

ISSN 0301-1798

Том 54, Номер 4

Октябрь - Ноябрь - Декабрь
2023



УСПЕХИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

www.sciencejournals.ru



СОДЕРЖАНИЕ

Том 54, номер 4, 2023

Нейрореабилитация, основанная на стимуляции спинного мозга и двигательных тренировках <i>Ю. К. Столбков, Ю. П. Герасименко</i>	3
Нарушения когнитивных функций при длительной социальной изоляции: результаты исследований на людях и экспериментов на животных <i>Н. А. Крупина, С. Д. Ширенова</i>	18
Роль LIM-киназы 1 в процессах памяти <i>Е. А. Никитина, Е. С. Заломаева, А. В. Медведева, А. В. Журавлев, Е. В. Савватеева-Попова</i>	36
Взаимодействие кортикотропин-рилизинг фактора и капсаицин-чувствительных афферентных нейронов в гастропротекции <i>Н. И. Ярушкина, Т. Т. Подвигина, О. Ю. Морозова, Л. П. Филаретова</i>	57
Сладкий вкус: от рецепции к восприятию <i>В. О. Муровец, Е. А. Лукина, В. А. Золотарев</i>	73
Фармакологические эффекты фактора роста фибробластов 21 (FGF21) на углеводно-жировой обмен: зависимость от пола <i>Н. М. Бажан, Е. Н. Макарова</i>	93

Contents

Vol. 54, No. 4, 2023

Neurorehabilitation Based on Spinal Cord Stimulation and Motor Training <i>Y. K. Stolbkov, Yu. P. Gerasimenko</i>	3
Cognitive Impairment under Prolonged Social Isolation: Insights from Human Studies and Animal Experiments <i>N. A. Krupina, S. D. Shirenova</i>	18
Role of LIM-Kinase 1 in Memory Processes <i>E. A. Nikitina, E. S. Zalomaeva, A. V. Medvedeva, A. V. Zhuravlev, E. V. Savvateeva-Popova</i>	36
Interaction of Corticotropin-Releasing Factor and Capsaicin-Sensitive Afferent Neurons in Gastroprotection <i>N. I. Yarushkina, T. T. Podvigina, O. Yu. Morozova, L. P. Filaretova</i>	57
Sweet Taste: From Perception to Evaluation <i>V. O. Murovets, E. A. Lukina, V. A. Zolotarev</i>	73
Pharmacological Effects of Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) on CarbohydrateLipid Metabolism: Sex Dependence <i>N. M. Bazhan, E. N. Makarova</i>	93

УДК 612.821

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ, ОСНОВАННАЯ НА СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА И ДВИГАТЕЛЬНЫХ ТРЕНИРОВКАХ

© 2023 г. Ю. К. Столбков^а, *, Ю. П. Герасименко^а, **

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

*e-mail: stolbkovyk@infran.ru

**e-mail: gerasimenko@infran.ru

Поступила в редакцию 16.04.2023 г.

После доработки 25.04.2023 г.

Принята к публикации 15.05.2023 г.

В обзоре представлены данные последних лет о восстановлении двигательных функций после спинальных травм: о спонтанной нейропластичности; о пластичности, зависящей от физической активности; о результатах использования эпидуральной и чрескожной электростимуляции спинного мозга для восстановления контроля движений; о нейрофизиологических изменениях и механизмах, инициируемых спинальной электростимуляцией, которые, возможно, способствуют функциональному восстановлению после травм спинного мозга.

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

DOI: 10.31857/S0301179823040070, **EDN:** TOQRWK

Травма спинного мозга (ТСМ) — это событие, в результате которого большинство людей остаются инвалидами на протяжении всей жизни из-за ограниченной способности центральной нервной системы (ЦНС) к восстановлению и ограниченных терапевтических возможностей на сегодняшний день [66]. Клиническая картина травматического поражения спинного мозга характеризуется дефицитом двигательной активности, нарушениями сенсорных и вегетативных функций, нейропатическими болями [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно во всем мире регистрируют от 200 до 500 тыс. новых случаев ТСМ [105]. К сожалению, современные методы терапии спинальных травм не позволяют в достаточной степени восстановить утраченные функции ЦНС [7, 66, 87]. Поэтому поиск методов терапии, позволяющих эффективно снижать последствия ТСМ, является одним из приоритетных направлений неврологии [4].

Пластические изменения нейронных сетей считаются ключом к посттравматическому функциональному восстановлению [53]. Пластичность лежит в основе таких процессов, как обучение и память, адаптация к морфологическим изменениям в процессе развития и старения, а также в процессе функционального восстановле-

ния после травмы [81]. В литературе есть множество определений феномена нейропластичности. Общим для всех является то, что нейропластичность определяют как способность нервной ткани изменять свою структуру и функции в ответ на воздействие экзогенных и эндогенных факторов [5].

Поврежденная ЦНС сохраняет способность к нейропластичности [21], а различные виды физической (двигательной) активности — наиболее признанный метод терапии большинства последствий ТСМ [20, 34]. Физическая активность вызывает анатомические и функциональные изменения в ЦНС, влияет на дендритный спруаунг, синаптические связи, выработку и регуляцию нейротрансмиттеров, на ионный гомеостаз [20]. Известны и другие методы инициации пластических изменений после ТСМ, однако и их применение, все-таки, более эффективно в сочетании с терапией, основанной на двигательной активности [23].

Чтобы преодолеть посттравматические нарушения движений, реабилитационная терапия направлена на улучшение моторного контроля и максимальное функциональное восстановление за счет активации сохраненных после ТСМ нервных путей [32]. Что касается ходьбы, она (терапия) фокусируется на локомоторной тренировке [49, 103, 105]. При такой тренировке люди с неполной моторной и сенсорной ТСМ восстанавливали моторную функцию в парализованных конечностях [91]. Но, хотя в этих случаях и наблюдались улучшения ходьбы, в целом, они были

Сокращения: ТСМ — травма спинного мозга; ЦНС — центральная нервная система; ЭССМ — электрическая стимуляция спинного мозга; BDNF — нейротрофический фактор головного мозга; TrkB — тирозинкиназный рецептор B; CREB — клеточный фактор транскрипции.

скромными, а у лиц с хронической полной моторной и тяжелой неполной ТСМ только одних тренировок было недостаточно для улучшения произвольного моторного контроля и ходьбы; в то же время у этих же людей, при добавлении к локомоторной тренировке эпидуральной спинальной электростимуляции, происходило улучшение произвольной активации мышц и ходьбы [11, 102]. Следует отметить, что ТСМ клинически классифицируется как “полная”, когда происходит полная потеря чувствительности и произвольного моторного контроля ниже уровня травмы; ТСМ считается клинически “неполной”, когда присутствует некоторая степень ощущения и/или сохраненного, но ограниченного произвольного движения [31].

Нейромодуляция с помощью электрической стимуляции спинного мозга (ЭССМ) [30] является одним из подходов для содействия нейропластичности [58] в поврежденной ЦНС, пластичности – ведущей к функциональному восстановлению [87]. Она может усилить воздействие таких методов терапии, как локомоторные тренировки. Поскольку как двигательные тренировки, так и ЭССМ обладают потенциалом для улучшения ходьбы, представляется разумным, что одновременное их применение может быть связано с более значимыми результатами [82].

Общепризнанного механизма, с помощью которого ЭССМ способствует восстановлению движений у людей с ТСМ, в настоящее время еще нет [32]. Восстановление движений базируется на пластичности многих сетей, происходящей в течение длительного периода, вследствие чего трудно точно определить фактор(ы), которые инициируют процесс восстановления и/или поддерживают восстановленное состояние [98], поэтому в обзоре представлен целый ряд нейрофизиологических изменений и механизмов, инициируемых ЭССМ, которые могут лежать в основе функционального восстановления после спинальных травм. Кроме того, в обзоре в краткой форме представлены данные последних лет о результатах преодоления двигательных дисфункций за счет внутренних возможностей ЦНС, применения физических упражнений/тренировок, спинальной электростимуляции и их комбинаций.

СПОНТАННАЯ НЕЙРОПЛАСТИЧНОСТЬ

Нейронная реорганизация ЦНС после ТСМ некоторое время происходит спонтанно, приводит лишь к незначительному восстановлению, включает компенсаторный спраунтинг в соседние участки спинного мозга и ограниченную регенерацию аксонов [22]. Спонтанное нейровосстановление характерно для острой и подострой фаз (12–18 мес. после травмы) посттравматического периода и заканчивается (достигает плато) к началу хронической фазы [22]. В частности, спонтанное восстановление двигательной функции

обычно достигает плато в течение 1.5 лет после ТСМ [87].

Как показали исследования на животных, формирование обходных путей, повторно соединяющих кортикальные, стволовые и интраспинальные проекционные нейроны с денервированными сетями ниже травмы, способствует спонтанному восстановлению [14].

Спинальная травма влияет не только на спинной мозг, она немедленно инициирует изменение состояния головного мозга и запускает кортикальную реорганизацию [21]. Однако, несмотря на спонтанную реорганизацию сетей головного и спинного мозга, восстановление ЦНС остается ограниченным и достигает плато к хронической фазе посттравматического периода [22].

Нейропластичность может привести и к неблагоприятным результатам. Например, дезадаптивная пластичность после ТСМ вела к формированию аномальных симпатических рефлексов и усугублению дисавтономии [77]. Причем активность торакальных спинальных интернейронов типа $V\text{GluT}2^+$ влияла на структурную и функциональную пластичность в поврежденном спинном мозге, а ингибирование этих нейронов подавляло дезадаптивную пластичность после ТСМ [77].

Двигательная реабилитация играет важную роль в обеспечении того, чтобы потенциал пластичности был направлен на восстановление утраченных функций [76]. Причем специфичная для задачи проприоцептивная и другая сенсорная информация во время двигательной активности могут влиять на характер реорганизации нервных сетей [98].

ПЛАСТИЧНОСТЬ, ЗАВИСЯЩАЯ ОТ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Различные типы двигательной активности (например, ходьба по лестнице, использование велотренажера, локомоторная тренировка на беговой дорожке), ослабляют воспалительные процессы, повышают уровни нейротрофинов, могут улучшить сохранившиеся после ТСМ функции и направлять спинальную реорганизацию [23]. Терапия, основанная на двигательной активности – это нейротерапевтическое вмешательство, обеспечивающее активацию нервно-мышечной системы ниже и выше уровня поражения, вмешательство, которое способствует пластичности нервной системы [17]. У лиц с ТСМ она может способствовать функциональному восстановлению [9] за счет пластичности, зависящей от физической активности [23]. Помимо двигательных функций, она может способствовать поддержанию общего состояния здоровья и улучшению вегетативных ответов [11, 33, 56].

Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF – brain-derived neurotrophic factor), играет критическую роль в адаптивной пластичности ЦНС и способствует восстановлению функций

после ТСМ [23]. Даже короткие периоды выполнения упражнений повышали уровень содержания BDNF в сыворотке крови как у здоровых людей, так и у людей с ТСМ [44, 62].

Ряд исследований подтвердили критичность роли BDNF и его тирозинкиназного рецептора B (TrkB) в процессах восстановления. Когда BDNF блокировали у животных, вызываемые физической активностью снижения локомоторных нарушений [64] и спастичности [19] устранялись. Блокирование TrkB после ТСМ предотвращало функциональное восстановление, зависящее от физической активности [63, 104]. Вместе эти исследования однозначно идентифицируют BDNF/TrkB как важнейшие элементы трансформации двигательной активности в функциональное восстановление.

Современная концепция реабилитации предполагает, что повторение движений приводит к укреплению сохраненных после травмы проекций, а также к стабилизации и укреплению вновь образованных (в результате аксонального спраунтинга) нервных связей [52]. Сохраненные и вновь образованные волокна и связи интегрируются в функциональные сети с помощью интенсивной реабилитационной тренировки, восстанавливая определенную степень как структурной связности, так и двигательной функции [53].

У мышей со спинальной контузией на торакальном уровне двигательные тренировки повышали мотонейрональную активность и приводили к восстановлению локомоции [89]. Двигательные тренировки крыс с ТСМ на шейном уровне способствовали прорастанию аксонов и синаптической пластичности, а также, улучшали двигательные функции передних конечностей [37].

Физические упражнения увеличивали синтез клеточного фактора транскрипции – CREB – и его фосфорилированной формы (pCREB) в спинном мозге каудальнее травмы, что было связано с улучшением функционального восстановления [63]. Кроме того, физические упражнения обращали вспять вызванное ТСМ подавление перинейрональных сетей вокруг поясничных мотонейронов ниже уровня поражения [89], а восстановление состояния перинейрональных сетей коррелировало со снижением гиперрефлексии и лучшим восстановлением локомоторной активности [89].

Синаптические влияния и связи спинальных интернейронов также претерпевали пластические изменения в результате двигательных тренировок [106, 108]. Причем как активация возбуждающих, так и модуляция тормозных интернейронов могут иметь критическое значение для функционального восстановления [106]. Пластичность, зависящая от двигательной активности, имела место и в спинальных рефлекторных путях [23], а также в путях проприоцептивной обратной связи [98]. В частности, Beverungen и соавт. [19] обнаружили, что зависимое от двигательной

активности повышение содержания котранспортера ионов калия и хлора (KCC2) у крыс с трансекцией спинного мозга обеспечивало восстановление свойств Н-рефлекса и оно критически зависело от активности BDNF.

Формирование обходных путей с помощью проприоспинальных нейронов, которые перенаправляют супраспинальные сигналы к пулам интернейронов и/или мотонейронов, расположенных ниже уровня поражения, способствует спонтанному восстановлению после ТСМ, а усиление этих механизмов двигательной тренировкой может привести к улучшению функционального восстановления [105].

Аксональный спраунтинг, вызванный спинальной травмой, усиливался за счет физической активности у мышей [67], а у генетически модифицированных мышей с отсутствием кортикопинального тракта, двигательная тренировка индуцировала коллатеральный спраунтинг нисходящих моноаминергических и руброспинальных аксонов и способствовала образованию их связей с мотонейронами [107].

Размер, плотность и общее количество различных синапсов на поясничных мотонейронах у тренированных животных с ТСМ существенно отличались от таковых у интактных животных [60], несмотря на значимое восстановление локомоторной способности, что свидетельствует о том, что восстановление после повреждения ЦНС не обязательно является восстановлением дотравматических характеристик, а является функциональной адаптацией к “новой норме” [20].

Спинальный мозг после ТСМ подвергается зависимым от физической активности пластическим изменениям, но в результате физических упражнений/тренировок люди с ТСМ, как и в случае со спонтанным восстановлением, могут достичь фазы плато функционального восстановления [56, 99], т.е. верхнего предела, за которым терапевтический эффект не повышался. Однако это плато может быть преодолено при сочетании физических упражнений/тренировок с ЭССМ.

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ СПИННОГО МОЗГА

Нейромодуляторные стратегии, такие как ЭССМ, активируют спинальные сети, способствуя пластичности, зависящей от физической активности [23, 48]. Это способствует улучшению процессов восстановления двигательных функций после ТСМ [94]. В настоящее время известны две стратегии спинальной нейромодуляции: одна использует тоническую ЭССМ, оптимизирующую возбудимость спинальных сетей, а другая предназначена для ритмической стимуляции афферентных волокон в задних корешках, проецирующихся на определенные пулы двигательных нейронов, чтобы контролировать фазы переноса и опоры при шагании [47, 102].

ЭССМ может быть либо инвазивной (например, эпидуральной), при которой ЭССМ осуществляется с помощью хирургически имплантированных электродов на твердую мозговую оболочку спинного мозга (*dura mater*), либо неинвазивной (например, чрескожной), при которой электроды размещают на поверхности кожи над позвонками [38, 94]. Согласно литературным данным, чрескожная стимуляция воздействует на те же спинальные сети, что и эпидуральная ЭССМ [32, 50, 54].

Авторы недавно выполненных работ, в которых ЭССМ сочеталась с тренировками, основанными на физической активности, сообщали об улучшениях двигательной функции, которые ранее считались невозможными в хронической стадии повреждения спинного мозга [91]. Так, у хронически парализованных лиц с диагнозом полной ТСМ, вопреки медицинскому прогнозу, восстановилась способность к выполнению движений [11, 84]. Сообщалось также о восстановлении способности к самостоятельному стоянию, способности генерировать произвольные движения туловища и ног у людей с полным моторным поражением спинного мозга после курса реабилитации, включающего двигательные тренировки в сочетании с ЭССМ [11, 43, 72].

ЭССМ продемонстрировала не только эффективность в улучшении локомоции и произвольного контроля мышц даже у людей с травмами, классифицированными как клинически полные [11, 42, 102], она показала положительные результаты при восстановлении вегетативных функций после ТСМ [26, 29, 80, 86].

Результаты совместного применения эпидуральной стимуляции и двигательных тренировок

Во время первоначального клинического применения, способность эпидуральной ЭССМ улучшать двигательную функцию после паралича не сразу была оценена, что может быть связано с тем, что: позиционирование эпидуральных электродов в ранних работах было адекватным для обезболивания, но не для двигательных ответов; в клинике низкоинтенсивная ЭССМ проводилась без тренировочного компонента [91].

Предположение о том, что эпидуральная спинальная стимуляция в сочетании с физической тренировкой может улучшить функциональные результаты у лиц с ТСМ, было впервые проверено у человека с неполным моторным и сенсорным поражением спинного мозга, у которого показатели движений улучшились в результате тренировок на беговой дорожке и при ходьбе по ровной поверхности, сочетающихся с эпидуральной стимуляцией, в большей степени, чем улучшения, которые были достигнуты при одной только физической тренировке [51].

Позднее было показано, что у 3-х человек с полным моторным поражением спинного мозга

произвольное движение возникало на фоне эпидуральной стимуляции сразу после ее первого применения [12]. После интенсивных тренировок на беговой дорожке и эпидуральной стимуляции два пациента с полным моторным поражением спинного мозга смогли самостоятельно ходить по ровной поверхности с минимальной помощью в поддержке равновесия [11]. После аналогичных воздействий, пациент с полной параплегией получил возможность самостоятельно шагать по беговой дорожке, а также ходить по ровной поверхности при использовании ходунков с передними колесами и с помощью тренера для поддержания равновесия [42]. Эти результаты были подкреплены данными, согласно которым у трех пациентов с двигательной неполной [102] и трех пациентов с сенсорно-моторной полной ТСМ [85] наблюдали восстановление двигательной функции во время пространственно-временной эпидуральной стимуляции, начиная с первого сеанса стимуляции. Причем после нескольких месяцев локомоторных тренировок, сочетавшихся с ЭССМ, двое из трех (с двигательной неполной ТСМ) показали произвольный контроль регуляции парализованных мышц ног и некоторую функциональную подвижность даже без эпидуральной стимуляции [102].

Seáñez и Capogrosso [91] отмечают, что с точки зрения клинических и научных данных, результаты работ последних лет, хотя и различавшихся по использованным методикам, удивительно согласуются: во-первых, их авторы сообщают о возможности инициировать движения с помощью ЭССМ в ранее парализованных конечностях с 1-го дня после имплантации эпидуральных электродов; во-вторых, пациенты *постепенно* приобретали возможности выполнять задачи возрастающей сложности после начала физических тренировок, сочетающихся с ЭССМ. И, возможно, первостепенной важности была информация о частичном восстановлении двигательной функции даже в отсутствие электрической стимуляции к концу тренировок. Совместно с более ранними работами, эти исследования показали, что ЭССМ в сочетании с физическими тренировками способствует нейровосстановлению и вызывает стойкие изменения, позволяющие улучшить выполнение движений (с ЭССМ и без него) [91].

Во всех этих исследованиях авторы использовали интенсивную физическую реабилитацию в сочетании с эпидуральной стимуляцией. Однако некоторые исследователи применяли ЭССМ и без интенсивных тренировок. В работе Darrow и соавт. [26] две пациентки с полной двигательной и сенсорной ТСМ показали улучшение произвольной мышечной активности под влиянием только эпидуральной стимуляции. В другом клиническом исследовании 4 из семи участников с хронической полной ТСМ, получавших эпидуральную стимуляцию в течение 5–9 месяцев без интенсивных тренировок, показали долговременное (стойкое) восстановление произвольных

движений в отсутствие электрической стимуляции [79]. Кроме того, согласно Lu и соавт. [68], у пациентов с полной двигательной ТСМ сила сжатия кисти руки под влиянием эпидуральной стимуляции повысилась в три раза (по сравнению с исходным уровнем) после 20–22 сеансов эпидуральной стимуляции шейного отдела спинного мозга, несмотря на отсутствие интенсивных физических тренировок. Причем сила сжатия кисти в отсутствие эпидуральной стимуляции также была повышенной (в паузах между тестами со стимуляцией). Эти данные свидетельствуют о том, что интенсивные и многократные тренировки могут и не потребоваться для улучшения двигательного восстановления при терапии с помощью ЭССМ, но для ответа на этот важный вопрос необходимы дальнейшие исследования.

Результаты совместного применения чрескожной стимуляции и двигательных тренировок

Ю.П. Герасименко с коллегами использовали неинвазивную электрическую стимуляцию спинного мозга с помощью электродов, размещенных на коже над позвонником, получившей название чрескожной стимуляции спинного мозга [2, 38]. Впервые было показано, что чрескожная электрическая стимуляция способна активировать нейронные локомоторные сети и инициировать шагательные движения у здоровых испытуемых в условиях внешней вывески ног [39]. Позже эта технология была транслирована в клинические исследования и показала свою эффективность в восстановлении произвольного контроля движений у спинальных пациентов [41]. Было установлено, что использование сочетанной чрескожной стимуляции шейного отдела и эпидуральной стимуляции поясничного отдела спинного мозга давало наилучший эффект в регуляции шагательных движений у парализованных пациентов [13].

Tharu и соавт. [100] сообщили, что совместное применение чрескожной стимуляции и двигательной тренировки у пяти пациентов с полным цервикальным повреждением спинного мозга улучшило произвольный контроль туловища со значимым улучшением поддержания статического и динамического равновесия в положении сидя. Кроме того, у пациентов в результате такого воздействия значимо повысились диапазон движений туловища и электромиографические ответы его мышц. Для уменьшения дискомфорта, который часто сопровождает электрическую стимуляцию, некоторые исследователи использовали ЭССМ с несущей частотой величиной до 10 кГц [10, 56]. Отмечено, что даже использование модулированной частоты 5 кГц позволяло переносить почти в два раза больший ток неврологически здоровым людям [70].

