling in the Naples high- and low-excitability rat lines following exposure to a spatial novelty // *Brain Res. Bull*. 1995. V. 37. № 2. P. 111–118.
133. Pellicano M.P., Sadile A.G. Differential alcohol drinking behaviour and dependence in the Naples low- and high-excitability rat lines // *Behav Brain Res*. 2006. V. 171. № 2. P. 199–206.
134. Piras G., Giorgi O., Corda M.G. Effects of antidepressants on the performance in the forced swim test of two psychogenetically selected lines of rats that differ in coping strategies to aversive conditions // *Psychopharmacology* (Berl). 2010. V. 211. № 4. P. 403–414.
135. Piras G., Piludu M.A., Giorgi O., Corda M.G. Effects of chronic antidepressant treatments in a putative genetic model of vulnerability (Roman Low-avoidance rats) and resistance (Roman High-avoidance rats) to stress-induced depression // *Psychopharmacology* (Berl). 2014. V. 231. № 1. P. 43–53.
136. Plattner H., Verkhatsky A. The remembrance of the things past: conserved signalling pathways link protozoa to mammalian nervous system // *Cell Calcium* 2018. V. 73. P. 25–39.
137. Preston R.R., Hammond J.A. Long-term adaptation of Ca<sup>2+</sup>-dependent behaviour in *Paramecium tetraurelia* // *J. Exp. Biol*. 1998. V. 201. Pt. 11. P. 1835–1846.