Пояснично-крестцовая чрескожная стимуляция в сочетании с физиотерапией улучшала ходьбу у людей с двигательной неполной травмой

спинного мозга, при использовании как несущей частоты 10 кГц [10], так и без нее (стимуляция бифазными импульсами с частотой 50 Гц) [71]. Сочетание чрескожной стимуляции с применением экзоскелета и использованием несущей частоты 10 кГц повышало число произвольных движений, требующих меньше роботизированной помощи, у пациента с полной двигательной ТСМ [36]. Тоническая чрескожная стимуляция с несущей частотой 10 кГц давала людям с хроническим моторным и сенсорным полным параличом возможность стоять и поддерживать равновесие [90]. Кроме того, улучшение ходьбы после цервикальной и пояснично-крестцовой чрескожной ЭССМ (с несущей частотой 10 кГц), сочетавшихся с локомоторной тренировкой, было показано у двух пациентов с хронической шейной двигательной неполной ТСМ [88].

Чрескожная стимуляция шейного отдела спинного мозга улучшала двигательные функции верхних конечностей. Такая стимуляция, без использования интенсивной тренировки, улучшала силу сжатия кисти руки у 6 пациентов с шейной моторной полной, но сенсорной неполной ТСМ [35]. Цервикальная чрескожная стимуляция с несущей частотой 10 кГц в сочетании с интенсивными упражнениями для кистей и рук способствовала как немедленному, так и долговременному улучшению функции верхних конечностей у людей с хроническими шейными полными и неполными двигательными ТСМ [56, 57].

Хотя чрескожная ЭССМ обладает более низкой селективностью в отношении активации моторных пулов по сравнению с эпидуральной [27], реабилитация с помощью чрескожной ЭССМ в сочетании с тренировками, основанными на физической активности, продемонстрировала ее эффективность в обеспечении произвольных движений ног, позы, самостоятельного стояния и улучшения функций верхних и нижних конечностей у людей с хронической ТСМ [94, 95]. Причем функциональные улучшения и снижение зависимости от внешней помощи были количественно аналогичны наблюдаемым при эпидуральной стимуляции [91]. Кроме того, хотя чрескожная ЭССМ приводила к таким же улучшениям, что и эпидуральная стимуляция, но при ее применении не было необходимости в имплантации электродов [57].

Спинальная электростимуляция повышает эффективность применения двигательных тренировок

Эффективность совместного применения физических упражнений/тренировок и ЭССМ (далее, в этом разделе – парных вмешательств) для улучшения двигательных функций у людей с ТСМ была оценена в обзоре Shackleton и соавт. [92]. Из работ, которые были опубликованы до июня 2022 года, в обзор попало лишь 15 исследо-

ваний, так как только в них ответы либо на физические тренировки/упражнения, либо на ЭССМ могли быть сопоставлены с ответами на комбинированное вмешательство. Из этих работ, в которых участвовало всего 79 человек с ТСМ (из них 60 в 14 работах), 73% были проведены в течение последних пяти лет.

По сравнению с только физическими тренировками, тренировки в сочетании с ЭССМ улучшали скорость ходьбы [8, 32, 87], способность стоять без посторонней помощи [11, 51] и способность ходить без посторонней помощи [11, 93]. Исследования показали повышение двигательной активности верхних конечностей после парных вмешательств по сравнению с одной двигательной тренировкой [56, 57, 68]. Inapici и соавт. [56, 57] сообщили об улучшениях чувствительности и силы сжатия кисти руки, а также силы прижатия большого пальца к латеральной поверхности указательного пальца у всех обследованных после добавления ЭССМ к упражнениям на базе физической активности. Inapici и соавт. [56] сообщили, что двое участников исследования после курса терапии даже вернулись к прежним увлечениям, включая игру на гитаре и рисование.

Авторы обзора [92] пришли к выводу, что, несмотря на пользу методов, базирующихся на физических воздействиях и ЭССМ, как двух различных вмешательств для восстановления функций, комбинированные стратегии демонстрируют более высокие результаты. Вместе с тем они подчеркивают, что только два исследования были рандомизированными контролируемыми, в то время как остальные 13 были описаниями отдельных случаев. Кроме того, авторы отмечают также значительную вариабельность дизайнов исследований и параметров ЭССМ.

Неоднородность вмешательств вместе с неодинаковым демографическим составом участников, небольшими размерами выборки, небольшим количеством контролируемых исследований и низким методологическим качеством (в основном — описания отдельных случаев) рассматриваемых работ создают проблемы при интерпретации эффективности парных вмешательств для функционального восстановления [92].

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И МЕХАНИЗМЫ, ИНИЦИИРУЕМЫЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СПИНАЛЬНОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ

Зависимые от двигательных тренировок и применения ЭССМ пластические изменения в конечном итоге трансформируются в функциональное восстановление, однако специфические, ответственные за такую трансформацию механизмы, стоящие в значительной степени неизвестными. Эти механизмы и факторы, способствующие восстановлению после поражений

спинного мозга, интенсивно изучались, прежде всего, на животных.

В экспериментальных исследованиях впервые было показано, что крысы с анатомически полной перерезкой спинного мозга были способны осуществлять локомоцию, инициируемую эпидуральной стимуляцией, которая по своим кинематическим и кинетическим характеристикам не отличалась от локомоции интактных животных [24].

Исследования с использованием фармакологического воздействия в сочетании с эпидуральной стимуляцией у спинализированных животных показало значение моноаминергических агонистов в регуляции спинальной локомоции. На основании проведенных экспериментов были предложены коктейли из серотонинергических агонистов и норадренергических антагонистов, эффективно контролирующую локомоторную функцию у животных с повреждением спинного мозга [75]. Использование такого коктейля в сочетании с эпидуральной стимуляцией вызывало локомоцию у спинализированных крыс, не отличавшуюся от локомоции интактных животных.

На моделях контузии спинного мозга у грызунов Asboth и соавт. [14] выясняли механизмы, обеспечивающие посттравматическое восстановление, а также способность нейромодуляционной терапии и физических тренировок улучшать двигательный контроль. В их экспериментах применение ЭССМ, агонистов серотонинергических и дофаминергических рецепторов, а также локомоторных тренировок, позволили крысам восстановить супраспинальный контроль локомоции, который сохранялся без нейромодуляции даже во время выполнения ранее нетренированных естественных для крысы задач. Используя оптогенетику, инактивацию нейронных сетей и микроскопию головного и спинного мозга, эти авторы показали, что реорганизация кортико-ретикуло-спинальных связей опосредовала восстановление движений у этих животных.

Asboth и соавт. [14] реактивировали поясничные сети фармакологически, а также эпидуральной электростимуляцией пояснично-крестцовых сегментов спинного мозга. Совместное применение этих воздействий сразу же восстанавливало автоматизированную (непроизвольную) локомоцию на бегущей дорожке. Крыс тренировали ходить на задних лапах на бегущей дорожке в течение 9 недель. Во время ходьбы проводили непрерывную тоническую эпидуральную стимуляцию. После тренировок все крысы могли выполнять локомоцию (при поддержке веса) во время электрохимической нейромодуляции. На фоне только одной электрической стимуляции (без химической модуляции) 88% крыс все еще могли ходить. Без какой-либо нейромодуляции 62.5% крыс все же продвигались вперед. Напротив, у нетренированных крыс двигательные улучшения были ми-

нимальными и даже с электрохимической нейромодуляцией они не могли совершать локомоцию.

Согласно Asboth и соавт. [14], моторная кора восстанавливала адаптивный контроль над парализованными конечностями во время электрохимической нейромодуляции поясничных сетей. Глутаматергические ретикулоспинальные нейроны, у которых сохранились связи с областями, лежащими ниже области повреждения, передавали корковые команды к ним. Интенсивная локомоторная тренировка на фоне нейромодуляционной терапии обеспечивала реорганизацию нейрональных связей, в результате которой корковая информация перенаправлялась через ретикулоспинальные связи. И эта реорганизация, по мнению авторов исследования, опосредовала восстановление естественной ходьбы.

Таким образом, данные, полученные на животных с ТСМ предполагают, что кортико-ретикуло-спинальные связи могут обеспечивать произвольный контроль ранее парализованных конечностей, возобновляемый с помощью ЭССМ, а зависящая от двигательной активности реорганизация этих связей, которой способствует ЭССМ, может быть основным вкладом в восстановление двигательной функции, наблюдаемой у спинальных пациентов [11, 42, 102].

В *клинических исследованиях* показано, что реорганизация нейрональных связей, обеспечивающая произвольный контроль после ТСМ, может быть реализована при интенсивных двигательных тренировках и эпидуральной стимуляции спинного мозга. Впервые было показано, что парализованные пациенты с полным моторным поражением спинного мозга способны восстанавливать произвольный контроль движения после такого реабилитационного лечения [12, 48].

Rejs и соавт. [84] с помощью магнитно-резонансной томографии оценивали состояние спинного мозга и произвольный двигательный контроль у 13 индивидумов с хронической полной двигательной ТСМ. Ни один из участников исследования не мог модулировать активность мышц нижних конечностей, пытаясь согнуть ноги или выполнить тыльное сгибание голеностопного сустава в отсутствие эпидуральной стимуляции. И наоборот, все они были способны генерировать движения и/или активацию главных мышц, участвующих в запланированном движении, при наличии эпидуральной стимуляции. Авторы исследования обнаружили, что количество сохраненной ткани существенно различалось у разных людей, а ее количество и расположение в области поражения не были связаны со способностью генерировать произвольные движения нижних конечностей. Авторы исследования говорят об аксональном спраутинге из индивидуально специфичной сохраненной ткани, как о возможной причине восстановления произвольного контроля движений нижних конечностей при применении эпидуральной стимуляции. Так как магнит-

но-резонансная томография и произвольные двигательные функции оценивали до какой-либо физической тренировки с эпидуральной стимуляцией, авторы считают, что эти потенциальные нейронные адаптации могут быть результатом спонтанной анатомической пластичности после ТСМ. Кроме того, эти результаты могут свидетельствовать о том, что супраспинальные сигналы через сохраненные области спинного мозга, которые неодинаковы у разных людей и, следовательно, через неодинаковые супраспинально-спинальные связи, могут приводить к генерации произвольных движений нижних конечностей на фоне эпидуральной стимуляции даже в отсутствие предварительной интенсивной двигательной тренировки.

О возможности восстановления произвольных движений без интенсивных двигательных тренировок свидетельствуют также данные Режа Рино и соавт. [79], которые наблюдали их у 7 пациентов с хронической полной двигательной ТСМ при длительной эпидуральной стимуляции (среднее ежедневное использование стимуляции составляло 13.7 ± 5.8 ч, а общее время ее применения — 255.3 ± 115.3 дня). В ходе исследования, с интервалом 30–45 дней, было проведено 13 последовательных оценок состояния двигательной функции. Каждую оценку проводили в двух ситуациях — на фоне ЭССМ и без нее. Во время прохождения курса хронической эпидуральной стимуляции спинного мозга у четырех пациентов наблюдали возникновение устойчивого произвольного движения даже в отсутствие стимуляции. Эти движения, выполняемые в отсутствие стимуляции, продемонстрировали прогрессивное, статистически значимое улучшение за период исследования. В результате этого у них имело место статистически значимое улучшение способности вращать педали на велотренажере без помощи двигателя тренажера. Эти данные предполагают, что долговременные ЭССМ могут вызывать пластические изменения в хронической фазе серьезно поврежденного спинного мозга и без значительной интенсивной двигательной реабилитации.

ЭССМ не только способствует реорганизации нейрональных путей, возникающей за счет двигательных тренировок. Например, недавно было показано, что ЭССМ уменьшала апоптоз в белом веществе спинного мозга, усиливала сохранение миелина и дифференцировку олигодендроцитов — процессов, способствующих моторному восстановлению после экспериментально вызванной ТСМ у крыс [65]. Олигодендроциты покрывают аксоны миелиновой оболочкой, обеспечивают их трофическую поддержку и защищают аксоны и нейроны. Потеря олигодендроцитов и демиелинизация аксонов являются патологическими явлениями, препятствующими функциональному восстановлению после ТСМ, а увеличение числа зрелых олигодендроцитов может значительно улучшить восстановление двигательных функций [55].

О влиянии ЭССМ на анатомическую пластичность свидетельствуют и данные Urban и соавт. [101], которые продемонстрировали ранее неизвестный феномен реорганизации нейрональных связей в ЦНС под влиянием многочасовой эпидуральной ЭССМ у крыс с параличом задних конечностей, возникшим вследствие ТСМ на торакальном уровне. До получения травмы у крыс был выработан условный рефлекс — резкое движение правой задней конечностью в ответ на звуковой сигнал определенной частоты. Чтобы стимулировать нейронную реорганизацию после травмы, крыс 3 раза в неделю подвергали длительным воздействиям подпороговой электростимуляции, а также проводили тренировку ходьбы на задних конечностях по бегущей дорожке. Во время подпороговой ЭССМ животные свободно передвигались по своей клетке, а длительность сеанса, как правило, составляла 3 ч. Длительность одной шагательной тренировки составляла 15 мин. Тренировки на бегущей дорожке прекращали через 1 мес. после нанесения травмы, а многочасовую стимуляцию — через 2 мес. Способность самостоятельно стоять и ходить восстанавливалась через 1 мес. после ТСМ, о чем свидетельствовали пробы с применением ЭССМ, но у животных в этот период времени отсутствовал условный рефлекс; ЭССМ стала давать возможность выполнять условный двигательный рефлекс только через 2 мес. после травмы. Согласно авторам исследования, их результаты показывают, что долговременная электрическая нейромодуляция пояснично-крестцового утолщения может способствовать формированию новых функциональных связей между высокоспецифичными супраспинальными и спинальными сетями для восстановления двигательного поведения, выученного до спинального повреждения. Эта новая связь была сформирована через 2 мес. после травмы, но оставалась бездействующей в отсутствие дополнительной ЭССМ.

Подключение остаточного (сохранившегося после травмирования) супраспинального контроля имеет решающее значение для восстановления произвольного контроля движений. Диагноз полного двигательного и сенсорного поражения ниже области травмы обычно подразумевает серьезные ограничения функционального восстановления [87]. Однако, несмотря на такой клинический диагноз, в большинстве случаев у людей сохраняется возможность некоторого остаточного, но пониженного, нисходящего супраспинального контроля. Дело заключается в том, что большинство ТСМ, в том числе и те, которые классифицированы как *клинически полные*, являются *анатомически неполными* [31] и, следовательно, не полностью отделяют спинной мозг, расположенный ниже травмы, от головного. Однако волокна, сохранившиеся после ТСМ, по какой-то причине не обеспечивают связь головного мозга с этим участком спинного мозга, т.е. они являются нефункциональными. Этот профиль называют “dis-

complete”, при нем сенсомоторная функция “функционально молчала”, но оставалась анатомически сохраненной [31]. Клинический диагноз о полном поражении спинного мозга ниже уровня травмы вовсе не означает, что сохраненные, но бездействующие после ТСМ, связи между головным и спинным мозгом не могут быть возвращены в функциональное состояние. Об этом, в частности свидетельствуют данные Angeli и соавт. [12], согласно которым произвольные движения восстанавливались на фоне эпидуральной стимуляции сразу после ее первого применения у пациентов, у которых было диагностировано полное моторное и полное сенсорное поражение спинного мозга.

Локомоторные сети, лежащие ниже уровня травмы, остаются интактными и способны обрабатывать сенсорную информацию [28]. Кроме того, после травмы могут остаться неповрежденными и некоторые проприоспинальные сети, соединяющие различные спинальные сегменты. Сохраненные после ТСМ нисходящие нервные волокна, проприоспинальные волокна, локальные сети интернейронов и мотонейронов — основа для независимого от использования восстановления моторных функций после неполного повреждения спинного мозга [25]. Хотя сами по себе они недостаточны для функционально-релевантного восстановления, они могут быть возвращены в функциональное состояние посредством повторных выполнений конкретных двигательных задач [42, 105] или электрической стимуляции спинного мозга [47].

Однако следует иметь в виду, что эффективность влияния ЭССМ зависит и от волевых усилий человека выполнять движения: в покое эффективность ЭССМ может быть низкой без сопутствующего волевого усилия, но повышаться при его наличии, что важно для развития пластичности спинальных нейронных сетей, зависящей от физической активности [97, 102].

Нисходящие пути имеют решающее значение для произвольного контроля областей, лежащих ниже места повреждения, особенно если их можно “включить” с помощью ЭССМ [87]. Даже если кортико-спинальные тракты полностью повреждены, сохраненные ретикулоспинальные и проприоспинальные тракты могут способствовать восстановлению произвольного контроля [14].

Возможным механизмом влияния ЭССМ на состояние ЦНС может быть и повышение чувствительности мотонейронов к супраспинальным сигналам, так как шейно-поясничная чрескожная ЭССМ повышала амплитуды моторных вызванных потенциалов в лучевом сгибателе запястья, инициируемых транскраниальной магнитной стимуляцией у интактных людей [78]. Кроме того, как эпидуральная, так и чрескожная ЭССМ увеличивали мышечные ответы передней конечности, индуцированные внутрикорткальной микроstimуляцией у обезьян [46].

По-видимому, ЭССМ можно рассматривать как метод, который усиливает остаточные (сохранившиеся после травмы) нисходящие сигналы о произвольном движении, одновременно обеспечивая возбуждающие влияния на мотонейроны, и тем самым улучшая двигательную функцию и силу мышц [46, 73]. Эта уникальная комбинация позволяет сопоставлять сигналы о произвольном движении с выполняемыми движениями, что может привести к пластичности, зависящей от активности, которая наблюдалась у животных и у людей с ТСМ [74, 105].

Возможным механизмом функционального восстановления вследствие ЭССМ являются и изменения возбудимости корковых и подкорковых областей головного мозга под влиянием сигналов, инициированных этой стимуляцией. Например, один сеанс цервикальной ЭССМ у лиц с неполной хронической ТСМ на шейном уровне влиял на возбудимость корковых и спинальных сетей, оказывая возбуждающее влияние на спинальном уровне и тормозное — на корковом. Причем эти параллельные физиологические эффекты влияли на величину улучшения произвольной двигательной активности [18]. Недавние исследования показали, что ЭССМ может вызывать нейропластичность головного мозга как у людей с ТСМ [18], так и у неврологически интактных участников [69].

Исследования, последовавшие за первыми сообщениями о двигательных улучшениях под влиянием спинальной электростимуляции, были направлены на выяснение механизмов действия ЭССМ и в частности на идентификацию конкретных нервных элементов, на которые ЭССМ влияет в первую очередь, и то, как они приводят к рекрутированию мотонейронов [91]. Два десятилетия доклинических и клинических исследований продемонстрировали, что спинальная электростимуляция пояснично-крестцового отдела спинного мозга может реактивировать спинальные сенсомоторные сети после повреждения спинного мозга [47]. Теоретические и экспериментальные работы свидетельствуют о том, что ЭССМ, приложенная к пояснично-крестцовому отделу спинного мозга, прежде всего активизирует крупные миелинизированные афферентные волокна большего диаметра с самым низким порогом активации (афференты группы Ia), идущие в задних корешках и дорсальных столбах спинного мозга — волокна, которые образуют синаптические связи со спинальными интернейронами и мотонейронами пояснично-крестцового отдела, а также обеспечивают синаптические связи со мотонейронами спинальных сегментов [45].

На сегодняшний день в литературе преобладает точка зрения, согласно которой ЭССМ способствует восстановлению двигательной функции после ТСМ за счет рекрутирования крупных миелинизированных волокон *дорсальных корешков*, связанных с соматосенсорной и особенно с про-

приоцептивной информацией [83]. Однако следует упомянуть и недавно высказанное мнение [59] о том, что тезис, согласно которому большинство эффектов чрескожной и эпидуральной стимуляции спинного мозга, приписывают стимуляции дорсальных корешков, следовало бы заменить на тезис, согласно которому эффекты ЭССМ, обусловлены стимуляцией афферентных волокон в дорсальных столбах или афферентных волокон без уточнения места их стимуляции (исключением могут быть эффекты стимуляции копчиковых сегментов спинного мозга или конского хвоста), так как участки с самым низким порогом активации этих волокон должны находиться в областях, где они разветвляются, а их разветвление происходит в пределах долей миллиметра ниже поверхности дорсального столба, где большинство афферентных волокон разветвляются после их входа в спинной мозг.

Согласно одной из гипотез, ЭССМ через первичные афферентные волокна индуцирует моно- и полисинаптические спинальные рефлексы. Предполагается, что последовательность активации афферентов при градуальном увеличении интенсивности стимуляции спинного мозга является следующей: Ia афференты, афференты группы Ib, афференты группы II, флексорные афференты группы III и IV (FRA), спинальные интернейроны и прямая активация мотонейронов аксонов (рис. 1а). В дополнение к дорсальным корешкам и дорсальным столбам стимуляция спинного мозга может также активировать пирамидные и ретикулоспинальные пути, вентральные корешки, двигательные нейроны, задние рога и симпатические пути. Анализ показал, что генез ЭМГ-активности, сопровождающей шагательные движения, различен для мышц-разгибателей и мышц-сгибателей. Герасименко и соавт. сообщили, что у спинальных пациентов с ТСМ формирование пачечной ЭМГ-активности в мышцах-разгибателях основано на амплитудной модуляции моносинаптических ответов, тогда как в мышцах-сгибателях основная роль в этом процессе принадлежит полисинаптической рефлекторной системе (рис. 1в) [40].

Нисходящие супраспинальные сигналы, периферические сенсорные сигналы и нейромодляторные сигналы проецируются на нейронные сети, которые генерируют двигательные паттерны, адресующиеся к моторным пулам соответствующих мышц (рис. 1б, левая половина). При повторяющемся обучении, по-видимому, формируются новые синаптические связи, обеспечивая структурно-функциональную реорганизацию спинного мозга, приводящую к восстановлению двигательных функций (рис. 1б, правая половина). Логичная интерпретация этих результатов состоит в том, что существуют нейронные сети выше, внутри и ниже уровня поражения у значительного числа людей с полным, хроническим параличом, которые могут трансформироваться в

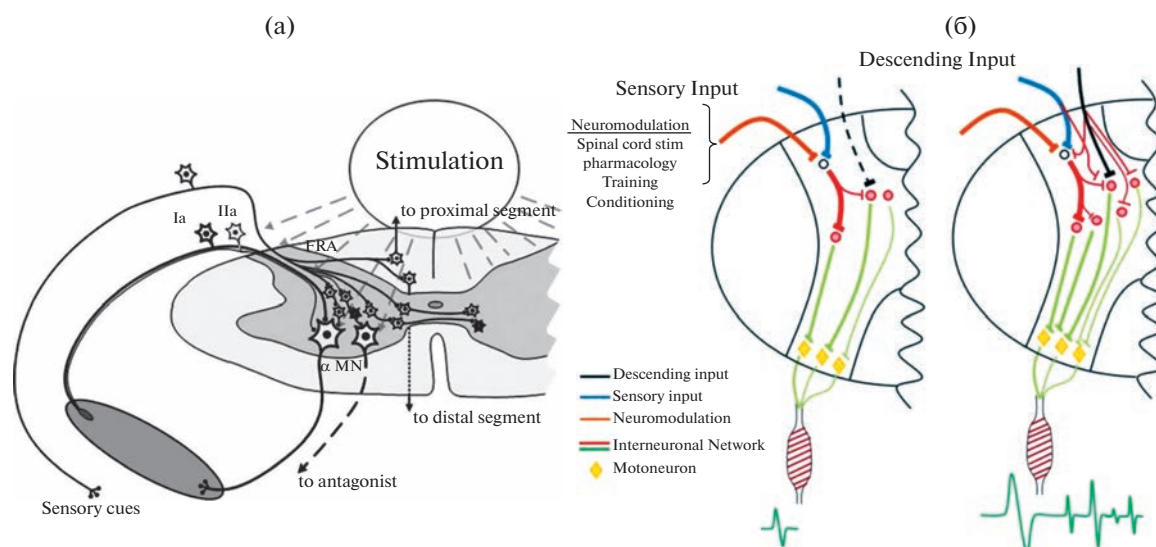


Рис. 1. (а) Нейронные структуры, активируемые при электрической стимуляции спинного мозга. В зависимости от локализации, интенсивности, конфигурации импульса и частоты, чрескожная стимуляция спинного мозга может активировать различные нейронные структуры, включая сенсорные афференты дорсальных корешков, аксоны мотонейронов, интернейроны и нейронные сети. FRA – флексорные афферентные нейроны; MN – мотонейроны. По [38] с изменениями. (б) Электрофизиологическое тестирование кортико-спинальной интеграции. По [41] с изменениями.

функциональное состояние при получении определенного критического уровня их активации.

Влияния ЭССМ на соматические рефлексы исследовали многие авторы. Кникю и соавт. [61] изучали влияние повторяющейся чрескожной ЭССМ на возбудимость Н-рефлекса камбаловидной мышцы и спинальное торможение у 10 человек с хронической ТСМ и 10 здоровых субъектов, которые получали монофазные чрескожные импульсы длительностью 1 мс с частотой 0.2 Гц при подпороговой и надпороговой интенсивности для вызова трансспинального вызванного потенциала в камбаловидной мышце. Лица с ТСМ получили в общей сложности 16.6 ± 1 сеанс стимуляции в среднем по 60 ± 2 мин за сеанс. Здоровые субъекты прошли 10 сеансов стимуляции (40 ± 0.1 мин за сеанс). Н-рефлекс камбаловидной мышцы использовали для оценки изменений в рекрутировании мотонейронов, его гомосинаптической и постактивационной депрессии. Повторяющаяся стимуляция усиливала гомосинаптическую депрессию у всех субъектов с ТСМ и оставалась неизменной у здоровых людей. Постактивационная депрессия оставалась неизменной во всех группах испытуемых. Чрескожная ЭССМ снижала тяжесть спазмов и клонуса голеностопного сустава. Согласно авторам исследования, результаты указывают на снижение рефлекторной гипервозбудимости и восстановление тормозного спинального контроля в пораженном спинном мозге человека при повторяющейся чрескожной стимуляции. Авторы исследования считают, что чрескожная стимуляция – это неинвазивный метод нейромодуляции для восстановления спинально опосредованных афферентных рефлекторных ответов после ТСМ, которая может быть эффективной терапевтической стратегией для регуляции возбу-

димости мотонейронов после ТСМ в поврежденном спинном мозге.

Электрическая стимуляция, воздействуя на спинной мозг через афферентные волокна, проходящие в дорсальных корешках, обеспечивает подпороговое возбуждение интернейронов и моторных нейронов, расположенных дистальнее очага поражения [18]. Эта модуляция сетей спинного мозга повышает их чувствительность к остаточному (частично сохранившемуся после спинального поражения) супраспинальному контролю [56] и сенсорным сигналам, возникающим при движениях туловища и конечностей [74]. Посредством комплекса этих влияний, спинальная электростимуляция способствует улучшению произвольного контроля движений, включая локомоцию и функцию верхних конечностей [92].

Полисинаптическая активация, затрагивающая спинальные интернейроны и проприоспинальные нейроны, приводит к модуляции возбудимости спинного мозга [15, 74]. То, что сигналы, индуцированные спинальной электростимуляцией, активируют интернейроны через ряд полисинаптических связей, недавно подтвердили Skinnider и соавт. [96] в экспериментах на мышах с ТСМ. Согласно этим авторам, эпидуральная ЭССМ, вызывавшая локомоцию, приводила к активации возбуждающих (V2a) и тормозных (V1/V2b) интернейронов, которые были расположены в поясничных сегментах и имели синапсы от проприоцептивных афферентов. Эти данные подтверждают, что индуцированные ЭССМ афферентные сигналы активируют как возбуждающие, так и тормозные интернейроны спинного мозга, что указывает на комплексный характер

функционального восстановления, наблюдаемого во время и после применения ЭССМ [87].

Спинальная электрическая стимуляция может оказывать влияние на различные спинальные сети через проприоспинальные интернейроны. Показано, что цервикальная чрескожная ЭССМ подавляла амплитуду Н-рефлекса камбаловидной мышцы у неврологически интактных людей [15]. Так как проприоспинальные нейроны, связывающие шейную и поясничную локомоторные сети, участвуют в передаче локомоторных команд из супраспинальных локомоторных областей, эти данные указывают и на то, что команды из головного мозга, распространяющиеся по проприоспинальным цепям, возможно, могут быть модулированы с помощью ЭССМ [78]. Можно предположить, что активируя длинные проприоспинальные нейроны, ЭССМ, направленные на одну функцию, могут косвенно влиять и на другие функции. Например, одно из недавно выполненных исследований продемонстрировало улучшение функции нижних мочевыводящих путей под влиянием чрескожной ЭССМ, которая была предназначена для улучшения моторной функции верхних конечностей [56].

Исследования последних лет показали, что после курса спинальной электростимуляции, сочетающейся с интенсивными физическими тренировками или без них, функциональные улучшения могут сохраняться в отсутствие ЭССМ [56, 57, 79, 102]. Некоторые улучшения движений могли сохраняться в течение многих месяцев после окончания терапии с использованием ЭССМ, что указывает на структурно-функциональную нейропластичность в поврежденной ЦНС [56, 79]. Как свидетельство улучшений за счет нейропластичности, эпидуральная стимуляция как с интенсивной тренировкой [82], так и без нее [79] могла вызывать улучшения двигательной функции за пределами периода электрической стимуляции у лиц с хронической полной двигательной ТСМ.

ЭССМ позволяет более интенсивно заниматься физическими упражнениями людям с ТСМ, так как она способствует активации ослабленных или парализованных мышц [16, 56]. Gad и соавт. [36] показали, что ЭССМ способствовала повышению уровня физического усилия, которое пациент мог генерировать. Улучшение сенсомоторной функции может быть и результатом большего набора упражнений, которые могут выполнять лица с ТСМ благодаря применению ЭССМ [36]. Такое увеличение диапазона физической активности, поднимает вопрос: являются ли улучшения от применения парных вмешательств результатом более широкого набора упражнений, которые могут выполнять люди с ТСМ, или электрическая стимуляция спинальных сетей способствует пластичности через создание благоприятной для пластичности среды [92]. О том, что ЭССМ, по видимому, повышает пластические возможности ЦНС, на наш взгляд, свидетельствует то, что плато в сенсомоторном восстановлении (т.е. верхний

предел улучшений, за которым терапевтический эффект не повышался), достигнутое после применения только физических тренировок, может быть преодолено при добавлении ЭССМ без увеличения набора физических упражнений.

Выше мы уже отмечали, что ЭССМ влияет и на вегетативные функции. Важно то, что оказывая влияние на вегетативные функции, ЭССМ тем самым может повышать вероятность восстановления двигательных. Действительно, улучшая гемодинамическую стабильность посредством ЭССМ, можно избежать эпизодов гипотензии и гипертензии во время физической реабилитации, что позволяет увеличивать частоту и интенсивность тренировок для обеспечения большего нейропластического восстановления, зависящего от активности [92]. Кроме того, ЭССМ может уменьшить энергетические затраты на ходьбу и увеличить физическую работоспособность [51]. В свою очередь снижение прилагаемых усилий может позволить увеличить диапазон возможных упражнений и улучшить их переносимость, тем самым способствуя долговременной нейропластичности, зависящей от физической активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Травмы спинного мозга (ТСМ) связаны с высоким уровнем инвалидности, с огромным социально-экономическим воздействием на пострадавшего, на его семью, общество и систему здравоохранения [1, 6, 31, 92, 105]. Несмотря на успехи в области нейрореабилитации, терапия нарушений, вызванных ТСМ, по-прежнему является сложной задачей как для ученых, так и для клиницистов [53]. Электростимуляция спинного мозга – это новая развивающаяся стратегия нейромодуляции для восстановления двигательной функции, а недавние исследования с ее использованием продемонстрировали впечатляющие улучшения в произвольном контроле этих функций.

Реабилитационные мероприятия, базирующиеся на двигательной активности, при применении их совместно с ЭССМ, свидетельствуют о том, что ЭССМ способствует восстановлению двигательных функций у лиц с ТСМ. Для повышения результатов реабилитационных мероприятий с ее участием, необходимо выяснение механизмов, за счет которых она повышает эффективность функционального восстановления. Это позволит оптимизировать параметры стимуляции и персонализировать протоколы реабилитации.

В настоящее время результаты эпидуральной и чрескожной стимуляции спинного мозга при парализующих хронических повреждениях спинного мозга ограничены наблюдательными и нейрофизиологическими исследованиями на относительно небольшом количестве субъектов, поэтому необходимы хорошо спланированные исследования для консолидации наших теоретических и

практических знаний в области контроля движений у человека [31].

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что интеграция сенсорной информации о движениях туловища и конечностей, тренировка конкретных двигательных задач и оптимизация возбудимости спинальных нейронных сетей человека являются критическими спинальными механизмами функционального восстановления [47].

Ответ ЦНС на ЭССМ состоит из целого ряда событий на разных уровнях, каждое из которых имеет свои временные вариации и, по-видимому, свою “степень” влияния на функциональное восстановление. Применение ЭССМ связано с различными формами пластичности, включая образование новых нейрональных связей, предотвращение апоптоза, прорастание аксонов, и многих других изменений, которые, вероятно, способствуют функциональному восстановлению. Такая поливариантность влияний на состояние ЦНС указывает на целесообразность применения ЭССМ при ТСМ, так как “...травма спинного мозга создает сложный набор многочисленных нарушений и осложнений, которые вызывают потребность в программах реабилитации, включающих множество целей и процессов...” [23].

Исследование выполнено в рамках реализации Программы НЦМУ Павловский центр “Интегративная физиология – медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виссарионов С.В., Солохина И.Ю., Икоева Г.А. и др. Двигательная реабилитация пациента с последствиями позвоночно-спинномозговой травмы методом неинвазивной электростимуляции спинного мозга в сочетании с механотерапией // Хирургия позвоночника. 2016. Т. 13. № 1. С. 8–12.
2. Городничев Р.М., Пивоварова Е.А., Пухов А. и др. Чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга: нвазивный способ активации генераторов шагательных движений у человека // Физиология человека. 2012. Т. 38. № 2. С. 46–56.
3. Минаков А.Н., Чернов А.С., Асютин Д.С. и др. Экспериментальное моделирование травмы спинного мозга у лабораторных крыс // Acta Naturae. 2018. Т. 10. № 3(38). С. 4–10.
4. Новосёлова И.Н. Этиология и клиническая эпидемиология позвоночно-спинномозговой травмы (литературный обзор) // Российский нейрохирургический журн. им. профессора А.Л. Поленова. 2019. Т. 11. № 4. С. 84–92.
5. Павлов К.И., Мухин В.Н. Физиологические механизмы нейропластичности как основа психических процессов и социально-профессиональной адаптации (часть 1) // Психология. Психофизиология. 2021. Т. 14. № 3. С. 119–136.
6. Прудникова О.Г., Качесова А.А., Рябых С.О. Реабилитация пациентов в отдаленном периоде травмы спинного мозга: метаанализ литературных данных // Хирургия позвоночника. 2019. Т. 16. № 3. С. 8–16.
7. Смирнов В.А., Гринь А.А. Регенеративные методы лечения травмы спинного мозга. Обзор литературы. Часть 4 // Нейрохирургия. 2020. Т. 22. № 1. С. 83–92.
8. Abualait T.S., Ibrahim A.I. Spinal direct current stimulation with locomotor training in chronic spinal cord injury // Saudi. Med. J. 2020. V. 41. P. 88–93.
9. Al'joboori Y.D., Edgerton V.R., Ichiyama R.M. Effects of rehabilitation on perineural nets and synaptic plasticity following spinal cord transaction // Brain Sci. 2020. V. 10. Article 824.
10. Alam M., Ling Y.T., Wong A.Y. et al. Reversing 21 years of chronic paralysis via non-invasive spinal cord neuromodulation: a case study // Ann. Clin. Transl. Neurol. 2020. V. 7. P. 829–838.
11. Angeli C.A., Boakye M., Morton R.A. et al. Recovery of over-ground walking after chronic motor complete spinal cord injury // N. Engl. J. Med. 2018. V. 379. P. 1244–1250.
12. Angeli C.A., Edgerton V.R., Gerasimenko Y.P., Harkema S.J. Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans // Brain. 2014. V. 137. P. 1394–409.
13. Angeli C.A., Gerasimenko Y. Combined cervical transcatheter with lumbosacral epidural stimulation improves voluntary control of stepping movements in spinal cord injured individuals // Front. Bioeng. Biotechnol. 2023. V. 11. Article 1073716.
14. Asboth L., Friedli L., Beauparlant J. et al. Cortico–reticulo–spinal circuit reorganization enables functional recovery after severe spinal cord contusion // Nat. Neurosci. 2018. V. 21. № 4. P. 576–88.
15. Barss T.S., Parhizi B., Mushahwar V.K. Transcutaneous spinal cord stimulation of the cervical cord modulates lumbar networks // J. Neurophysiol. 2020. V. 123. P. 158–166.
16. Beck L., Veith D., Linde M. et al. Impact of long-term epidural electrical stimulation enabled task-specific training on secondary conditions of chronic paraplegia in two humans // J. Spinal Cord Med. 2021. V. 44. P. 800–805.
17. Behrman A.L., Argetsinger L.C., Roberts M.T. et al. Activity-based therapy targeting neuromuscular capacity after pediatric-onset spinal cord injury // Top. Spinal Cord. Inj. Rehabil. 2019. V. 25. № 2. P. 132–149.
18. Benavides F.D., Jo H.J., Lundell H. et al. Cortical and subcortical effects of transcutaneous spinal cord stimulation in humans with tetraplegia // J. Neurosci. 2020. V. 40. P. 2633–2643.
19. Beverungen H., Klaszky S.C., Klaszky M., Côté M.P. Rehabilitation decreases spasticity by restoring chloride homeostasis through the brain-derived neurotrophic factor-KCC2 pathway after spinal cord injury // J. Neurotrauma. 2020. V. 37. P. 846–859.
20. Bilchak J.N., Caron G., Côté M.P. Exercise-induced plasticity in signaling pathways involved in motor recovery after spinal cord injury // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 9. Article 4858.
21. Brown A.R., Martinez M. From cortex to cord: motor circuit plasticity after spinal cord injury // Neural Regen. Res. 2019. V. 14. № 12. P. 2054–2062.
22. Burns A.S., Marino R.J., Kalsi-Ryan S. et al. Type and timing of rehabilitation following acute and subacute spinal cord injury: a systematic review // Glob. Spine J. 2017. V. 7. P. 175s–194s.

23. *Côté M.P., Murray M., Lemay M.A.* Rehabilitation strategies after spinal cord injury: inquiry into the mechanisms of success and failure // *J. Neurotrauma*. 2017. V. 34. № 10. P. 1841–1857.
24. *Courtine G., Gerasimenko Y., van den Brand R. et al.* Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input // *Nat. Neurosci.* 2009. V. 12. № 10. P. 1333–42.
25. *Courtine G., Sofroniew M.V.* Spinal cord repair: advances in biology and technology // *Nat. Med.* 2019. V. 25. P. 898–908.
26. *Darrow D., Balsler D., Netoff T.I. et al.* Epidural spinal cord stimulation facilitates immediate restoration of dormant motor and autonomic supraspinal pathways after chronic neurologically complete spinal cord injury // *J. Neurotrauma*. 2019. V. 36. P. 2325–2336.
27. *de Freitas R.M., Sasaki A., Sayenko D.G. et al.* Selectivity and excitability of upper-limb muscle activation during cervical transcutaneous spinal cord stimulation in humans // *J. Appl. Physiol.* 2021. P. 131. № 2. P. 746–59.
28. *Diaz-Rios M., Guertin P.A., Rivera-Oliver M.* Neuro-modulation of spinal locomotor networks in rodents // *Curr. Pharm. Des.* 2017. V. 23. P. 1741–1752.
29. *DiMarco A.F., Geertman R.T., Tabbaa K. et al.* Effects of lower thoracic spinal cord stimulation on bowel management in individuals with spinal cord injury // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2021. V. 102. P. 1155–1164.
30. *Dimitrijevic M.R., Gerasimenko Y., Pinter M.M.* Evidence for Spinal Central Pattern Generator in Humans // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998. V. 860. P. 360–376.
31. *Dimitrijevic M.R., Kakulas B.A.* Spinal cord injuries, human neuropathology and neurophysiology // *Acta Myol.* 2020. V. 39. № 4. P. 353–358.
32. *Estes S., Zarkou A., Hope J.M. et al.* Combined transcutaneous spinal stimulation and locomotor training to improve walking function and reduce spasticity in subacute spinal cord injury: a randomized study of clinical feasibility and efficacy // *J. Clin. Med.* 2021. V. 10. Article 1167.
33. *Evans R.W., Shackleton C.L., West S. et al.* Robotic locomotor training leads to cardiovascular changes in individuals with incomplete spinal cord injury over a 24-week rehabilitation period: a randomized controlled pilot study // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2021. V. 102. P. 1447–1456.
34. *Filipp M.E., Travis B.J., Henry S.S. et al.* Differences in neuroplasticity after spinal cord injury in varying animal models and humans // *Neural. Regen. Res.* 2019. V. 14. P. 7–19.
35. *Freyvert Y., Yong N.A., Morikawa E. et al.* Engaging cervical spinal circuitry with non-invasive spinal stimulation and buspirone to restore hand function in chronic motor complete patients // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. Article 15546.
36. *Gad P., Gerasimenko Y., Zdunowski S. et al.* Weight bearing over-ground stepping in an exoskeleton with non-invasive spinal cord neuromodulation after motor complete paraplegia // *Front. Neurosci.* 2017. V. 11. Article 333.
37. *Gallegos C., Carey M., Zheng Y. et al.* Reaching and grasping training improves functional recovery after chronic cervical spinal cord injury // *Front. Cell Neurosci.* 2020. V. 14. Article 110.
38. *Gerasimenko Y., Gorodnichev R., Moshonkina T. et al.* Transcutaneous electrical spinal-cord stimulation in humans // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2015. V. 58. № 4. P. 225–231.
39. *Gerasimenko Y., Moshonkina T., Savochin A. et al.* Initiation and modulation of locomotor circuitry output with multisite transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord in noninjured humans // *J. Neurophysiol.* 2015. V. 113. № 3. P. 834–842.
40. *Gerasimenko Y., Daniel O., Regnaud J. et al.* Mechanisms of locomotor activity generation under epidural spinal cord stimulation // *NATO Science Series Sub Series I Life and Behavioural Sciences*. 2001. V. 326. P. 164–171.
41. *Gerasimenko Y.P., Lu D.C., Modaber M. et al.* Noninvasive reactivation of motor descending control after paralysis // *Neurotrauma*. 2015. V. 32. № 24. P. 1968–1980.
42. *Gill M.L., Grahn P.J., Calvert J.S. et al.* Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia // *Nat. Med.* 2018. V. 24. P. 1677–1682.
43. *Gill M.L., Linde M.B., Hale R.F. et al.* Alterations of spinal epidural stimulation-enabled stepping by descending intentional motor commands and proprioceptive inputs in humans with spinal cord injury // *Front. Syst. Neurosci.* 2021. V. 14. Article 590231.
44. *Goldhardt M.G., Andreia A., Dorneles G.P. et al.* Does a single bout of exercise impact BDNF, oxidative stress and epigenetic markers in spinal cord injury patients? // *Funct. Neurol.* 2019. V. 34. P. 158–166.
45. *Greiner N., Barra B., Schiavone G. et al.* Recruitment of upper-limb motoneurons with epidural electrical stimulation of the cervical spinal cord // *Nat. Commun.* 2021. V. 12. Article 435.
46. *Guiho T., Baker S.N., Jackson A.* Epidural and transcutaneous spinal cord stimulation facilitates descending inputs to upper-limb motoneurons in monkeys // *J. Neural. Eng.* 2021. V. 18. № 4. Article 046011.
47. *Harkema S., Angeli C., Gerasimenko Y.* Historical development and contemporary use of neuromodulation in human spinal cord injury // *Curr. Opin. Neurol.* 2022. V. 35. № 4. P. 536–543.
48. *Harkema S., Gerasimenko Y., Hodes J. et al.* Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study // *Lancet*. 2011. V. 377. P. 1938–1947.
49. *Harkema S., Hillyer J., Schmidt-Read M. et al.* Locomotor training: as a treatment of spinal cord injury and in the progression of neurologic rehabilitation // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012. V. 93. № 9. P. 1588–97.
50. *Harmsen I.E., Hasanova D., Elias G.J. et al.* Trends in clinical trials for spinal cord stimulation // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2021. V. 99. P. 123–134.
51. *Herman R., He J., D’Luzansky S. et al.* Spinal cord stimulation facilitates functional walking in a chronic, incomplete spinal cord injured // *Spinal Cord*. 2002. V. 40. P. 65–68.
52. *Hilton B.J., Tetzlaff W.* A brainstem bypass for spinal cord injury // *Nat. Neurosci.* 2018. V. 21. P. 457–458.
53. *Hofer A.S., Schwab M.E.* Enhancing rehabilitation and functional recovery after brain and spinal cord trauma with electrical neuromodulation // *Curr. Opin. Neurol.* 2019. V. 32. № 6. P. 828–835.
54. *Hofstoetter U.S., Freundl B., Binder H., Minassian K.* Common neural structures activated by epidural and transcutaneous lumbar spinal cord stimulation: Elici-