138. *Ramoino P., Gallus L., Beltrame F. et al.* Endocytosis of GABAB receptors modulates membrane excitability in the single-celled organism *Paramecium* // *J. Cell Sci.* 2006. V. 119. Pt. 10. P. 2056–2064.
139. *Rosenkranz J.A., Venheim E.R., Padival M.* Chronic stress causes amygdala hyperexcitability in rodents // *Biol. Psychiatry.* 2010. V. 67. № 12. P. 1128–1136.
140. *Rossinia P.M., Ferreri F.* Neurophysiological techniques in the study of the excitability, connectivity and plasticity of the human brain // *Suppl. Clin. Neurophysiol.* 2013. V. 62. P. 1–17.
141. *Ruocco L.A., Di Pizzo A., Carnevale U.A. et al.* Excitatory amino acids in the forebrain of the Naples high-excitability rats: neurochemical and behavioural effects of subchronic D-aspartate and its diethyl ester prodrug // *Behav. Brain Res.* 2009a. V. 198. № 1. P. 37–44.
142. *Ruocco L.A., Gironi Carnevale U.A., Sadile A.G. et al.* Elevated forebrain excitatory L-glutamate, L-aspartate and D-aspartate in the Naples high-excitability rats // *Behav Brain Res.* 2009b. V. 198. № 1. P. 24–28.
143. *Ruocco L.A., Romano E., Treno C. et al.* Emotional and risk seeking behavior after prepuberal subchronic or adult acute stimulation of 5-HT7-Rs in naples high excitability rats // *Synapse.* 2014a. V. 68. № 4. P. 159–167.
144. *Ruocco L.A., Treno C., Carnevale U.A. et al.* Prepuberal stimulation of 5-HT7-R by LP-211 in a rat model of hyper-activity and attention-deficit: permanent effects on attention, brain amino acids and synaptic markers in the fronto-striatal interface // *PLoS One.* 2014b. V. 9. № 4. P. e83003.
145. *Ruocco L.A., Treno C., Gironi Carnevale U. et al.* Prepuberal intranasal dopamine treatment in an animal model of ADHD ameliorates deficient spatial attention, working memory, amino acid transmitters and synaptic markers in prefrontal cortex, ventral and dorsal striatum // *Amino Acids.* 2014c. V. 46. № 9. P. 2105–2122.
146. *Sabariego M., Gómez M.J., Morón I., Torres C. et al.* Differential gene expression between inbred Roman high-(RHA-I) and low-(RLA-I) avoidance rats // *Neurosci Lett.* 2011. V. 504. № 3. P. 265–270.
147. *Sadile A.G., Pellicano M.P., Sagvolden T., Sergeant J.A.* NMDA and non-NMDA sensitive [L-3H] glutamate receptor binding in the brain of the Naples high- and low-excitability rats: an autoradiographic study // *Behav. Brain Res.* 1996. V. 78. № 2. P. 163–174.
148. *Satinder K.P.* Sensory responsiveness and avoidance learning in rats // *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1976. V. 90. № 10. P. 946–957.
149. *Satinder K.P., Hill K.D.* Effects of genotype and postnatal experience on activity, avoidance, shock threshold, and open-field behavior of rats // *J. Comp. Physiol. Psychol.* 1974. V. 86. № 2. P. 363–374.
150. *Satow Y., Kung C.* A mutant of *Paramecium* with increased resting potassium permeability // *J. Neurobiol.* 1976. V. 7. № 4. P. 325–338.
151. *Schein S.J., Bennett M.V.L., Katz G.M.* Altered calcium conductance in pawn behavioral mutants of *Paramecium aurelia* // *J. Exp. Biol.* 1976. V. 65. № 3. P. 699–724.
152. *Shalaginova I.G., Tuchina O.P., Sidorova M.V. et al.* Effects of psychogenic stress on some peripheral and central inflammatory markers in rats with the different level of excitability of the nervous system // *PLoS One.* 2021. V. 16. № 7. P. e0255380.
153. *Shcherbinina V., Vaido A., Khlebaeva D. et al.* Genome response of hippocampal cells to stress in male rats with different excitability of the nervous system // *Bio Comm.* 2022. V. 67. № 1. P. 12–18.
154. *Schein S.J., Bennett M.V.L., Katz G.M.* Altered calcium conductance in pawn behavioral mutants of *Paramecium aurelia* // *J. Exp. Biol.* 1976. V. 65. № 3. P. 699–724.
155. *Shin D.Y., Takagi H., Hiroshima M. et al.* Sphingomyelin metabolism underlies Ras excitability for efficient cell migration and chemotaxis // *Cell Struct. Funct.* 2023. V. 48. № 2. P. 145–160.
156. *Steimer T., Escorihuela R.M., Fernández-Teruel A., Driscoll P.* Long-term behavioural and neuroendocrine changes in Roman high-(RHA/Verh) and low-(RLA-Verh) avoidance rats following neonatal handling // *Int. J. Dev. Neurosci.* 1998. V. 16. № 3–4. P. 165–74.
157. *Stincic T.L., Bosch M.A., Hunker A.C. et al.* CRISPR knockdown of *Kcna3* attenuates the M-current and increases excitability of NPY/AgRP neurons to alter energy balance // *Mol. Metab.* 2021. V. 49. P. 101218.
158. *Stern M., Kreber R., Ganetzky B.* Dosage effects of *Drosophila* sodium channel gene on behavior and axonal excitability // *Genetics.* 1990. V. 124. № 1. P. 133–143.
159. *Suzuki D.T.* Temperature sensitive mutations in *Drosophila melanogaster* // *Science.* 1970. V. 170. № 395. P. 695–706.
160. *Suzuki D.T.* Behavior in *Drosophila melanogaster*. A geneticist's view // *Canad. J. Genet. Cyt.* 1974. V. 16. P. 713–735.
161. *Suzuki D.T., Grigliatti T.A., Williamson R.* Temperature-sensitive mutations in *D. melanogaster*. VII. A mutation (para-ts) causing reversible adult paralysis // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1971. V. 68. P. 890–893.
162. *Tamagnini F., Scullion S., Brown J.T., Randall A.D.* Low concentrations of the solvent dimethyl sulphoxide alter intrinsic excitability properties of cortical and hippocampal pyramidal cells // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 3. P. e92557.
163. *Tanaka H., Ma J., Tanaka K.F., Takao K et al.* Mice with altered myelin proteolipid protein gene expression display cognitive deficits accompanied by abnormal neuron-glia interactions and decreased conduction velocities // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 26. P. 8363–8371.
164. *Taylor A.R.* A fast Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-based action potential in a marine diatom // *PLoS One.* 2009. V. 4. P. e4966.
165. *Titley H.K., Brunel N., Hansel C.* Toward a neurocentric view of learning // *Neuron.* 2017. V. 95. P. 19–32.
166. *Tseng-Crank J., Pollock J.A., Hayashi I., Tanouge M.A.* Expression of ion channel gene in *Drosophila* // *J. Neurogenet.* 1991. V. 7. № 4. P. 229–239.
167. *Wan K.Y., Jékely G.* Origins of eukaryotic excitability // *Phil. Trans. R. Soc.* 2021. B 376: 20190758.
168. *Wood D.C.* Electrophysiology and photomovement of *Stentor*. In: *Biophysics of photoreceptors and photomovements in micro-organisms*, 1991. NATO ASI Series (Lenci F., Ghetti F., Colombetti G., Häder D.P., Song P.S., eds). P. 281–291. New York: Springer US.
169. *Vaido A.I., Mokrushin A.A.* LTD/LTP of olfactory cortex slices of rat lines selected for different nervous system