- tation of posterior root-muscle reflexes // *PloS One*. 2018. V. 13. № 1. P. e0192013–e0192013
55. *Imai T., Katoh H., Suyama K. et al.* Amiloride promotes oligodendrocyte survival and remyelination after spinal cord injury in rats // *J. Clin. Med.* 2018. V. 7. № 3. Article 46.
 56. *Inanici F., Brighton L.N., Samejima S. et al.* Transcutaneous spinal cord stimulation restores hand and arm function after spinal cord injury // *IEEE Trans. Neural. Syst. Rehabil. Eng.* 2021. V. 29. P. 310–319.
 57. *Inanici F., Samejima S., Gad P. et al.* Transcutaneous electrical spinal stimulation promotes long-term recovery of upper extremity function in chronic tetraplegia // *IEEE Trans. Neural. Syst. Rehabil. Eng.* 2018. V. 26. P. 1272–1278.
 58. *James N.D., McMahon S.B., Field-Fote E.C., Bradbury E.J.* Neuromodulation in the restoration of function after spinal cord injury // *Lancet. Neurology*. 2018. V. 17. P. 905–917.
 59. *Jankowska E., Hammar I.* The plasticity of nerve fibers: the prolonged effects of polarization of afferent fibers // *J. Neurophysiol.* 2021. V. 126. P. 1568–1591.
 60. *Khalki L., Sadlaoud K., Lerond J. et al.* Changes in innervation of lumbar motoneurons and organization of premotor network following training of transected adult rats // *Exp. Neurol.* 2018. V. 299. P. 1–14.
 61. *Knikou M., Murray L.M.* Repeated transspinal stimulation decreases soleus H-reflex excitability and restores spinal inhibition in human spinal cord injury // *PLoS One*. 2019. V. 14. № 9. Article e0223135.
 62. *Leech K.A., Hornby T.G.* High-intensity locomotor exercise increases brain-derived neurotrophic factor in individuals with incomplete spinal cord injury // *J. Neurotrauma*. 2017. V. 34. P. 1240–1248.
 63. *Li X., Wang Q., Ding J. et al.* Exercise training modulates glutamic acid decarboxylase-65/67 expression through TrkB signaling to ameliorate neuropathic pain in rats with spinal cord injury // *Mol. Pain*. 2020. V. 16. P. 1–12.
 64. *Li X., Wu Q., Xie C. et al.* Blocking of BDNF-TrkB signaling inhibits the promotion effect of neurological function recovery after treadmill training in rats with spinal cord injury // *Spinal Cord*. 2019. V. 57. P. 65–74.
 65. *Li G., Fan Z.K., Gu G.F. et al.* Epidural spinal cord stimulation promotes motor functional recovery by enhancing oligodendrocyte survival and differentiation and by protecting myelin after spinal cord injury in rats // *Neurosci. Bull.* 2020. V. 36. P. 372–384.
 66. *Loy K., Bareyre F.M.* Rehabilitation following spinal cord injury: how animal models can help our understanding of exercise-induced neuroplasticity // *Neural. Regen. Res.* 2019. V. 14. P. 405–412.
 67. *Loy K., Schmalz A., Hoche T. et al.* Enhanced voluntary exercise improves functional recovery following spinal cord injury by impacting the local neuroglial injury response and supporting the rewiring of supraspinal circuits // *J. Neurotrauma*. 2018. V. 35. P. 2904–2915.
 68. *Lu D.C., Edgerton V.R., Modaber M. et al.* Engaging cervical spinal cord networks to reenact volitional control of hand function in tetraplegic patients // *Neurorehabilit. Neural Repair*. 2016. V. 30. № 10. P. 951–962.
 69. *Manson G., Atkinson D.A., Shi Z. et al.* Transcutaneous spinal stimulation alters cortical and subcortical activation patterns during mimicked-standing: A proof-of-concept fMRI study // *Neuroimage Rep.* 2022. V. 2. № 2. Article 100090.
 70. *Manson G.A., Calvert J.S., Ling J. et al.* The relationship between maximum tolerance and motor activation during transcutaneous spinal stimulation is unaffected by the carrier frequency or vibration // *Phys. Rep.* 2020. V. 8. Article e14397.
 71. *McHugh L.V., Miller A.A., Leech K.A. et al.* Feasibility and utility of transcutaneous spinal cord stimulation combined with walking-based therapy for people with motor incomplete spinal cord injury // *Spinal Cord. Ser. Cases*. 2020. V. 6. Article 104.
 72. *Mesbah S., Gonnelli F., Angeli C.A. et al.* Neurophysiological markers predicting recovery of standing in humans with chronic motor complete spinal cord injury // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. Article 14474.
 73. *Minassian K., McKay W.B., Binder H., Hofstoetter U.S.* Targeting lumbar spinal neural circuitry by epidural stimulation to restore motor function after spinal cord injury // *Neurotherapeutics*. 2016. V. 13. № 2. P. 284–94.
 74. *Moraud E.M., Capogrosso M., Formento E. et al.* Mechanisms underlying the neuromodulation of spinal circuits for correcting gait and balance deficits after spinal cord injury // *Neuron*. 2016. V. 89. P. 814–828.
 75. *Musienko P., van den Brand R., Märzendorfer O. et al.* Controlling specific locomotor behaviors through multidimensional monoaminergic modulation of spinal circuitries // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. № 25. P. 9264–78.
 76. *Nagappan P.G., Chen H., Wang D.Y.* Neuroregeneration and plasticity: a review of the physiological mechanisms for achieving functional recovery postinjury // *Military Med. Res.* 2020. V. 7. Article 30.
 77. *Noble B.T., Brennan F.H., Wang Y. et al.* Thoracic VGLuT21 Spinal Interneurons Regulate Structural and Functional Plasticity of Sympathetic Networks after High-Level Spinal Cord Injury // *J. Neurosci.* 2022. V. 42. № 17. P. 3659–75.
 78. *Parhizi B., Barss T.S., Mushahwar V.K.* Simultaneous cervical and lumbar spinal cord stimulation induces facilitation of both spinal and corticospinal circuitry in humans // *Front. Neurosci.* 2021. V. 15. Article 615103.
 79. *Peña Pino I., Hoover C., Venkatesh S. et al.* Long-Term Spinal Cord Stimulation After Chronic Complete Spinal Cord Injury Enables Volitional Movement in the Absence of Stimulation // *Front. Syst. Neurosci.* 2020. V. 14. Article 35.
 80. *Phillips A.A., Squair J.W., Sayenko D.G. et al.* An autonomic neuroprosthesis: noninvasive electrical spinal cord stimulation restores autonomic cardiovascular function in individuals with spinal cord injury // *J. Neurotrauma*. 2018. V. 35. P. 446–451.
 81. *Quilgars C., Bertrand S.* Activity-dependent synaptic dynamics in motor circuits of the spinal cord // *Current Opinion Physiology*. 2019. V. 8. P. 44–49.
 82. *Rejc E., Angeli C.A., Atkinson D., Harkema S.J.* Motor recovery after activity-based training with spinal cord epidural stimulation in a chronic motor complete paraplegic // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. Article 13476.
 83. *Rejc E., Angeli C.A., Ichiyama R.M.* Editorial: Advances in Spinal Cord Epidural Stimulation for Motor and Autonomic Functions Recovery After Severe Spinal Cord Injury // *Front. Syst. Neurosci.* 2022. V. 15. Article 820913.
 84. *Rejc E., Smith A.C., Weber K.A. et al.* Spinal cord imaging markers and recovery of volitional leg movement with spinal cord epidural stimulation in individuals with clinically motor complete spinal cord injury // *Front. Syst. Neurosci.* 2020. V. 14. Article 559313.
 85. *Rowald A., Komi S., Demesmaeker R. et al.* Activity-dependent spinal cord neuromodulation rapidly restores

- trunk and leg motor functions after complete paralysis. *Nat. Med.* 2022. V. 28. P. 260–271.
86. Sachdeva R., Nightingale T.E., Pawar K. et al. Noninvasive neuroprosthesis promotes cardiovascular recovery after spinal cord injury // *Neurotherapeutics*. 2021. V. 18. P. 1244–1256.
 87. Samejima S., Henderson R., Pradarelli J. et al. Activity-dependent plasticity and spinal cord stimulation for motor recovery following spinal cord injury // *Exp. Neurol.* 2022. V. 357. Article 114178.
 88. Samejima S., Caskey C.D., Inanici F. et al. Multisite transcutaneous spinal stimulation for walking and autonomic recovery in motor-incomplete tetraplegia: a single-subject design // *Phys. Ther.* 2022. V. 102. P. 1–12.
 89. Sanchez-Ventura J., Gimenez-Llort L., Penas C., Udina E. Voluntary wheel running preserves lumbar perineuronal nets, enhances motor functions and prevents hyperreflexia after spinal cord injury // *Exp. Neurol.* 2021. V. 336. Article 113533.
 90. Sayenko D.G., Rath M., Ferguson A.R. et al. Self-assisted standing enabled by non-invasive spinal stimulation after spinal cord injury // *J. Neurotrauma*. 2019. V. 36. № 9. P. 1435–50.
 91. Seáñez I., Capogrosso M. Motor improvements enabled by spinal cord stimulation combined with physical training after spinal cord injury: review of experimental evidence in animals and humans // *Bioelectronic Medicine*. 2021. V. 7, Article 16.
 92. Shackleton C., Hodgkiss D., Samejima S. et al. When the whole is greater than the sum of its parts: Activity-based therapy paired with spinal cord stimulation following spinal cord injury // *J. Neurophysiol.* 2022. V. 128. P. 1292–1306.
 93. Shapkova E.Y., Pismennaya E.V., Emelyannikov D.V., Ivanenko Y. Exoskeleton walk training in paralyzed individuals benefits from transcutaneous lumbar cord tonic electrical stimulation // *Front. Neurosci.* 2020. V. 14. Article 416.
 94. Singh G., Lucas K., Keller A. et al. Transcutaneous Spinal Stimulation From Adults to Children: A Review // *Top Spinal Cord Inj. Rehabil.* 2023. V. 29. № 1. P. 16–32.
 95. Siu R., Brown E.H., Mesbah S. et al. Novel Noninvasive Spinal Neuromodulation Strategy Facilitates Recovery of Stepping after Motor Complete Paraplegia // *J. Clin. Med.* 2022. V. 11. № 13. Article 3670.
 96. Skinnider M.A., Squair J.W., Kathe C. et al. G. Cell type prioritization in single-cell data // *Nat. Biotechnol.* 2021. V. 39. P. 30–34.
 97. Taccola G., Sayenko D., Gad P. et al. And yet it moves: recovery of volitional control after spinal cord injury // *Prog. Neurobiol.* 2018. V. 160. P. 64–81.
 98. Takeoka A., Arber S. Functional local proprioceptive feedback circuits initiate and maintain locomotor recovery after spinal cord injury // *Cell Reports*. 2019. V. 27. Issue 1. P. 71–85e3.
 99. Tefertiller C., Rozwod M., VandeGriend E. et al. Transcutaneous electrical spinal cord stimulation to promote recovery in chronic spinal cord injury // *Front. Rehabil. Sci.* 2022. V. 2. Article 740307.
 100. Tharu N.S., Alam M., Ling Y.T. et al. Combined Transcutaneous Electrical Spinal Cord Stimulation and Task-Specific Rehabilitation Improves Trunk and Sitting Functions in People with Chronic Tetraplegia // *Biomedicine*. 2022. V. 11. № 1. Article 34.
 101. Urban L.S., Thornton M.A., Ingraham Dixie K.L. et al. Formation of a Novel Supraspinal-Spinal Connectome that Relearns the Same Motor Task after Complete Paralysis // *J. Neurophysiol.* 2021. V. 126. Issue 3. P. 957–966.
 102. Wagner F.B., Mignardot J-B., Le Goff-Mignardot C.G. et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury // *Nature*. 2018. V. 563. P. 65–71.
 103. Wernig A., Müller S., Nanassy A., Cagol E. Laufband therapy based on ‘rules of spinal locomotion’ is effective in spinal cord injured persons // *Eur. J. Neurosci.* 1995. V. 7. P. 823–829.
 104. Ying X., Xie Q., Yu X. et al. Water treadmill training protects the integrity of the blood-spinal cord barrier following SCI via the BDNF/TrkB-CREB signalling pathway // *Neurochem. Int.* 2021. V. 143. Article 104945.
 105. Yu P., Zhang W., Liu Y. et al. The effects and potential mechanisms of locomotor training on improvements of functional recovery after spinal cord injury // *Int. Rev. Neurobiol.* 2019. V. 147. P. 199–217.
 106. Zavvarian M.M., Hong J. M.G. The functional role of spinal interneurons following traumatic spinal cord injury // *Front. Cell. Neurosci.* 2020. V. 14. Article 127.
 107. Zhang W., Yang B., Weng H. et al. Wheel running improves motor function and spinal cord plasticity in mice with genetic absence of the corticospinal tract // *Front. Cell. Neurosci.* 2019. V. 13. Article 106.
 108. Zholudeva L.V., Abraira V.E., Satkunendrarajah K. et al. Spinal interneurons as gatekeepers to neuroplasticity after injury or disease // *J. Neurosci.* 2021. V. 41. № 5. P. 845–854.

Neurorehabilitation Based on Spinal Cord Stimulation and Motor Training

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

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

*e-mail: stolbkovyk@infran.ru

**e-mail: gerasimenko@infran.ru

Abstract—The review presents recent data on the recovery of motor functions after spinal injuries: on spontaneous neuroplasticity; about plasticity, depending on physical activity; about the results of using epidural and transcutaneous electrical stimulation of the spinal cord to restore movement control; on neurophysiological changes and mechanisms initiated by spinal electrical stimulation that may contribute to functional recovery after spinal cord injury.

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

УДК 616-092:6+9

НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ЛЮДЯХ И ЭКСПЕРИМЕНТОВ НА ЖИВОТНЫХ

© 2023 г. Н. А. Крупина^а, *, С. Д. Ширенова^а, **

^аФедеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии”, Москва, 125315 Россия

*e-mail: krupina-na@yandex.ru

**e-mail: shirenova.jr@gmail.com

Поступила в редакцию 25.05.2023 г.

После доработки 30.05.2023 г.

Принята к публикации 03.06.2023 г.

Наличие близких социальных связей – необходимое условие для психического и физического здоровья и благополучия в любом возрасте. Существенный процент населения Земли пережил условия “локдауна” в связи с пандемией COVID-19. Появляется все больше данных научной литературы, посвященных негативному воздействию социальной изоляции на внимание, память, восприятие, исполнительные функции и другие аспекты когнитивных процессов. Это может усложнять повседневную жизнь людей, снижая качество жизни. В обзоре предпринята попытка систематизации накопленных научных фактов о взаимосвязи социальной изоляции и развития нарушений когнитивных функций у человека, собранных в лонгитюдных популяционных исследованиях, а также проведен анализ данных о влиянии социальной изоляции разной длительности на процессы обучения и памяти, полученных в экспериментальных исследованиях на животных. Затронуты вопросы возможной связи этих нарушений, индуцированных социальной изоляцией, с изменением функционирования одной из систем стресс-реактивности – гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси и иммуновоспалительным ответом.

Ключевые слова: социальная изоляция, стресс, когнитивные функции, гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось, кортикостерон, глюкокортикоидные рецепторы, интерлейкины И-6 и ИL-1β

DOI: 10.31857/S0301179823040045, **EDN:** YNDQSA

ВВЕДЕНИЕ

Социальную изоляцию определяют как явление, при котором вследствие разных причин происходит отторжение индивида или социальной группы от других индивидов или социальных групп в результате резкого сокращения (социальная депривация) или полного прекращения (собственно, изоляция) социальных контактов [66]. У людей выделяют особое состояние одиночества, которое определяют как осознаваемое ощущение недостаточности социальных связей по сравнению с желаемым (цит. по обзору [74]). Оба явления – социальная изоляция и одиночество – широко распространены среди населения во всем мире. В последнее время отмечено парадоксальное несоответствие между увеличением возмож-

ностей расширения социальных связей и ростом социальной изоляции внутри сообщества [78]. Это связано с социальными и демографическими изменениями – ростом продолжительности жизни и старением населения, нарушением института брака, заменой живого межличностного взаимодействия цифровыми коммуникациями, которые предоставляет Интернет и др. [132]. Все это объективно приводит к значительному увеличению числа и длительности периодов снижения социальных взаимосвязей не только на месяцы, но и на годы. Более 50% людей старше 60 лет находятся в группе риска пребывания в социальной изоляции [50, 62, 124]. К факторам риска нужно добавить и освоение человечеством новых жизненных пространств, когда исследователи долгое время находятся в экспедициях в условиях социальной депривации (космические и арктические исследования), и продолжительное пребывание в условиях социальной изоляции/депривации при пандемиях, в экстремальных ситуациях (например, пенитенциарный стресс) и др.

Сокращения: ГГА-ось – гипоталамо-гипофизарно-адреналовая ось; САС – симпатoadреналовая система; КРГ – кортикотропин-рилизинг гормон; АКТГ – адренотропный гормон; ГК – глюкокортикоиды; ГР – глюкокортикоидные рецепторы; ПНД – постнатальный день.

Для социальных видов млекопитающих, включая человека, коммуникации с представителями своего сообщества — это сформировавшееся в эволюции важное условие выживания [78, 118]. Социальные невзгоды являются предикторами ухудшения состояния здоровья. При низкой социальной интеграции можно ожидать примерно 50%-го увеличения риска смертности от разных заболеваний (инсульт, астма, болезни сердца и сосудов и др.), этот эффект сопоставим или даже превышает риск смертности, ассоциированный с ожирением, алкоголизмом, курением или малоподвижным образом жизни [47].

Исследования показывают, что социальная изоляция и одиночество часто не коррелируют [33, 96]. Люди могут находиться в ситуации социальной изоляции, но не испытывать чувства одиночества, или чувствовать себя одинокими вне зависимости от возраста, несмотря на адекватное количество социальных связей. Однако ухудшение психического и физического здоровья выявлено как у людей, находящихся в условиях социальной изоляции (оцененной объективными методами), так и у людей, испытывающих ощущение одиночества [74, 75].

Социальная изоляция/депривация — это источник хронического стресса как у людей, так и в эксперименте у социальных животных [132]. Хроническое или повторяющееся действие стресса увеличивает риск возникновения нарушений ЦНС, ведущих к развитию психоневрологических расстройств и дистресса у людей [55, 75, 105], а также эмоционально-мотивационных расстройств у животных в эксперименте [83, 128]. Однако ответ на хронический стресс предполагает развитие адаптивной реакции. Социальная изоляция относится к психологическому типу стресса [1]. В теории Лазаруса [64, 106] выработка копинг-стратегии (стратегии совладания) определяется процессом управления стрессом, напрямую связанным с переживаемым видом эмоции и с условиями, которые ее вызывают, — стресс может рассматриваться субъектом как угроза или как вызов. А когнитивные оценки влияют на характер и силу эмоциональных реакций и таким образом определяют выбор копинг-стратегии.

В период пандемии COVID-19 собран уникальный научный материал по влиянию социальной изоляции на состояние разных физиологических систем организма, в первую очередь сердечно-сосудистой системы [35, 65]. Однако, как следует из названия настоящего обзора, мы будем обращаться к находкам, связанным с нарушениями когнитивной деятельности. Ограничения социальных взаимосвязей на фоне COVID-19 привели к значительному увеличению бремени проблем с психическим здоровьем среди населения — росту уровня тревожности и депрессивности у перебо-

левших (цит. по [15, 48]). Нарушения в психоэмоциональной сфере при стрессе социальной изоляции неотъемлемо связаны с изменениями функционирования гипоталамо-гипофизарно-адренальной оси (ГГА-оси) [91] и симпатoadренальной системы (САС) [122]: как правило, отмечается активация ГГА-оси и САС, что завершается высвобождением соответственно глюкокортикоидов (ГК) и катехоламинов, с последующим высвобождением цитокинов и включением механизмов обратной связи, однако, в целом данные противоречивы [2, 83, 87].

Завоевывают признание представления о том, что в основе аффективной симптоматики при остром и длительном течении COVID-19 могут лежать изменения в иммунновоспалительных путях [14, 68]. Такие изменения связывают с социальной изоляцией, поскольку известно, что психосоциальный стресс может вызывать воспалительный ответ при одновременном подавлении противовирусного иммунитета, в результате чего развивается нейровоспалительная сенсibilизация [67]. В пользу таких представлений свидетельствуют данные о том, что у людей среднего и старшего возраста с высоким уровнем одиночества с помощью полногеномного анализа с использованием микрочипов выявлена “up”-регуляция транскриптов генов, кодирующих провоспалительные цитокины и другие медиаторы воспаления, и “down”-регуляция генов, кодирующих противовоспалительные медиаторы — снижение транскрипционной активности глюкокортикоидных рецепторов (ГР) в пуле циркулирующих лейкоцитов [28, 29]. Хроническое воспаление привлекают к объяснению повышенного риска развития физических и психосоматических заболеваний у людей, которые в течение продолжительного времени испытывают высокий уровень субъективной социальной изоляции [54]. Преобразование социально-экологических неблагоприятных факторов в провоспалительный ответ осуществляется путем регуляции со стороны систем стресс-реактивности — ГГА-оси и САС (рис. 1) [102, 116].

Сформировались представления о том, что активация иммунновоспалительных реакций в ситуациях социального дефицита может отражать включение эволюционно консервативных механизмов, лежащих в основе адаптивного краткосрочного режима самосохранения, вызванного отсутствием социальной защиты на фоне уязвимости особи к действию внешних угроз здоровью и жизни [78, 116]. В этом случае социальная изоляция (у людей также одиночество) действует как аверсивный раздражитель, призванный способствовать адаптации к этой уязвимости и мотивировать воссоединение с конспецификами путем включения эффекторных механизмов (включая нейрофизиологические), что напоминает работу гомеостатической системы, предназначенной для

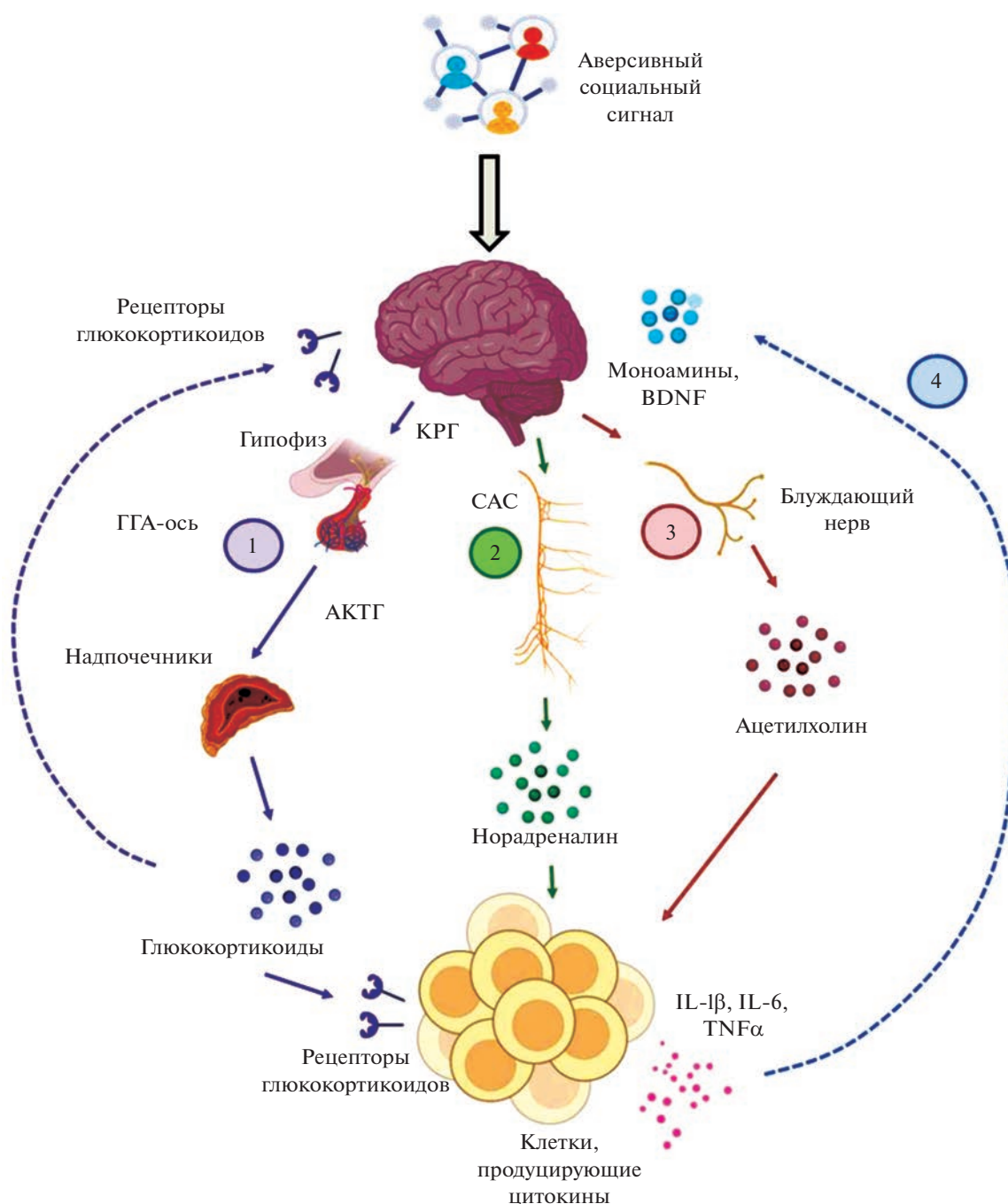


Рис. 1. Трансдукция социальных сигналов (по [102, 116]). Трансдукция (или преобразование) субъективного восприятия социальных стимулов в сигналы физиологических систем. Стрессогенные социальные стимулы активируют структуры мозга, которые обрабатывают социальные переживания. Эти структуры передают сигнал в другие отделы мозга, которые модулируют ответ на стресс по трем основным путям: гипоталамо-гипофизарно-адренальная (ГГА) ось (1), симпатoadренальная система (САС) (2), эфферентные волокна блуждающего нерва (3). Активация этих путей приводит к выработке глюкокортикоидов, норадреналина и ацетилхолина, которые взаимодействуют с рецепторами клеток, продуцирующих цитокины (макрофаги, Т-клетки, натуральные киллеры). Цитокины могут оказывать влияние на ЦНС, попадая в мозг через проницаемые участки гемато-энцефалического барьера, а также стимулируя афферентные нервные волокна в составе блуждающего нерва (4), передающие информацию в системы мозга, регулирующие настроение, двигательную активность, мотивацию, чувствительность к социальной угрозе и возбуждение. В мозге цитокины могут снижать нейротрофическую сигнализацию и изменять нейромедиаторную передачу в системе моноаминов, что приводит к расстройствам поведения, эмоциональной регуляции и когнитивных функций. Кроме того, цитокины стимулируют секрецию кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) в паравентрикулярном ядре гипоталамуса, что может привести к дальнейшей продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) и высвобождению глюкокортикоидов. Длительная активация путей 1–3 может со временем стать самоподдерживающейся из-за развития нейровоспалительной сенсibilизации и сохраняться долгое время после того, как реальная угроза миновала.

поддержания социальных связей на должном уровне. Mattew и Tye [78] предлагают распространить “надорганизменную” концепцию “социального гомеостаза”, предполагающую сохранение стабильной организации внутри большой группы, на индивидуальный уровень, чтобы расширить понимание того, как выявляются и оцениваются недостатки в социальных связях и как активируются эффекторные системы для компенсации патогенных воздействий. Однако при хронической социальной изоляции непрерывная активация систем, предназначенных для организации быстрого адаптивного ответа, может приводить к развитию функциональных расстройств и даже болезненных состояний.

Несмотря на то, что собрано достаточно много клинических и экспериментальных данных о соматических, психосоматических, аффективных и эмоциональных нарушениях при социальной изоляции, данные о когнитивных расстройствах разрозненны и относительно малочисленны. Недавно обнаружена ассоциативная связь тяжести нейропсихиатрических симптомов, включающих ухудшение памяти, с ростом депрессивности и, в меньшей степени, тревожности при COVID-19 [69], что представляет интерес для отдельного анализа в будущем. Однако в настоящем обзоре, наряду с описанием феномена нарушений когнитивных функций у млекопитающих при социальной изоляции, мы коснемся вопросов о том, можно ли связать эти нарушения с изменением функционирования одной из систем стресс-реактивности – состоянием ГГА-оси – и иммуновоспалительным ответом.

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ РАЗНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ НА КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Исследования на людях

По объективным причинам пожилым людям старше 60 лет чаще приходится проживать в социальной изоляции, они получают меньше социальной поддержки, и это сопровождается развитием когнитивных нарушений. В исследовании Jang et al. [52] показано, что у пожилых граждан США корейского происхождения именно социальная изоляция приводила к снижению когнитивных функций при их оценке объективными методами, в то время как субъективное ощущение утраты когнитивных способностей (по отчетам испытуемых) было связано с чувством одиночества, но не с ситуацией социальной изоляции. Сходные результаты были получены в лонгитюдном исследовании жителей Китая [134]: социальная изоляция, но не одиночество являлась предиктором снижения объективно оцененной эпизодической памяти. В исследовании на австралийцах

в возрасте 70–94 лет только у женщин выявлена взаимосвязь снижения когнитивных функций с социальной изоляцией и отсутствием социальной поддержки [53]. Для понимания данного факта надо учитывать, что независимо от условий проживания, риск развития когнитивных расстройств у пожилых мужчин ниже, чем у женщин, что связывают, в первую очередь, со снижением уровня эстрогенов у женщин в постменопаузе [63].

Условия проживания сами по себе вне зависимости от возраста могут приводить к нарушениям когнитивной деятельности. Так, у участников антарктической экспедиции (мужчин), находившихся в условиях групповой социальной изоляции в течение 8 мес., было обнаружено резкое снижение когнитивных функций в тесте на запоминание, требующем, в том числе, включения функций исполнительного контроля [56].

Результаты оценок когнитивной деятельности (внимание, память, принятие решения и др.) в возрастной группе 18–72 лет в период COVID-19 показали, что социальная изоляция связана со снижением когнитивных функций вне зависимости от фактора старения [51]. В течение 13 нед. участники выполняли онлайн-задачи, оценивающие внимание, память, принятие решений, оценку времени и обучение. Производительность определялась уровнем социальной изоляции людей и обычно улучшалась по мере увеличения возможностей для социальных контактов. В исследовании Labos et al. [61] по результатам онлайн-опроса обнаружено, что под влиянием социальной изоляции в условиях COVID-19 у жителей Аргентины в возрасте 52.7 ± 2.8 лет ухудшались внимание, память, восприятие внешних раздражителей, у них нарушались исполнительные функции и снижались показатели высшей нервной деятельности, определяющие эффективность когнитивных процессов. В Японии по результатам ответов на вопросы анкеты, рассылаемой по электронной почте, у людей в возрасте более 70 лет с исходно сохраненными когнитивными функциями после 7 мес. социальных ограничений в связи с COVID-19 исследователи наблюдали снижение когнитивных оценок до уровня легких нарушений и выше, то есть развивалось когнитивное снижение [86].

Наиболее тяжелые последствия стресс социальной депривации имеет в раннем возрасте, поскольку нарушает процесс развития нервной системы у детей в условиях возрастной недостаточности адаптационных возможностей [20, 84]. Интегративная оценка эффектов стресса раннего периода жизни, к которому относится стресс социальной депривации [117], показала, что неблагоприятные условия в раннем возрасте ассоциированы с дефицитом ряда когнитивных (память и исполнительные функции) и аффективных (об-

работка вознаграждения, обработка социальных и аффективных стимулов и регуляция эмоций) функций [81, 95]. Согласно мета-анализу, в который было включено 75 исследований интеллектуального развития 3888 детей из 19 стран [123], дети, проживавшие в детских домах в условиях депривации стимулирующих сигналов окружающей среды (то есть в условиях сенсорной депривации), имели значительно более низкие баллы IQ, чем дети, жившие в приемных семьях. По результатам лонгитюдного исследования с применением автоматизированной нейропсихологической батареи тестов дети, которые проживали в детских домах Румынии, в возрасте 12 лет демонстрировали значительный дефицит в зрительном распознавании и пространственной рабочей памяти, что сопровождалось нарушениями переключения внимания и усвоения ими правил [20]. В исследовании Vos et al. [22] приемные дети школьного возраста, проживавшие в детских домах от 9 до 33 мес. (в среднем 23.6 мес.), хуже справлялись с задачами на ассоциативное научение и рабочую пространственную память и демонстрировали ухудшение исполнительных функций по сравнению со школьниками, выросшими в родных семьях. В совокупности, накопленные данные свидетельствуют о том, что ранний опыт формирует процессы развития памяти, обучения и исполнительных функций, а психосоциальная депривация в раннем возрасте приводит к заметным нарушениям когнитивной деятельности. Эти наблюдения нашли подтверждение в период пандемии COVID-19: нарушения внимания и памяти были более выражены в младших возрастных группах [61].

Социальная поддержка, как можно ожидать, должна снижать риск развития когнитивных нарушений. Действительно, на большой когорте пожилых и старых жителей Португалии обоюбого пола показано, что поддержка друзей снижает риск развития когнитивных нарушений [93], однако, в этом же исследовании обнаружена интересная зависимость: группа, состоявшая из разведенных, разлученных, овдовевших и одиноких участников, имела более низкий коэффициент риска когнитивных расстройств, чем группа из участников, состоявших в браке. Авторы связали этот, на первый взгляд, неожиданный факт с тем, что участники исследования, переживавшие состояние социального дефицита, лучше воспринимали социальную поддержку. Не менее интересное наблюдение, сделанное в период пандемии COVID-19, приведено в исследовании Welzel et al. [130]: отмечена тенденция к более высоким значениям общей удовлетворенности жизнью и меньшей ситуативной стрессогенности среди лиц в возрасте от 65 до 74 лет по сравнению с более молодыми возрастными группами, что, как считают исследователи, может объясняться наличием

опыта когнитивной оценки ситуации, связанной с психологическим стрессом, и использованием вариантов совладания с ней.

Несмотря на большой объем собранных данных, в настоящее время остается много вопросов о самом феномене и механизмах влияния социальной изоляции на когнитивные функции у людей. Однако в исследованиях на людях практически нет возможности анализировать влияние сроков начала социальной изоляции, трудно накапливать данные о связи последствий перенесенной социальной изоляции с ее длительностью и выраженностью когнитивных нарушений у лиц разного пола, а из-за различий в методических подходах нет возможности сопоставить оценки нарушений когнитивной деятельности, выявленные в разных работах. В контексте темы обзора практически отсутствуют данные о состоянии ГГА-оси и предполагаемой взаимосвязи с иммунновоспалительным ответом. В решении этих вопросов определенную помощь могут оказать экспериментальные модели социальной изоляции, которые отвечают этиологическому критерию валидности и широко применяются в трансляционных исследованиях.

Исследования на животных

Хронический стресс социальной изоляции, начатый в раннем периоде постнатального развития, сочетает в себе два фактора, имеющих самостоятельное значение: изоляционный стресс и стресс раннего возраста, приводящий к эпигенетическим изменениям [26, 41]. В многочисленных экспериментальных исследованиях обнаружено, что хронический стресс социальной изоляции у социальных животных, так же, как и у людей, наряду с эмоционально-мотивационными нарушениями (тревожность, страх, депрессивность), провоцирует развитие когнитивного дефицита [39, 71, 83, 128]. В отличие от исследований на людях, в экспериментах на грызунах как социальных животных есть возможность сопоставить сроки начала социальной изоляции и ее длительность с последующими нарушениями когнитивных функций. Известно, что в раннем периоде жизни грызуны наиболее чувствительны к стрессу, что приводит к нарушениям нейроразвития [71, 128], а подростковый возраст является критическим периодом социального стресса для последующей индукции нарушений в поведении [39, 104]. Считается, что специфический подростковый опыт приводит к постоянным нервным и гормональным изменениям, необходимым для развития когнитивных процессов, которые позволяют эффективно справляться с трудностями во взрослой жизни [119]. Исходя из сказанного, в табл. 1 мы представили результаты ряда исследований когнитивных функций у крыс разных

линий как представителей социальных животных [112], подвергнутых социальной изоляции разной длительности в разные сроки подросткового периода, который у грызунов длится с 28 по 56 постнатальные дни [71].

По приведенным в таблице оценкам видно, что когнитивный дефицит в виде нарушения неассоциативного и ассоциативного обучения у крыс можно обнаружить уже после 4–6 нед. социальной изоляции [3, 5, 19, 24, 34, 80], начатой в предподростковом и раннем подростковом возрасте. Дефицит сохраняется при пролонгированной изоляции на срок более трех месяцев.

Однако изменения в пространственном обучении (рабочей памяти) и долговременной памяти, выявленные в лабиринте Морриса, не так однозначны (см. табл. 1). Парадоксальное улучшение обучения показано у самцов Sprague-Dawley и Lister hooded, после месяца–полутора социальной изоляции [98, 131], но после 4 и 8 нед. изоляции, то есть после социальной изоляции примерно той же длительности, у самцов Sprague-Dawley обнаружено и ухудшение обучения [71]. После 12 недель изоляции на приведенных примерах хорошо видны различия в оценках в зависимости от линии крыс: нарушений может не быть [110] либо ухудшение обучения сочетается с отсутствием нарушений долговременной памяти [8, 46]. Неожиданным является улучшение пространственного обучения и памяти у крыс на относительно раннем сроке социальной изоляции. Авторы этих находок связывают феномен с возрастными особенностями функционирования холинергической системы крыс [131], что имеет научное обоснование [37], либо с выявленным во время обучения усилением экспрессии BDNF, опосредующем развитие пластических изменений в гиппокампе, или повышенным уровнем кортикостерона в плазме [98]. В основе последнего предположения лежат данные о том, что глюкокортикоидные гормоны, высвобождаемые корой надпочечников в ответ на стресс-стимулы, усиливают консолидацию долговременных воспоминаний об эмоционально возбуждающих переживаниях [79]. Все упомянутые предположения справедливы, так как холинергические нейроны базальных отделов переднего мозга, глюкокортикоидные рецепторы гиппокампа и процессы, обеспечивающие синаптическую пластичность, вовлечены в регуляцию стресс-ответа, а нарушение такой регуляции может влиять на когнитивные функции [13, 94].

Влияние социальной изоляции на распознавание нового объекта — несоциального или социального — также не поддается однозначной интерпретации (см. табл. 1). После 4 нед. изоляции у крыс обнаружено ухудшение распознавания нового объекта [19, 80], после 5.5 нед., напротив, — улучшение [121], а после 8 нед. социальной изо-

ляции изменений не было выявлено [133]. Отметим, что в этих работах, помимо различий в сроках социальной изоляции, были использованы крысы разных линий, что, по-видимому, является существенным фактором. Кроме того, воздействие ГК, усиливающих консолидацию, на память распознавания объектов зависит от эмоционального возбуждения особи [89], обусловленного не только привыканием к экспериментальному контексту, но и собственно эмоциональным статусом, который может различаться на разных сроках социальной изоляции. По приведенным в табл. 1 данным и после четырех [80], и после 13 нед. социальной изоляции [129] контекстуальная память у крыс была снижена независимо от пола. Такой воспроизводимый на разных сроках изоляции эффект может отражать стойкое нарушение регуляции ГГА-оси глюкокортикоидами у социально изолированных крыс.

Интересны данные об особенностях переключения внимания у социально изолированных крыс после 6–8 мес. социальной изоляции [82, 111]. Авторы приходят к выводу о том, что такое воздействие нарушает тормозной контроль при переключении внимания на релевантные стимулы новой модальности, но оставляет нетронутым тормозной контроль при аффективной обработке информации о смене релевантных стимулов в пределах одной и той же модальности.

В настоящее время экспериментальные исследования в нейробиологии проводят в большинстве случаев только на самцах [32], что хорошо иллюстрируют приведенные в табл. 1 работы. С учетом того, что функциональные и молекулярные аспекты функционирования ГГА-оси у самцов и самок крыс различаются [43], очевидна необходимость проведения исследований с параллельной оценкой влияния стресса социальной изоляции у самцов и самок. Недавно показано, что нейропластические изменения, возникающие у подопытных животных в обогащенной среде, также различны у представителей разного пола [59]. Дефицит данных об особенностях поведенческих, нейрохимических и молекулярных изменений у грызунов женского пола при моделировании социальной изоляции ограничивает транслационную валидность результатов.

Кроме того, в экспериментальных работах, посвященных изучению воздействия социальной изоляции, ее длительность редко превышает 8–12 нед. На таких сроках сложно проследить, развиваются ли в физиологических системах при данном типе хронического стресса адапционные процессы, требующие достаточного времени, и, если да, то в чем они проявляются. Ответы на эти вопросы можно, по крайней мере частично, получить при моделировании пролонгированной социальной изоляции с изучением ее воздействия в динамике

Таблица 1. Результаты оценки когнитивных функций у грызунов, подвергнутых стрессу социальной изоляции (СИ) в подростковом периоде

Объект, пол	Возраст начала СИ	Длительность СИ	Тест	Эффект	Ссылка
Крысы Lister hooded, самцы	ПНД 22–24	4 недели	<i>Локомоторная активность (в течение 1 ч) (ПНД 50–52)</i> <i>Распознавание нового объекта (не социального) (ПНД 58–60)</i> <i>Условный рефлекс страха (замирание) (ПНД 71–73)</i>	Дефицит привыкания Ухудшение распознавания Снижение контекстуальной обусловленности страха	[80]
Крысы Sprague-Dawley, самцы	ПНД 21	4 недели	<i>Распознавание нового объекта (не социального) (ПНД 90–93)</i> <i>Радиальный 8-лучевой лабиринт (ПНД 120–130)</i>	Ухудшение распознавания Рабочая пространственная память и переобучение не нарушены	[23]
Крысы Lister hooded, самцы	ПНД 25–28	30 дней	<i>Распознавание нового объекта (не социального)</i>	Ухудшение распознавания	[19]
Крысы Sprague-Dawley, самцы	ПНД 25–30	30 дней	<i>Водный лабиринт Морриса</i>	Улучшение обучения и долговременной пространственной памяти	[98]
Крысы Sprague-Dawley, самцы	ПНД 28	34 дня	<i>Локомоторная активность (в течение 10 мин)</i>	Снижение скорости привыкания	[24]
Крысы Wistar–Imamichi, самцы	ПНД 21	39 дней	<i>Распознавание нового объекта: – не социального – социального</i>	Улучшение распознавания – выбор из 5 объектов – выбор из 3 объектов	[121]
Крысы Lister hooded, самцы	ПНД 21	6 недель	<i>Водный лабиринт Морриса</i>	Улучшение обучения, долговременной памяти и переучивания	[129]
Крысы Lister hooded, самки	ПНД 21–23	Минимум 6 недель	<i>Распознавание нового объекта (не социального)</i> <i>Переключение внимания</i>	Ухудшение распознавания Способность к переключению внимания при смене модальности стимула нарушена	[82]
Крысы Wistar, самцы	ПНД 22–24	46–48 дней	<i>Условный рефлекс пассивного избегания (ПНД 110–120)</i> <i>Условный рефлекс активного избегания (ПНД 110–120)</i>	Ухудшение пассивного избегания Ухудшение активного избегания	[5]
Крысы Wistar, самцы	ПНД 22	8 недель	<i>Условный рефлекс пассивного избегания</i> <i>Распознавание нового объекта (не социального)</i>	Ухудшение пассивного избегания Распознавание нового объекта не нарушено	[133]
Крысы Sprague-Dawley, самцы	ПНД 22	4 недели 8 недель	<i>Водный лабиринт Морриса</i>	Ухудшение обучения Ухудшение обучения	[70]
Крысы Lister hooded, Самцы	ПНД 21	8.5 недель	<i>Переключение внимания (начиная с ПНД 80)</i>	Способность к переключению внимания при смене модальности стимула нарушена	[111]

Таблица 1. Продолжение

Объект, пол	Возраст начала СИ	Длительность СИ	Тест	Эффект	Ссылка
Крысы Lister hooded, самцы и самки	ПНД 23	8–9 недель	<i>Локомоторная активность (в течение 1 ч)</i>	Снижение скорости привыкания у крыс обоего пола	[100]
Крысы Wistar, самцы	ПНД 24	9 недель	<i>Сенсомоторная реактивность (акустический стартл-рефлекс)</i>	Дефицит кратковременного привыкания	[3]
Крысы Sprague-Dawley, самцы	ПНД 21	9–10 недель	<i>Условный рефлекс пассивного избегания</i>	Ухудшение пассивного избегания	[34]
Крысы Wistar, самцы	ПНД 26	12 недель	<i>Локомоторная активность (в течение 10 мин) Сенсомоторная реактивность (акустический стартл-рефлекс) Водный лабиринт Морриса</i>	Снижение скорости привыкания Дефицит кратковременного привыкания Ухудшение обучения, нет нарушений долговременной памяти	[8]
Крысы Lister hooded, самцы	ПНД21	12 недель	<i>Водный лабиринт Морриса</i>	Обучение и долговременная память не нарушены	[110]
Крысы Long-Evans, самцы	ПНД21	12 недель	<i>Водный лабиринт Морриса</i>	Ухудшение обучения, нет нарушений долговременной памяти	[46]
Крысы Sprague-Dawley, самцы и самки	ПНД 21	13 недель	<i>Условный рефлекс страха (замирание)</i>	Снижение контекстуальной обусловленности страха у крыс обоего пола	[129]
Крысы Wistar, самки	ПНД 35–36	16 недель	<i>Условный рефлекс пассивного избегания</i>	Ухудшение пассивного избегания	[9]
Крысы Sprague-Dawley, самцы и самки	ПНД 22	53 дня 17 недель	<i>Выработка условного рефлекса активного избегания Проверка сохранности рефлекса</i>	Ухудшение обучения у крыс обоего пола Воспроизведение рефлекса нарушено у самцов	[126]

Примечание. Локомоторная активность и сенсомоторная реактивность – оценка привыкания (неассоциативного обучения); условный рефлекс пассивного и активного избегания, условный рефлекс страха – оценка аверсивного ассоциативного обучения (включая оценку референтной и контекстно-зависимой памяти); водный лабиринт Морриса и 8-лучевой радиальный лабиринт – оценка пространственной памяти (рабочей и долговременной памяти); распознавание нового объекта – оценка эпизодической памяти; переключение внимания – оценка поведенческой гибкости.