- excitability // Abstr. Forum Europ. Neurosci. 1998. Berlin. V. 10. Suppl. 10. P. 63.
170. Vargo M., Hirsch S. Selection for central excitation in *Drosophila melanogaster* // J. Comp. Psychol. 1985a. V. 99. № L. P. 81–86.
171. Vargo M., Hirsch S. Behavioral assesment of lines of *Drosophila melanogaster* selected for central excitation // Behav. Neurosci. 1985b. V. 99. № 2. P. 323–332.
172. Vaydo A.I., Shiryayeva N.V., Lopatina N.G. Divergency of reactivity to long-term stressing of rat lines selected to the functional states of the nervous system // Behav. Genet. 1993. V. 23. P. 499–503.
173. Vecsei L., Szalardy L., Fulop F., Toldi J. Kynurenines in the CNS: recent advances and new questions // Nat. Rev. Drug Discov. 2013. V. 12. № 1. P. 64–82.
174. Veenema, A.H., Neumann I.D. Neurobiological mechanisms of aggression and stress coping: a comparative study in mouse and rat selection lines // Brain Behav. Evol. 2007. V. 70. P. 274–285.
175. Viggiano D., Vallone D., Ruocco L.A., Sadile A.G. Behavioural, pharmacological, morpho-functional molecular studies reveal a hyperfunctioning mesocortical dopamine system in an animal model of attention deficit and hyperactivity disorder // Neurosci. Biobehav. Rev. 2003. V. 27. № 7. P. 683–689.
176. Viggiano D., Vallone D., Welzl H., Sadile A.G. The Naples High- and Low- Excitability rats: selective breeding, behavioral profile, morphometry, and molecular biology of the mesocortical dopamine system // Behav. Genet. 2002. V. 32. № 5. P. 315–333.
177. Virok D.P., Kis Z., Szegedi V. et. al. Functional changes in transcriptomes of the prefrontal cortex and hippocampus in a mouse model of anxiety // Pharmacol. Rep. 2011. V. 63. № 2. P. 348–361.
178. Vitiello B., Stoff D. M. Subtypes of aggression and their relevance to child psychiatry // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 1997. V. 36. P. 307–315.
179. Yano J., Valentine M.S., Van Houten J.L. Novel insights into the development and function of cilia using the advantages of the *Paramecium* cell and its many cilia // Cells. 2015. V. 4. P. 297–314.
180. Zagotta W.N., Hoshi T., Aldrich R.W. Restoration of inactivation in mutants of Shaker potassium channels by a peptide derived from ShB // Science. 1990. V. 50. № 49807. P. 568–571.

## Genetically Determined Excitability of The Nervous System: Impact on Brain Function and Behavior

N. A. Dyuzhikova, N. G. Lopatina

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

*e-mail: dyuzhikova@infran.ru*

**Abstract** – The study of connections between the action of genes and the implementation of behavior involves analyzing their influence on the structure and functions of the nervous system at different levels of its organization, among which special importance is given to the basic properties of nervous processes, the excitatory process and the excitability of the nervous system. The review is devoted to a historical examination of studies devoted to elucidating the role of hereditarily determined excitability in determining the functional characteristics of the nervous system, its influence on the brain and behavior, and revealing the physiological and genetic mechanisms of their interaction using animal models of different phylogenetic levels.

*Key words:* nervous system, excitability, brain, behavior, physiological and genetic analysis.