на разных сроках у животных по мере увеличения их возраста.

В наших исследованиях мы выбрали именно такой путь: моделирование хронического стресса социальной изоляцией на крысах, параллельно у самцов и самок, начиная с их раннего возраста (наиболее чувствительный период) и до достижения ими возраста 10 мес., анализируя изменения в различных физиологических системах, обеспечивающих реализацию поведения и когнитивных функций. В данном обзоре, как сказано выше, мы рассмотрим особенности нарушений когнитивных функций у крыс, подвергнутых длительной социальной изоляции с раннего возраста: крысят

отсаживали от матерей на 26-й ПНД, социальную изоляцию начинали у самок на 33-й, а у самцов на 37-й ПНД [60], что было обусловлено необходимостью предварительной оценки поведения.

В тесте на пространственную память в лабиринте Морриса (с наиболее противоречивыми результатами, см. табл. 1) пролонгированная до 4.5 мес. социальная изоляция вызывала у крыс нарушения в процессе обучения. Такие крысы, независимо от пола, в 1-й день обучения позже достигали платформы и приплатформенной зоны, а в 1-й и 4-й (последний) дни обучения проводили больше времени в краевой зоне лабиринта, возможно, за счет усиления тигмотаксиса как

поведения, направленного на снижение стресса новой обстановки [42, 60]. Усиление тигмотаксиса мы также отмечали на другой выборке у самцов крыс Wistar после двух месяцев социальной изоляции [8]. В 1-й день обучения средняя скорость самок, подвергнутых социальной изоляции, была ниже, чем в других группах крыс. Однако на этапе обучения половые различия у крыс-изолянтов были не очевидны.

Основные различия были выявлены при проверке выработки пространственной памяти через сутки после последней обучающей сессии при удалении платформы из лабиринта: у самок, подвергнутых социальной изоляции, было обнаружено увеличение доли времени, проведенного в целевом квадранте, где ранее находилась платформа. Этот показатель иногда используют как основной для определения эффективности обучения [127]. Однако его интерпретация не согласовывалась с результатами анализа других показателей: ни время нахождения зоны платформы, ни время достижения платформенной зоны у этих самок не отличалось от показателей у социально изолированных самцов и контрольных крыс, что не дало возможности однозначно интерпретировать выявленные отличия. Мы решили использовать новый прием отсроченной проверки сохранности пространственной памяти у крыс, спустя 4 мес. после обучения. Такая проверка при отсутствии платформы в лабиринте не выявила влияния социальной изоляции на воспроизведение памяти о местоположении платформы, однако нам удалось обнаружить, что крысы всех групп быстрее достигали приплатформенной зоны, чем при первой попытке обучения за 4 мес. до этого. Также социально изолированные крысы не проводили больше времени в краевой зоне лабиринта по сравнению с крысами контрольных групп. Этот достаточно неожиданный результат свидетельствует в пользу сохранения памяти у крыс в лабиринте Морриса — контекстно-зависимой и, возможно, пространственной — даже через столь продолжительное время после обучения. Эффект не зависел ни от пола животных, ни от условий содержания. Спустя сутки в двух попытках напоминания с вновь установленной платформой было обнаружено снижение средней скорости перемещения у социально изолированных крыс, причем у самок был увеличен латентный период достижения приплатформенной зоны по сравнению с самцами. При тестировании через сутки после напоминания крысы-изолянты позже достигали приплатформенной зоны, и вновь латентный период достижения этой зоны был наибольшим в группе самок, подвергнутых социальной изоляции. Данные в целом свидетельствуют в пользу предположения о большей уязвимости пространственной памяти самок к стрессу длительной социальной изоляции. Ранее

в нашей работе [60] была подробно обсуждена возможная связь выявленных когнитивных нарушений у самок с изменениями эстрального цикла, однако мы не оценивали уровень эстрогенов в крови. Стоит отметить, что к выводу о том, что самки более уязвимы к данному виду стресса привело использование приема значительно отсроченной дополнительной проверки сохранения пространственного навыка с напоминанием. Вероятно, использование такого приема перспективно в дальнейших исследованиях когнитивных оценок в эксперименте.

Мы выявили дефицит формирования УРПИ у самцов и самок крыс после 8-месячного изолированного содержания [60] при проверке через сутки и через неделю после обучения без очевидных различий по полу по количественным показателям. Однако использование качественной оценки УРПИ по дополнительным поведенческим показателям, предложенной в работе [7], позволило обнаружить разницу между самцами и самками: качество УРПИ было ниже у социально изолированных самок по сравнению с самцами.

Как следует из приведенных в табл. 1 данных, дефицит пассивного избегания также был обнаружен в нашей работе в серии, выполненной на самках крыс Wistar, после их содержания в изоляции в течение 4.5 мес. [9]. В эксперименте на самках крыс Wistar было выявлено ухудшение ассоциативного обучения в тесте условного рефлекса активного избегания после 7.5 мес. социальной изоляции, но нарушений в сохранении памяти (по числу реакций избегания и избавления) через сутки и через 2 мес. после обучения обнаружено не было [4]. Возможным объяснением этого эффекта может быть нарушение у крыс рабочей памяти, но не процесса ее консолидации при социальной изоляции.

Обобщая данные, приведенные в табл. 1, и результаты, полученные в наших исследованиях, можно полагать, что пролонгирование социальной изоляции у крыс на срок более трех месяцев сопровождается прогрессированием ухудшения когнитивных функций по показателям разных видов памяти, а нарушения более выражены у самок крыс.

Ухудшение внимания, памяти и исполнительных функций препятствуют социальной адаптации [30]. Исходя из этого, а также из нашего предположения о большей по сравнению с самцами уязвимости самок крыс к действию стресса социальной изоляции, мы оценили социальность и предпочтение социальной новизны у самок крыс Wistar в динамике длительной социальной изоляции в трехкамерном социальном тесте. После двух месяцев социальной изоляции крысы демонстрировали повышение предпочтения социального объекта несоциальному, но одновременно

были отмечены признаки снижения предпочтения нового социального объекта уже знакомому социальному объекту (признаки снижения предпочтения “социальной новизны”). А после 8.5 мес. изоляции у крыс были выявлены признаки дефицита социальности и выраженное снижение предпочтения “социальной новизны” [11]. Эти данные свидетельствовали о зависимости влияния социальной изоляции на социальное поведение и распознавание нового социального объекта (социальную память) от ее длительности. Известно, что социальное взаимодействие играет важную роль в преодолении раннего стресса социальной изоляции, а адаптивный социальный фенотип способствует выживанию социальных видов животных [104, 108]. Мы полагаем, что увеличение общительности самок крыс после двух месяцев изоляции является проявлением стратегии преодоления стресса на данном сроке. Однако снижение предпочтения “социальной новизны” при значительном пролонгировании социальной изоляции дает основание думать о развитии у крыс нарушений процессов обработки социальной информации и социальной памяти [113], поскольку предпочтение “социальной новизны” можно отнести к когнитивным функциям, характеризующим социальное узнавание (social recognition). В совокупности с данными Toyoshima et al. [121] об улучшении социального распознавания у крыс после 5.5 нед. социальной изоляции (отметим, что эти данные получены на самцах крыс другой линии) наши данные предполагают прогрессивное ухудшение социальной адаптации у крыс при увеличении срока социальной изоляции на фоне снижения ряда когнитивных функций. С позиции гипотезы о том, что под влиянием хронического стресса происходит смещение поведения от исследования к эксплуатации уже известных, знакомых ресурсов [77], значительное снижение предпочтения нового социального объекта с увеличением сроков социальной изоляции можно рассматривать как свидетельство снижения мотивации к исследованию нового и говорить о смене стратегий преодоления стресса.

По совокупности накопленных в эксперименте данных можно проследить схожие нарушения когнитивных функций у человека и животных при длительной социальной изоляции: речь, в первую очередь, идет о нарушениях разных видов обучения и памяти, внимания, исполнительных функций. Все это в целом позволяет говорить по крайней мере о частичной валидности модели пролонгированной социальной изоляции на основании ее соответствия признанным критериям “внешней схожести” и этиологического сходства с клиническим прообразом [18]. Возвращаясь к поставленному выше вопросу о возможной связи когнитивных нарушений, индуцированных социальной изоляцией, с изменениями

функционирования одной из систем стресс-реактивности – ГГА-оси – и иммуновоспалительным ответом, рассмотрим данные о биомаркерах состояния ГГА-оси и воспаления в модельных экспериментах, то есть проанализируем соответствие модели критерию биомаркеров, включенному в состав более общего конструкционного критерия.

МАРКЕРЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГГА-ОСИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

Кортикостерон

Глюкокортикоиды как основные гормоны ГГА-оси регулируют множество физиологических процессов, включая ответ на стресс, иммунную функцию и познавательную деятельность [109]. Социальная изоляция вызывает изменения активности ГГА-оси [25, 114], однако данные по изменению гормона стресса в крови крыс противоречивы.

На крысах линии Sprague-Dawley выявлено снижение содержания кортикостерона в крови у самцов и самок крыс после 30 дней социальной изоляции (начало – ПНД 30) [99], а после 6-недельной социальной изоляции – повышение содержания кортикостерона в крови у самцов [40]. Weiss et al. [129] показали, что у самок и самцов Sprague-Dawley после 13-недельной социальной изоляции (начало социальной изоляции – ПНД 21) не был изменен базовый уровень кортикостерона в крови. На крысах линии Wistar не удалось выявить изменений содержания кортикостерона в крови самцов после 2 нед. социальной изоляции (начало – ПНД 21) [45], а после 6 нед. изоляции (начало – ПНД 21) [76] и 2 мес. изоляции (начало – ПНД 16) [107] у самцов обнаружено снижение базового уровня кортикостерона в крови. Serra et al. [114] выявили гиперсенситивность ГГА-оси у самцов крыс линии Sprague-Dawley под влиянием 30-дневной социальной изоляции: интрацеребровентрикулярное введение кортикотропин-рилизинг гормона приводило к более выраженному повышению уровня кортикостерона в крови социально изолированных крыс по сравнению с контрольными животными. Больше данных по изменению уровня кортикостерона в ответ на социальную изоляцию у разных видов приведено в обзоре [25].

В наших исследованиях не было выявлено изменения базового уровня кортикостерона в крови самцов и самок крыс Wistar после 9 мес. социальной изоляции (начало – ПНД 33 у самок, ПНД 37 у самцов) по сравнению с крысами того же пола, которых содержали в группах [60]. Очевидно, что содержание кортикостерона зависит, как минимум, от длительности социальной изоляции, ли-

нии крыс и пола животных. Свидетельствует ли отсутствие изменений в базовом уровне кортикостерона при пролонгировании социальной изоляции о развитии адаптационных изменений в состоянии ГГА-оси? По-видимому, анализ только уровня кортикостерона не достаточен для ответа на этот вопрос.

Орган-маркер стресса — надпочечники

В качестве еще одного общепринятого показателя стресс-реактивности принято оценивать вес органов-маркеров стресса, в первую очередь надпочечников. Однако и по этому показателю результаты противоречивы. У самцов Sprague-Dawley после 5 нед. социальной изоляции (начало — ПНД 24) [85] не выявлено изменение веса надпочечников, а после 6 нед. социальной изоляции обнаружено увеличение их веса [40]. У самцов Wistar после 6 нед. [76] и после 8 нед. социальной изоляции [107] вес надпочечников не был изменен. У самок крыс Wistar [44] после 13 нед. социальной изоляции (ПНД отъема от матери не указан) и у самок крыс Hooded после 14 нед. изоляции (начало — ПНД 23) [120] выявлено увеличение относительного веса надпочечников. Как и в случае с показателем уровня кортикостерона в крови, прослеживается зависимость изменений веса надпочечников от длительности социальной изоляции, линии крыс и их пола. В наших исследованиях срок социальной изоляции был существенно больше, однако результат оценок оказался схож в нескольких сериях: после 9 мес. социальной изоляции относительный вес надпочечников был увеличен у самок, но не у самцов крыс Wistar. По приведенным данным можно говорить об увеличении веса надпочечников у самок крыс разных линий на разных сроках социальной изоляции.

Глюкокортикоидные рецепторы

Ответ ГГА-оси на любой стресс, включая психосоциальный, может быть изменен за счет изменения экспрессии и/или аффинности ГР. Эффекты ГК опосредованы связыванием с ГР — ядерным рецептором, фосфопротеином, содержащим многочисленные потенциальные сайты фосфорилирования, который функционирует как лиганд-зависимый транскрипционный фактор [88, 125]. Социальная изоляция может нарушать функционирование ГР (см. обзор [25]). Сведения об экспрессии ГР в мозге при социальной изоляции разнятся. Например, после 8-недельной социальной изоляции взрослых самок крыс Sprague-Dawley было обнаружено снижение экспрессии ГР в отделах гиппокампа и вентромедиальном ядре гипоталамуса [103], а 13-недельная социальная изоляция крыс Sprague-Dawley обоего пола не сопровождалась изменением экспрессии ГР ни в одном из изученных отделов гиппокампа (CA1, CA3, зубчатая извилина) [129].

В наших исследованиях с началом длительной социальной изоляции в подростковом периоде было выявлено изменение экспрессии ГР в структурах мозга и самцов, и самок крыс Wistar [11, 12, 115]. После 9 мес. социальной изоляции у крыс обоего пола выявлено повышение экспрессии ГР во фронтальной коре мозга, а в гиппокампе только у самцов отмечено снижение экспрессии ГР. Несмотря на отсутствие изменений содержания кортикостерона в крови на данном сроке изоляции, результаты свидетельствуют об изменениях функционирования ГГА-оси и подтверждают формирование у животных ответа на стресс. Отметим, что повышение экспрессии ГР во фронтальной коре было обнаружено в наших исследованиях у самок и после 5 мес. изоляции [11]. На основании наших данных об изменении социального интереса у крыс уже после двух месяцев изоляции нельзя исключить, что повышение экспрессии ГР в мозге происходит на ранних сроках социальной изоляции и сохраняется при пролонгировании этого стрессирующего воздействия. Djordjevic et al. [36] по результатам анализа состояния ГГА-оси и ГР у самцов Wistar, подвергнутых трехнедельной социальной изоляции во взрослом возрасте, пришли к заключению о том, что стресс-специфические ответы ГР преимущественно выявляются в префронтальной коре, а не в гиппокампе. Несмотря на то, что в наших исследованиях длительность стресса социальной изоляции была значительно больше, а его действие начиналось в подростковом периоде, полученные результаты принципиально согласуются с наблюдением Djordjevic et al. [36]. По существующим представлениям преимущественно ГР гиппокампа обеспечивают эффективность петли отрицательной обратной связи по ГГА-оси при действии хронического стресса [27, 57, 72], а снижение экспрессии ГР в этой структуре ухудшает способность регулировать ответ на стресс [69]. Выявленное в наших исследованиях снижение экспрессии ГР в гиппокампе самцов крыс может свидетельствовать о формировании у них дефицита механизмов регуляции по ГГА-оси под влиянием длительной 9-месячной социальной изоляции, что требует отдельного анализа, так как ставит вопрос о возможном начале развития глюкокортикоидной резистентности [6].

По данным Perlman et al. [97], в мозге подростков и взрослых отмечен высокий уровень экспрессии мРНК ГР в префронтальной коре. Предполагается, что когнитивные и эмоциональные процессы, которые регулируются этими областями мозга, могут быть чувствительны к регуляции глюкокортикоидами в зависимости от возраста [72]. Возможно, что выявленное в наших работах повышение экспрессии ГР во фронтальной коре мозга у взрослых крыс обоего пола отражает развитие процессов адаптации к хроническому действию стресса социальной изоляции для компенсации вызванных им нарушений когнитивных функций.

МАРКЕРЫ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СОЦИАЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

В случаях, когда длительный психологический или физиологический стресс гиперактивирует ГГА-ось, развивается ГР-резистентность, и, как сказано выше, появляются признаки нейровоспаления [57], так как не реализуется компенсаторный механизм – противовоспалительный эффект активации рецепторов глюкокортикоидами, осуществляемый путем ингибирования провоспалительных сигнальных путей [16]. Отметим, что этот эффект зависит от уровня половых гормонов: эстрогены снижают, в то время как тестостерон повышает эффективность опосредованного глюкокортикоидами подавления активности ГГА-оси, что может частично объяснять разницу между полами в восстановлении после стресса [43]. При хроническом стресс-индуцированном воспалении, сопровождающемся неконтролируемой секрецией провоспалительных цитокинов, ответная активация ГГА-оси с включением механизмов секреции ГК может способствовать торможению нейровоспалительной реакции, однако цитокины, в свою очередь, способны снижать экспрессию ГР и тормозить транслокацию ГР из цитоплазмы в ядро, а также увеличивать экспрессию относительно инертной изоформы ГР [92], тем самым препятствуя развитию защитного ответа.

В эксперименте показано, что повышение уровня IL-1 β в мозге участвует в нарушении контекстуально обусловленного страха, вызванного социальной изоляцией [17, 101]: у взрослых самцов крыс Sprague-Dawley после нескольких часов социальной изоляции, примененной сразу после выработки обусловливания, обнаружили повышение содержания IL-1 β в гиппокампе, что сопровождалось нарушением памяти. Более того, интрацеребровентрикулярное введение антагониста IL-1 рецептора после выработки страха предотвращало влияние социальной изоляции на нарушение контекстуально-зависимой памяти. Как у самцов, так и у самок крыс Sprague-Dawley 9-недельная социальная изоляция (начало – ПНД 21–23) вызывала повышение уровня провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF-alpha, IFN-gamma) в крови [58]. Участие провоспалительных цитокинов в когнитивных процессах показано также в экспериментах на грызунах другого рода – на самцах мышей C57Bl/6 [49]: социальная изоляция длительностью 4 нед. (начало – ПНД 31) сама по себе не нарушала пространственное поведение животных в Y-образном лабиринте и распознавание нового объекта, однако после введения в дорзальный гиппокамп лентивируса для оверэкспрессии IL-1 β у социально изолированных животных отмечали дефицит спонтанной альтернации и памяти о несомном объекте. IL-1 β может участвовать в процессах модуляции синаптической пластичности и нейрогенеза в

гиппокампе [73, 90], которые нарушены при социальной изоляции [21].

Десятидневная социальная изоляция (начало – ПНД 21) самцов крыс Wistar нарушала привыкание по оценке локомоторной активности (тестирование в течение 20 минут), что сопровождалось снижением мРНК противовоспалительного цитокина IL-10 и содержания самого белка в крови крыс, а также снижением экспрессии белка IL-6 в гиппокампе и его мРНК в префронтальной коре мозга [31]. Следовательно, аверсивное действие социальной изоляции, начатой в раннем возрасте, снижало способность крыс вырабатывать цитокины с про- и противовоспалительным действием.

Однако в наших исследованиях при значительно более длительной социальной изоляции нам не удалось обнаружить изменений уровня IL-6 либо IL-1 β у самцов Wistar ни в одной из структур мозга. Изменения экспрессии провоспалительных цитокинов были выявлены только в мозге самок: это снижение экспрессии IL-1 β во фронтальной коре после 5 мес. социальной изоляции и преимущественное снижение IL-1 β и/или IL-6 гиппокампе и стриатуме после 5 и 9 мес. изоляции [11, 12]. Поскольку после 5 мес. социальной изоляции повышение уровня ГР было выявлено только во фронтальной коре мозга самок, можно предположить, что именно активация ГГА-оси способствовала снижению уровня провоспалительного IL-1 β . Наблюдение о разнонаправленности изменения экспрессии ГР и IL-1 β позволяет с осторожностью предположить развитие признаков нейровоспаления у самок крыс в первые месяцы действия хронического стресса социальной изоляции и последующее включение адаптационных механизмов преодоления провоспалительного ответа. Однако в гиппокампе и стриатуме самок, демонстрировавших ухудшение когнитивных функций в сравнении с самцами, снижение экспрессии IL-1 β и/или IL-6 не сопровождалось повышением уровня ГР. Является ли такое снижение экспрессии провоспалительных цитокинов частью механизмов адаптации к пролонгированному стрессу у самок? Обусловлено ли оно влиянием половых гормонов на эффективность опосредованного глюкокортикоидами подавления активности ГГА-оси или на другие мишени? Связано ли такое снижение экспрессии цитокинов и, если да, то как, с ухудшением когнитивных способностей? Отметим, что мы не оценивали уровень цитокинов с преимущественно противовоспалительным действием и не можем судить о том, был ли уровень таких цитокинов в мозге увеличен. Сложности для понимания механизмов развития адаптивного ответа по ГГА-оси при пролонгировании социальной изоляции добавляет и тот факт, что у самцов после 9 мес. изоляции ни повышение экспрессии ГР во фронтальной коре, ни снижение экспрессии ГР в гиппокампе не сопровождалось изменениями экспрессии провоспалительных цитокинов. В настоящее вре-

мя вопросы о путях взаимодействия ГГА-оси и иммуновоспалительных медиаторов, а также о возможных механизмах формирования адаптивного ответа при действии пролонгированного психосоциального стресса у особей разного пола остаются открытыми. К поиску ответов на эти вопросы, на наш взгляд, целесообразно привлекать данные о динамике адаптационных изменений, включая оценку выбора стратегии преодоления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Когнитивные расстройства являются составляющей последствий длительного стресса социальной изоляции у социально живущих млекопитающих. Эти расстройства сопровождаются изменениями состояния ГГА-оси и появлением признаков иммуновоспалительного ответа, о чем свидетельствует характер изменения различных биомаркеров. Однако физиологические и патофизиологические механизмы взаимосвязи между системами стресс-реактивности, иммуновоспалительными реакциями и когнитивным дефицитом остаются во многом неясными. В целом, накопленные данные позволяют говорить о том, что увеличение срока социальной изоляции до нескольких месяцев сопровождается ухудшением когнитивных функций по показателям разных видов обучения и памяти.

Для выявления таких нарушений в эксперименте может быть полезным прием повторной оценки выработанного навыка у животных с последующим напоминанием через продолжительный отрезок времени на модели пролонгированной социальной изоляции. Такой прием, в сопоставлении с оценкой динамики маркеров систем стресс-реактивности и иммуновоспалительного ответа, открывает возможность выявить половые различия в снижении когнитивных функций под влиянием длительной социальной изоляции и оценить вклад самих систем стресс-реактивности и механизмов воспаления в развитие когнитивного дефицита.

Данные о характере изменения биомаркеров, характеризующих состояние ГГА-оси и иммуновоспалительный ответ, полученные на модели пролонгированной социальной изоляции, приводящей к нарушению когнитивных функций, свидетельствуют о высокой трансляционной значимости этой модели. Использование данной модели, на наш взгляд, может быть полезным для выяснения нейробиологических основ адаптационно-компенсаторных механизмов при длительной социальной изоляции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Василенко Е.А.* Социальный стресс и его влияние на социально-психологическую адаптацию личности. Челябинск: Южно-Уральский научный центр Российской академии образования, 2019. 272 с.

2. *Ватаева Л.А., Михайленко В.А., Кассиль В.Г.* Влияние сроков отлучения от самки на поведение в открытом поле и состоянии симпатoadренальной системы у крыс, выращенных в условиях социальной изоляции // Журн. эвол. биохим. физиол. 2002. Т. 38. № 1. С. 66. PMID: 11966207
3. *Крупина Н.А., Хлебникова Н.Н., Орлова И.Н.* Ранняя социальная изоляция увеличивает агрессивность и нарушает кратковременное привыкание у крыс // Патол. физиол. эксп. тер. 2015. Т. 59. № 4. С. 4. PMID: 27116871
4. *Крупина Н.А., Ширенова С.Д., Хлебникова Н.Н.* Длительная социальная изоляция ухудшает обучение в тесте условного рефлекса активного избегания у самок крыс // Тезисы XIX международного междисциплинарного конгресса “НЕЙРОНАУКА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И ПСИХОЛОГИИ”, 4–10 июня 2023 г., Судак, Крым, Россия. С. 162. <https://doi.org/10.29003/m3276.sudak.ns2023-19/162-163>
5. *Левшина И.П., Пасикова Н.В., Шуйкин Н.Н.* Выработка условных реакций избегания и морфометрические характеристики сенсомоторной коры крыс, социально депривированных в раннем онтогенезе // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2005. Т. 55. № 4. С. 558. PMID: 16217971
6. *Меркулов В.М., Меркулова Т.И., Бондарь Н.П.* Механизмы формирования глюкокортикоидной резистентности в структурах головного мозга при стресс-индуцированных психопатологиях // Биохимия. 2017. Т. 82. № 3. С. 494.
7. *Павлова И.В., Брошевицкая Н.Д., Онуфриев М.В., Моисеева Ю.В.* Половые различия в тревожно-депрессивном и оборонительном поведении крыс Вистар // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2020. Т. 70. № 2. С. 243. <https://doi.org/10.31857/S0044467720020100>
8. *Хлебникова Н.Н., Медведева Ю.С., Крупина Н.А.* Ранняя социальная изоляция, вызывающая эмоционально-мотивационные нарушения у крыс, сопровождается дефицитом кратковременного привыкания, но не влияет на пространственную память // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2018. Т. 68. № 5. С. 646. <https://doi.org/10.1134/S0044467718050052>
9. *Ширенова С.Д.* Влияние социальной изоляции на выработку условного рефлекса пассивного избегания у самок крыс. *Cognitive Neuroscience – 2020: материалы международного форума, 11–12 декабря 2020 г., Екатеринбург* // [отв. ред. Э.Э. Сыманюк]; Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Уральский федеральный университет. Екатеринбург: Изд-во Урал. Ун-та. 2021. Екатеринбург, 11–12 декабря, 2020. С. 329.
10. *Ширенова С.Д., Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А.* Изменения социальной новизны и предпочтения социальной новизны у самок крыс в условиях пролонгированной социальной изоляции // Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова. 2022. Т. 72. № 4. С. 520. (<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48767041>) <https://doi.org/10.31857/S0044467722040104>
11. *Ширенова С.Д., Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А.* Экспрессия интерлейкинов IL-1 β и IL-6 и рецепторов глюкокортикоидов в структурах мозга самок крыс, подвергнутых длительной социальной изоляции // Тезисы VI Международной междисциплинарной конференции “Современные про-

- блемы системной регуляции физиологических функций”, посвященной 90-летию со дня рождения академика К.В. Судакова. Июль, 6–8, 2022. Москва. С. 552.
12. *Ширенова С.Д., Хлебникова Н.Н., Крупина Н.А.* Экспрессия рецепторов глюкокортикоидов и интерлейкинов IL-1 β и IL-6 в структурах мозга крыс, подвергнутых длительной социальной изоляции: половые различия // Патогенез. 2022. Т. 20. № 3. С. 147.
<https://doi.org/10.25557/2310-0435.2022.03.147-148>
 13. *Aisa B., Gil-Bea F.J., Marcos B. et al.* Neonatal stress affects vulnerability of cholinergic neurons and cognition in the rat: Involvement of the HPA axis // *Psychoneuroendocrinology*. 2009. V. 34. № 10. P. 1495.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.003>
 14. *Almulla A.F., Al-Hakeim H.K., Maes M.* Chronic fatigue and affective symptoms in acute and long COVID are attributable to immune-inflammatory pathways // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2023. V. 77. № 2. P. 125.
<https://doi.org/10.1111/pcn.13514>
 15. *Barendse M.E.A., Flannery J., Cavanagh C. et al.* Longitudinal change in adolescent depression and anxiety symptoms from before to during the COVID-19 pandemic // *J. Res. Adolesc.* 2023. V. 33. № 1. P. 74.
<https://doi.org/10.1111/jora.12781>
 16. *Barnes P.J.* Glucocorticosteroids // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017. V. 237. P. 93.
https://doi.org/10.1007/164_2016_62
 17. *Barrientos R., Sprunger D., Campeau S. et al.* Brain-derived neurotrophic factor mRNA downregulation produced by social isolation is blocked by intrahippocampal interleukin-1 receptor antagonist // *Neuroscience*. 2003. V. 121. № 4. P. 847.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(03\)00564-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00564-5)
 18. *Belzung C., Lemoine M.* Criteria of validity for animal models of psychiatric disorders: focus on anxiety disorders and depression // *Biol. Mood Anxiety Disord.* 2011. V. 1. № 1. P. 9.
<https://doi.org/10.1186/2045-5380-1-9>
 19. *Bianchi M., Fone K.F.C., Azmi N. et al.* Isolation rearing induces recognition memory deficits accompanied by cytoskeletal alterations in rat hippocampus // *Eur. J. Neurosci.* 2006. V. 24. № 10. P. 2894.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05170.x>
 20. *Bick J., Zeanah C.H., Fox N.A., Nelson C.A.* Memory and executive functioning in 12-Year-old children with a history of institutional rearing // *Child Dev.* 2018. V. 89. P. 495.
<https://doi.org/10.1111/cdev.12952>
 21. *Biggio F., Mostallino M.C., Talani G. et al.* Social enrichment reverses the isolation-induced deficits of neuronal plasticity in the hippocampus of male rats // *Neuropharmacology*. 2019. V. 151. P. 45.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.03.030>
 22. *Bos K.J., Fox N., Zeanah C.H., Nelson C.A.* Effects of early psychosocial deprivation on the development of memory and executive function // *Front. Behav. Neurosci.* 2009. V. 3. 16.
<https://doi.org/10.3389/neuro.08.016.2009>
 23. *Braun M.D., Kisko T.M., Witt S.H. et al.* Long-term environmental impact on object recognition, spatial memory, and reversal learning capabilities in Cacna1c haploinsufficient rats // *Hum. Mol. Genet.* 2019. V. 28. № 24. P. 4113.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddz235>
 24. *Brenes J.C., Padilla M., Fornaguera J.* A detailed analysis of open-field habituation and behavioral and neurochemical antidepressant-like effects in postweaning enriched rats // *Behav. Brain Res.* 2009. V. 197. № 1. P. 125.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.08.014>
 25. *Cacioppo J.T., Cacioppo S., Capitanio J.P., Cole S.W.* The Neuroendocrinology of Social Isolation // *Annu. Rev. Psychol.* 2015. V. 66. № 1. P. 733.
<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015240>
 26. *Card J.P.* Early experience modifies the postnatal assembly of autonomic emotional motor circuits in rats // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 40. P. 9102.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2345-05.2005>
 27. *Cintra A., Bhatnagar M., Chadi G. et al.* Glial and neuronal glucocorticoid receptor immunoreactive cell populations in developing, adult, and aging brain // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1994. V. 736. P. 42.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1994.tb39210.x>
 28. *Cole S.W., Hawkley L.C., Arevalo J.M. et al.* Social regulation of gene expression in human leukocytes // *Genome Biol.* 2007. V. 8. R189.
<https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-9-r189>
 29. *Cole S.W., Hawkley L.C., Arevalo J.M.G., Cacioppo J.T.* Transcript origin analysis identifies antigen-presenting cells as primary targets of socially regulated gene expression in leukocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. V. 108. № 7. P. 3080.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1014218108>
 30. *Colvert E., Rutter M., Kreppner J. et al.* Do theory of mind and executive function deficits underlie the adverse outcomes associated with profound early deprivation?: findings from the English and Romanian adoptees study // *J. Abnorm. Child Psychol.* 2008. V. 36. № 7. P. 1057.
<https://doi.org/10.1007/s10802-008-9232-x>
 31. *Corsi-Zuelli F., Fachim H.A., Loureiro C.M. et al.* Prolonged periods of social isolation from weaning reduce the anti-inflammatory cytokine IL-10 in blood and brain // *Front. Neurosci.* 2019. V. 12. 1011.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.01011>
 32. *Couzin-Frankel J.* National Institutes of Health. Needed: more females in animal and cell studies // *Science*. 2014. V. 344. № 6185. P. 679.
<https://doi.org/10.1126/science.344.6185.679>
 33. *Coyle C.E., Dugan E.* Social isolation, loneliness and health among older adults // *J. Aging Health.* 2012. V. 24. № 8. P. 1346.
<https://doi.org/10.1177/0898264312460275>
 34. *Del Arco A., Zhu S.W., Terasmaa A., Mohammed A.H., Fuxe K.* Hyperactivity to novelty induced by social isolation is not correlated with changes in D2 receptor function and binding in striatum // *Psychopharmacology*. 2004. V. 171. P. 148.
<https://doi.org/10.1007/s00213-003-1578-8>
 35. *Dixit N.M., Churchill A., Nsair A., Hsu J.J.* Post-acute COVID-19 syndrome and the cardiovascular system: What is known? // *Am. Heart. J. Plus.* 2021. V. 5. 100025.
<https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2021.100025>
 36. *Djordjevic A., Adzi M., Djordjevic J., Radojic M.B.* Stress type dependence of expression and cytoplasmic-nuclear partitioning of glucocorticoid receptor, hsp90 and hsp70 in Wistar rat brain // *Neuropsychobiology*. 2009. V. 59. № 4. P. 213.
<https://doi.org/10.1159/000223733>
 37. *Dumas J.A., Newhouse P.A.* The cholinergic hypothesis of cognitive aging revisited again: cholinergic func-

- tional compensation // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2011. V. 99. № 2. P. 254.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.02.022>
38. *Einson D.F., Morgan M.J.* A critical period for social isolation in the rat // *Dev. Psychobiol.* 1977. V. 10. № 2. P. 123.
<https://doi.org/10.1002/dev.420100205>
 39. *Fone K.C.F., Porkess M.V.* Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents – relevance to developmental neuropsychiatric disorders // *Neurosci Biobehav Rev.* 2008. V. 32. № 6. P. 1087.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.03.003>
 40. *Gamallo A., Villanua A., Trancho G., Fraile A.* Stress adaptation and adrenal activity in isolated and crowded rats // *Physiol. Behav.* 1986. V. 36. P. 217.
[https://doi.org/10.1016/0031-9384\(86\)90006-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(86)90006-5)
 41. *Gapp K., Ziegler L., Tweedie-Cullen R.Y., Mansuy I.M.* Early life epigenetic programming and transmission of stress-induced traits in mammals // *BioEssays.* 2014. V. 36. № 5. P. 491.
<https://doi.org/10.1002/bies.201300116>
 42. *Garthe A., Behr J., Kempermann G.* Adult-generated hippocampal neurons allow the flexible use of spatially precise learning strategies // *PloS One.* 2009. V. 4. № 5. e5464.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005464>
 43. *Goel N., Workman J.L., Lee T.T., Innala L., Viau V.* Sex differences in the HPA axis // *Compr. Physiol.* 2014. V. 4. № 3. P. 1121.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c130054>
 44. *Hatch A.M., Wiberg G.S., Zawadzka Z. et al.* Isolation syndrome in the rat // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1965. V. 7, № 5. P. 737.
[https://doi.org/10.1016/0041-008x\(65\)90132-8](https://doi.org/10.1016/0041-008x(65)90132-8)
 45. *Heidbreder C.A., Weiss I.C., Domeney A.M. et al.* Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome // *Neuroscience.* 2000. V. 100. № 4. P. 749.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00336-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00336-5)
 46. *Hellemans K.G.C., Benge L.C., Olmstead M.C.* Adolescent enrichment partially reverses the social isolation syndrome // *Brain Res. Dev. Brain Res.* 2004. V. 150. P. 103.
<https://doi.org/10.1016/j.devbrainres.2004.03.003>
 47. *Holt-Lunstad J., Smith T.B., Layton J.B.* Social relationships and mortality risk: A meta-analytic review // *PLoS Medicine.* 2010. V. 7. № 7. e1000316.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000316>
 48. *Hossain M.M., Tasnim S., Sultana A. et al.* Epidemiology of mental health problems in COVID-19: A review // *F1000Research.* 2020. V. 9. 636.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.24457.1>
 49. *Hueston C.M., Cryan J.F., Nolan Y.M.* Adolescent social isolation stress unmasks the combined effects of adolescent exercise and adult inflammation on hippocampal neurogenesis and behavior // *Neuroscience.* 2017. V. 365. P. 226.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.09.020>
 50. *Ibrahim R., Abolfathi Momtaz Y., Hamid T.A.* Social isolation in older Malaysians: prevalence and risk factors // *Psychogeriatrics.* 2013. V. 13. P. 71.
<https://doi.org/10.1111/psyg.12000>
 51. *Ingram J., Hand C.J., Maciejewski G.* Social isolation during COVID-19 lockdown impairs cognitive function // *Appl. Cogn. Psychol.* 2021. V. 35. № 4. P. 935.
<https://doi.org/10.1002/acp.3821>
 52. *Jang Y., Choi E.Y., Park N.S. et al.* Cognitive health risks posed by social isolation and loneliness in older Korean Americans // *BMC Geriatrics.* 2021. V. 21. № 1. 123.
<https://doi.org/10.1186/s12877-021-02066-4>
 53. *Joyce J., Ryan J., Owen A. et al.* Social isolation, social support, and loneliness and their relationship with cognitive health and dementia // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2022. V. 37. № 1. P. 1.
<https://doi.org/10.1002/gps.5644>
 54. *Karelina K., DeVries A.C.* Modeling social influences on human health // *Psychosom. Med.* 2011. V. 73. № 1. P. 67.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3182002116>
 55. *Karpenko O., Syunyakov T.S., Kulygina M.A. et al.* Impact of COVID-19 pandemic on anxiety, depression and distress –online survey results amid the pandemic in Russia // *Consortium Psychiatricum.* 2020. V. 1. № 1. P. 8.
<https://doi.org/10.17650/2712-7672-2020-1-1-8-20>
 56. *Khandelwal S.K., Bhatia A., Mishra A.K.* Psychological adaptation of Indian expeditioners during prolonged residence in Antarctica // *Indian J. Psychiatry.* 2017. V. 59. P. 313.
https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_296_16
 57. *Kim Y.-K., Na K.-S., Myint A.-M., Leonard B.E.* The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression // *Prog. NeuroPsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2016. V. 64. P. 277
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.008>
 58. *Ko C.Y., Liu Y.P.* Disruptions of sensorimotor gating, cytokines, monoamines, and genes in both sexes of rats reared in social isolation can be ameliorated by oral chronic quetiapine administration // *Brain Behav. Immun.* 2016. V. 51. P. 119.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.08.003>
 59. *Kokras N., Sotiropoulos I., Besinis D. et al.* Neuroplasticity-related correlates of environmental enrichment combined with physical activity differ between the sexes // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2019. V. 29. № 1. P. 1.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.1107>
 60. *Krupina N.A., Shirenova S.D., Khlebnikova N.N.* Prolonged social isolation, started early in life, impairs cognitive abilities in rats depending on sex // *Brain Sci.* 2020. V. 10. 799.
<https://doi.org/10.3390/brainsci10110799>
 61. *Labos E., Zabala K., Renato A. et al.* Restricción cognitiva durante la cuarentena por COVID-19 [Cognitive impairment during the COVID-19- social isolation period] // *Medicina (B Aires).* 2021. V. 81. № 5. P. 722. PMID: 34633944. [Article in Spanish]
 62. *Landeiro F., Barrows P., Nuttall Musson E., Gray A.M., Leal J.* Reducing social isolation and loneliness in older people: a systematic review protocol // *BMJ Open.* 2017. V. 7. № 5. e013778.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013778>
 63. *Laws K.R., Irvine K., Gale T.M.* Sex differences in cognitive impairment in Alzheimer's disease // *World J. Psychiatry.* 2016. V. 6. № 1. P. 54.
<https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i1.54>
 64. *Lazarus R.S.* Coping theory and research: past, present, and future // *Psychosom. Med.* 1993. V. 55. № 3. P. 234.
<https://doi.org/10.1097/00006842-199305000-00002>

65. Lee C.C.E., Ali K., Connell D. et al. COVID-19-associated cardiovascular complications // *Diseases*. 2021. V. 9. 47. <https://doi.org/10.3390/diseases9030047>
66. Leigh-Hunt N., Bagguley D., Bash K. et al. An overview of systematic reviews on the public health consequences of social isolation and loneliness // *Public Health*. 2017. V. 152. P. 157. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.07.035>
67. Leschak C.J., Eisenberger N. Two distinct immune pathways linking social relationships with health: Inflammatory and antiviral processes // *Psychosom. Med.* 2019. V. 81. P. 711. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000685>
68. Liu P.Z., Nusslock R. How stress gets under the skin: early life adversity and glucocorticoid receptor epigenetic regulation // *Curr. Genomics*. 2018. V.19. № 8. P. 653. <https://doi.org/10.2174/1389202919666171228164350>
69. Loftis J.M., Firsick E., Shirley K. et al. Inflammatory and mental health sequelae of COVID-19 // *Compr. Psychoneuroendocrinol.* 2023. V. 15. 100186. <https://doi.org/10.1016/j.cpnec.2023.100186>
70. Lu L., Bao G., Chen H. et al. Modification of hippocampal neurogenesis and neuroplasticity by social environments // *Exp. Neurol.* 2003. V. 18. P. 600. [https://doi.org/10.1016/s0014-4886\(03\)00248-6](https://doi.org/10.1016/s0014-4886(03)00248-6)
71. Lukkes J.L., Watt M.J., Lowry C.A., Forster G.L. Consequences of post-weaning social isolation on anxiety behavior and related neural circuits in rodents // *Front. Behav. Neurosci.* 2009. V. 3. 18. <https://doi.org/10.3389/neuro.08.018.2009>
72. Lupien S.J., McEwen B.S., Gunnar M.R., Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. V. 10. № 6. P. 434. <https://doi.org/10.1038/nrn2639>
73. Machado I., Schiöth H.B., Lasaga M., Scimonelli T. IL-1 β reduces GluA1 phosphorylation and its surface expression during memory reconsolidation and α -melanocyte-stimulating hormone can modulate these effects // *Neuropharmacology*. 2018. V. 128. P. 314. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.09.041>
74. Malcolm M., Frost H., Cowie J. Loneliness and social isolation causal association with health-related lifestyle risk in older adults: a systematic review and meta-analysis protocol // *Syst. Rev.* 2019. V. 8. № 48. P. 1. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-0968-x>
75. Mann L.M., Walker B.R. The role of equanimity in mediating the relationship between psychological distress and social isolation during COVID-19 // *J. Affect. Disord.* 2022. V. 296. P. 370. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.087>
76. Maslova L.N., Bulygina V.V., Amstislavskaya T.G. Prolonged social isolation and social instability in adolescence in rats: immediate and long-term physiological and behavioral effects // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2010. V. 40. P. 955. <https://doi.org/10.1007/s11055-010-9352-y>
77. Matisz C.E., Badenhurst C.A., Gruber A.J. Chronic unpredictable stress shifts rat behavior from exploration to exploitation // *Stress*. 2021. V. 24. № 5. P. 635. <https://doi.org/10.1080/10253890.2021.1947235>
78. Matthews G.A., Tye K.M. Neural mechanisms of social homeostasis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2019. V. 1457. № 1. P. 5. <https://doi.org/10.1111/nyas.14016>
79. McGaugh J.L., Roozendaal B. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2002. V. 12. P. 205. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(02\)00306-9](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(02)00306-9)
80. McIntosh A.L., Ballard T.M., Steward L.J., Moran P.M., Fone K.C.F. The atypical antipsychotic risperidone reverses the recognition memory deficits induced by post-weaning social isolation in rats // *Psychopharmacology*. 2013. V. 228. P. 31. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3011-2>
81. McLaughlin K.A., Sheridan M.A., Nelson Ch.A. Neglect as a violation of species-expectant experience: Neurodevelopmental consequences // *Biol. Psychiatry*. 2017. V. 82. № 7. P. 462. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.02.1096>
82. McLean S., Grayson B., Harris M. et al. Isolation rearing impairs novel object recognition and attentional set shifting performance in female rats // *J. Psychopharmacol.* 2008. V. 24. № 1. P. 57. <https://doi.org/10.1177/0269881108093842>
83. 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. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.086>
84. Naumova O.Y., Rychkov S.Y., Kornilov S.A. et al. Effects of early social deprivation on epigenetic statuses and adaptive behavior of young children: A study based on a cohort of institutionalized infants and toddlers // *PLoS One*. 2019. V. 14. № 3. e0214285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214285>
85. Ness J.W., Marshall T.R., Aravich P.F. Effects of rearing condition on activity-induced weight loss // *Dev. Psychobiol.* 1995. V. 28. № 3. P. 165. <https://doi.org/10.1002/dev.420280304>
86. Noguchi T., Kubo Y., Hayashi T. et al. Social isolation and self-reported cognitive decline among older adults in Japan: A longitudinal study in the COVID-19 pandemic // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2021. V. 22. № 7. P. 1352.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.05.015>
87. Nowland R., Robinson S.J., Bradley B.F., Summers V., Qualter P. Loneliness, HPA stress reactivity and social threat sensitivity: Analyzing naturalistic social challenges // *Scand. J. Psychol.* 2018. V. 59. № 5. P. 540. <https://doi.org/10.1111/sjop.12461>
88. Oakley R.H., Cidlowski J.A. The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. V. 132. № 5. P. 1033. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.007>
89. Okuda S., Roozendaal B., McGaugh J.L. Glucocorticoid effects on object recognition memory require training-associated emotional arousal // *Proc. Natl Acad. Sci.* 2004. V. 101. № 3. P. 853. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307803100>
90. O'Leime C.S., Cryan J.F., Nolan Y.M. Nuclear deterrents: Intrinsic regulators of IL-1 β -induced effects on hippocampal neurogenesis // *Brain Behav. Immun.* 2017. V. 66. P. 394. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.07.153>
91. Oyola M.G., Handa R.J. Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: Sex differences in regulation of stress responsivity // *Stress*. 2017. V. 20. № 5. P. 476. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>

92. *Pace T.W.W., Mille A.H.* Cytokines and glucocorticoid receptor signaling // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009. V. 1179. № 1. P. 86.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04984.x>
93. *Pais R., Ruano L., Moreira C. et al.* Social support and cognitive impairment: results from a portuguese 4-year prospective study // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. V. 18. № 16. 8841.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18168841>
94. *Paul S., Jeon W.K., Bizon J.L., Han J.-S.* Interaction of basal forebrain cholinergic neurons with the glucocorticoid system in stress regulation and cognitive impairment // *Front. Aging Neurosci.* 2015. V. 7. 43
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00043>
95. *Pechtel P., Pizzagalli D.A.* Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature // *Psychopharmacology.* 2010. V. 214. P. 55.
<https://doi.org/10.1007/s00213-010-2009-2>
96. *Perissinotto C.M., Stijacic C.I., Covinsky K.E.* Loneliness in older persons // *Arch. Intern. Med.* 2012. V. 172. № 14. P. 1078.
<https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.1993>
97. *Pertman W.R., Webster M.J., Herman M.M., Kleinman J.E., Weickert C.S.* Age-related differences in glucocorticoid receptor mRNA levels in the human brain // *Neurobiol. Aging.* 2007. V. 28 P. 447.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.01.010>
98. *Pisu M.G., Dore R., Mostallino M.C. et al.* Down-regulation of hippocampal BDNF and Arc associated with improvement in aversive spatial memory performance in socially isolated rats // *Behav. Brain Res.* 2011. V. 222. № 1. P. 73.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.03.021>
99. *Pisu M.G., Garau A., Boero G. et al.* Sex differences in the outcome of juvenile social isolation on HPA axis function in rats // *Neuroscience.* 2016. V. 320. P. 172.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.02.009>
100. *Powell S.B., Swerdlow N.R., Pitcher L.K., Geyer M.A.* Isolation rearing-induced deficits in prepulse inhibition and locomotor habituation are not potentiated by water deprivation // *Physiol. Behav.* 2002. V. 77. P. 55.
[https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(02\)00817-x](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(02)00817-x)
101. *Pugh C., Nguyen K.T., Gonyea J.L. et al.* Role of interleukin-1 beta in impairment of contextual fear conditioning caused by social isolation // *Behav. Brain Res.* 1999. V. 106. № 1–2. P. 109.
[https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(99\)00098-4](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(99)00098-4)
102. *Raison C.L., Capuron L., Miller A.H.* Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression // *Trends Immunol.* 2006. V. 27. № 3. P. 24.
<https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006>
103. *Ramos-Ortolaza D.L., Doreste-Mendez R.J., Alvarado-Torres J.K., Torres-Reveron A.* Ovarian hormones modify anxiety behavior and glucocorticoid receptors after chronic social isolation stress // *Behav. Brain Res.* 2017. V. 328. P. 115.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.04.016>
104. *Rivera-Irizarry J.K., Skelly M.J., Pleil K.E.* Social isolation stress in adolescence, but not adulthood, produces hypersocial behavior in adult male and female c57bl/6j mice // *Front. Behav. Neurosci.* 2020. V. 14. 129.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00129>
105. *Rodriguez-Romaguera J., Stuber G.D.* Social isolation co-opts fear and aggression circuits // *Cell.* 2018. V. 173. № 5. P. 1071.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.031>
106. *Rom O., Reznick A.Z.* The stress reaction: A historical perspective // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015. V. 905. P. 1.
https://doi.org/10.1007/5584_2015_195
107. *Sánchez M.M., Aguado F., Sanchez-Toscano F., Saphier D.* Neuroendocrine and immunocytochemical demonstrations of decreased hypothalamo-pituitary-adrenal axis responsiveness to restraint stress after long-term social isolation // *Endocrinology.* 1998. V. 139. P. 579.
<https://doi.org/10.1210/endo.139.2.5720>
108. *Sandi C., Haller J.* Stress and the social brain: behavioural effects and neurobiological mechanisms // *Nat. Rev. Neurosci.* 2015. V. 16. № 5. P. 290.
<https://doi.org/10.1038/nrn3918>
109. *Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U.* How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions // *Endocr. Rev.* 2000. V. 21. № 1. P. 55.
<https://doi.org/10.1210/edrv.21.1.0389>
110. *Schrijver N.C.A., Bahr N.I., Weiss I.C., Wurbel H.* Dissociable effects of isolation rearing and environmental enrichment on exploration, spatial learning and HPA activity in adult rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2002. V. 73. P. 209.
[https://doi.org/10.1016/s0091-3057\(02\)00790-6](https://doi.org/10.1016/s0091-3057(02)00790-6)
111. *Schrijver N.C.A., Wurbel H.* Early social deprivation disrupts attentional, but not affective, shifts in rats // *Behav. Neurosci.* 2001. V. 115. № 2. P. 437. PMID: 11345968
112. *Schweinfurth M.K.* The social life of Norway rats (*Rattus norvegicus*) // *Elife.* 2020. V. 9. e54020.
<https://doi.org/10.7554/eLife.54020>
113. *Seillier A., Giuffrida A.* Disruption of social cognition in the sub-chronic PCP rat model of schizophrenia: Possible involvement of the endocannabinoid system // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2016. V. 26. № 2. P. 298.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.009>
114. *Serra M., Pisu M.G., Floris I., Biggio G.* Social isolation-induced changes in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis in the rat // *Stress.* 2005. V. 8. P. 259.
<https://doi.org/10.1080/10253890500495244>
115. *Shirenova S.D., Khlebnikova N.N., Krupina N.A.* Glucocorticoid receptor expression in brain structures of socially isolated rats // “2nd Clinical neurology and neurosurgery congress”. Berlin, July 15–16, 2021. P. 10.
116. *Slavich G.M., Irwin M.R.* From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression // *Psychol. Bull.* 2014. V. 140. № 3. P. 774.
<https://doi.org/10.1037/a0035302>
117. *Smith K.E., Pollak S.D.* Early life stress and perceived social isolation influence how children use value information to guide behavior // *Child Dev.* 2022. V. 93. № 3. P. 804.
<https://doi.org/10.1111/cdev.13727>
118. *Snyder-Mackler N., Burger J.R., Gaydosh L. et al.* Social determinants of health and survival in humans and other animals // *Science.* 2020. V. 368. № 6493. eaax9553.
<https://doi.org/10.1126/science.aax9553>
119. *Spear L.P.* The adolescent brain and age-related behavioral manifestations // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2000. V. 24. P. 417.
[https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(00\)00014-2](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(00)00014-2)

120. Syme L.A. Social isolation at weaning: Some effects on two measures of activity // *Animal Learning & Behavior*. 1973. V. 1. P. 161.
<https://doi.org/10.3758/BF03199065>
121. Toyoshima M., Yamada K., Sugita M., Ichitani Y. Social enrichment improves social recognition memory in male rats // *Anim. Cogn.* 2018. V. 21. № 3. P. 345.
<https://doi.org/10.1007/s10071-018-1171-5>
122. Turner A.I., Smyth N., Hall S.J. et al. Psychological stress reactivity and future health and disease outcomes: A systematic review of prospective evidence // *Psychoneuroendocrinology*. 2020. V. 114. 104599.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104599>
123. van Ijzendoorn M.H., Luijk M.P.C.M., Juffer F. IQ of children growing up in children's homes: A meta-analysis on IQ delays in orphanages // *Merrill-Palmer Quarterly*. 2008. V. 54. № 3. P. 341.
<https://doi.org/10.1353/mpq.0.0002>
124. Victor C.R., Scambler S.J., Bowling A., Bond J. The prevalence of, and risk factors for, loneliness in later life: a survey of older people in Great Britain // *Ageing and Society*. 2005. V. 25. № 6. P. 357.
<https://doi.org/10.1017/s0144686x04003332>
125. Vitellius G., Trabado S., Bouligand J., Delemer B., Lombès M. Pathophysiology of glucocorticoid signaling // *Annales d'Endocrinologie*. 2018. V. 79. № 3. P. 98.
<https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.03.001>
126. Viveros M.P., Hernandez R., Gallego A. Effects of social isolation and crowding upon active-avoidance performance in the rat // *Animal Learning & Behavior*. 1990. V. 18. № 1. P. 90.
<https://doi.org/10.3758/bf03205243>
127. Vorhees C.V., Williams M.T. Assessing spatial learning and memory in rodents // *ILAR Journal*. 2014. V. 55. № 2. P. 310.
<https://doi.org/10.1093/ilar/ilu013>
128. Walker D.M., Cunningham A.M., Gregory J.K., Nestler E.J. Long-term behavioral effects of post-weaning social isolation in males and females // *Front. Behav. Neurosci.* 2019. V. 13. 66.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00066>
129. Weiss I.C., Pryce C.R., Jongen-Rêlo A.L., Nanz-Bahr N.I., Feldon J. Effect of social isolation on stress-related behavioural and neuroendocrine state in the rat // *Behav. Brain Res.* 2004. V. 152. № 2. P. 279.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.10.015>
130. Welzel F.D., Schladitz K., Förster F., Löbner M., Riedel-Heller S.G. Gesundheitliche Folgen sozialer Isolation: Qualitative Studie zu psychosozialen Belastungen und Ressourcen älterer Menschen im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie [Health-related consequences of social isolation: a qualitative study on psychosocial stress and resources among older adults in the COVID-19 pandemic] // *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2021. V. 64. № 3. P. 334. [Article in German]
<https://doi.org/10.1007/s00103-021-03281-5>
131. Wongwitdecha N., Marsden C. Social isolation increases aggressive behaviour and alters the effects of diazepam in the rat social interaction test // *Behav. Brain Res.* 1996. V. 75. P. 27.
[https://doi.org/10.1016/0166-4328\(96\)00181-7](https://doi.org/10.1016/0166-4328(96)00181-7)
132. Xia N., Li H. Loneliness, social isolation, and cardiovascular health // *Antioxid. Redox Signal.* 2018. V. 28. № 9. P. 837.
<https://doi.org/10.1089/ars.2017.7312>
133. Yazdanfar N., Ali Mard S., Mahmoudi J. et al. Maternal morphine exposure and post-weaning social isolation impair memory and ventral striatum dopamine system in male offspring: Is an enriched environment beneficial? // *Neuroscience*. 2021. V. 461. P. 80
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2021.02.024>
134. Yu B., Steptoe A., Chen Y., Jia X. Social isolation, rather than loneliness, is associated with cognitive decline in older adults: the China health and retirement longitudinal study // *Psychol. Med.* 2021. V. 51. № 14. P. 2414.
<https://doi.org/10.1017/S0033291720001014>

Cognitive Impairment under Prolonged Social Isolation: Insights from Human Studies and Animal Experiments

N. A. Krupina^{1, *} and S. D. Shirenova^{1, **}

¹The Institute of General Pathology and Pathophysiology, Laboratory of General Pathology of the Nervous System, Moscow, 125315 Russia

*e-mail: krupina-na@yandex.ru

**e-mail: shirenova.jr@gmail.com

Abstract—Having close social connections is essential for mental and physical health and overall well-being, regardless of age. A considerable portion of the world's population has experienced lockdown due to the COVID-19 pandemic. An increasing amount of scientific literature is emerging, focusing on the negative impact of social isolation on attention, memory, perception, executive functions, and other aspects of cognitive processes. These effects can significantly complicate people's daily lives and diminish their quality of life. In this review, we aim to organize the existing scientific findings on the relationship between social isolation and the development of cognitive impairments in individuals, as observed in longitudinal population studies. Additionally, we analyze data from experimental research on animals to examine how different durations of social isolation impact learning and memory processes. We briefly address the potential links between these social isolation-induced impairments and alterations in the functioning of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, one of the stress-reactivity systems, and the immune-inflammatory response.

Keywords: social isolation, stress, cognitive functions, HPA axis, corticosterone, glucocorticoid receptors, interleukins IL-6 and IL-1 β

УДК 577.25+57.052

РОЛЬ LIM-КИНАЗЫ 1 В ПРОЦЕССАХ ПАМЯТИ

© 2023 г. Е. А. Никитина^{a, b, *}, Е. С. Заломаева^{a, b, **}, А. В. Медведева^{a, ***},
А. В. Журавлев^{a, ****}, Е. В. Савватеева-Попова^{a, *****}

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

^bРоссийский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, 191186 Россия

*e-mail: 21074@mail.ru

**e-mail: Zalomaeva.E@yandex.ru

***e-mail: avmed56@mail.ru

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

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

Поступила в редакцию 05.05.2023 г.

После доработки 18.05.2023 г.

Принята к публикации 23.05.2023 г.

Согласно современным представлениям, основу интеллектуальных проблем при неврологических повреждениях мозга составляет активное забывание, регулируемое зависимыми от малых ГТФаз Ras и Rho сигнальными каскадами ремоделирования актина. Ключевой фермент этих каскадов – LIM-киназа 1 (LIMK1). Изменения экспрессии гена *limk1* приводят к нейрокогнитивным патологиям. Для экспресс-скрининга и тестирования агентов целенаправленного терапевтического воздействия, изменяющих белок-белковые взаимодействия ГТФаз и компонентов сигнальных каскадов, необходимо создание и валидация простых животных моделей. Такую возможность предоставляет дрозофила, мутантные линии которой позволяют выявить узловые моменты пересечений биохимических и нервных сетей, сопровождающие активное забывание.

Ключевые слова: обучение, память, забывание, LIMK1, нейродегенеративные заболевания

DOI: 10.31857/S0301179823040069, **EDN:** MHNKEA

ВВЕДЕНИЕ

Познание механизмов формирования памяти является актуальной проблемой нейробиологии уже несколько десятков лет. Однако только в последние годы на первый план выходит стремление понять, какую роль в становлении и сохранении памяти играет активное забывание [85]. Возникновению новых представлений, отличающихся от традиционных, во многом способствовало изучение когнитивных функций у организмов с простой нервной системой – нематоды, брюхоногого моллюска аплизии, наземной улитки и дрозофилы, поскольку сложность методик изучения памяти млекопитающих не всегда обеспечивает однозначность трактовки результатов. Однако независимо от филогенетического уровня организма наблюдается консервативный в эволюции феномен: приобретение информации, или обучение, имеет своей противоположностью забывание. Поэтому врожденное забывание может быть “вызываемым по умолчанию” состоянием мозга, которое постоянно приводит к “стиранию памяти” – состоянием, конкурирующим с процессами консолидации памяти [41].

Эти процессы независимы и контролируются разными сигнальными каскадами: обучение и консолидация памяти – цАМФ-зависимым, компонентами которого являются CREB, С/ЕВР; активное забывание – каскадом ремоделирования актина для структурных изменений нейронов и синапсов: малая ГТФаза Ras1–LIMK1 (ключевой фермент ремоделирования актина LIM-киназа 1)–фосфорилируемый ею кофилин. У дрозофилы Ras1 опосредует как минимум четыре типа активного забывания разных видов памяти, формируемых при ольфакторном обучении с негативным подкреплением: 1) забывание, внутренне присущее мозгу; 2) забывание, индуцированное интерференцией (приобретением новой информации) или конкуренцией процессов, ведущих к воспроизведению памяти; 3) забывание следов памяти; 4) забывание, активируемое обучением на ранее неподкрепляемый стимул.

Но поскольку сохранение памяти является результатом обоих процессов – обучения и забывания – возникает конфликт традиционных и новых представлений: как понять, что является причиной когнитивной патологии – дефект обучения и

консолидации или же дефектность активного (врожденного) механизма забывания. Кроме того, невозможность активировать Ras1-зависимое забывание приводит к поведенческой ригидности у мутантов по генам риска возникновения аутизма. Изменение функций (активное или неактивное состояние) LIMK1 или же кофилина вызывает целый ряд нейропатологий, известных как “интеллектуальные проблемы” (ИП). Накопленный большой объем данных по моделированию ИП у трансгенных животных и нокаутов у мышей открывает новые возможности поиска и создания пока еще отсутствующих средств фармакотерапии. Для скрининга и тестирования таких средств модуляции активности сигнальных путей с трансляцией применительно к человеку требуется создание и валидация животных моделей [138].

В обзоре рассмотрены строение и функции LIM-киназы 1 как ключевого узла каскада ремоделирования актина, ее роль в функционировании нервной системы и реализации процессов памяти.

LIMK1: СТРОЕНИЕ И ЛОКАЛИЗАЦИЯ

Регуляция динамики актинового цитоскелета играет фундаментальную роль в изменении формы клетки, подвижности и миграции в ответ на раздражители. К группе актин-связывающих белков относится семейство актин-деполимеризующий фактор (ADF)/кофилины [7]. Активность кофилина и ADF ингибируется путем фосфорилирования по серину-3 LIM киназами (семейство LIMK включает LIMK1 и LIMK2) [132] и TES киназами (семейство TESK включает TESK1 и TESK2) [121]. Неактивные фосфорилированные кофилин и ADF (P-кофилин/P-ADF) реактивируются путем дефосфорилирования белковыми фосфатазами семейства Slingshot (SSH, включает SSH1, SSH2 и SSH3) [96], протеинфосфатазами 1 и 2A (PP1 и PP2A) и хронофинами (CIN) [56].

LIMK1 открыта в 1994 г. одновременно группами Мидзуно [91] и Бернарда [27], описана как первая киназа, содержащая LIM домены. Семейство LIM киназ было расширено на год позже с открытием LIM киназы 2 (LIMK2), которая имеет на 51% сходную последовательность с LIMK1 [125]. LIMK1 и LIMK2 являются киназами с двойственной специфичностью к серин/треонину и тирозину [81]. LIMK1 и LIMK2 кодируются отдельными генами, расположенными у человека на хромосомах 7q11.23 и 22q12.2 соответственно [97].

Ген *limk1* высококонсервативен и обнаружен в геноме различных организмов, таких как *Anopheles gambiae*, *Xenopus laevis*, *Drosophila melanogaster*, *Danio rerio*, *Gallus gallus*, *Mus musculus*, *Homo sapiens* и многих других [112, 117]. Кодирует нерцепторную серин-треониновую протеинкиназу, ключе-

вой фермент ремоделирования актина [130]. Ген *limk1* человека состоит из 39593 п.н. и включает 17 экзонов. В геноме *D. melanogaster* ген *limk1* (CG1848) локализован в X-хромосоме в районе 11В. Протяженность гена *limk1* составляет 7808 п.н., он включает в себя семь экзонов. Ген *limk1* дрозофилы расположен в локусе *agnostis*, который обрамлен A/T-богатыми областями, насыщенными палиндромными последовательностями и короткими нуклеотидными повторами [10]. Вышеуказанные структурные особенности обеспечивают данному локусу возможность как для спонтанных перестроек, так и для инсерции мобильных элементов [45], в том числе и в разных природных популяциях.

В состав белка LIMK1 входят два N-концевых LIM-домена (LIM – аббревиатура от продуктов генов, где эти домены были впервые обнаружены: *Lin-11*, *Isl-1* и *Mec-3*), каждый из которых содержит два мотива цинковых пальцев; PDZ-домен (PDZ – аббревиатура от названий трех белков: PSD-95, DLG, ZO-1) и C-концевой киназный домен, способный фосфорилировать серин и треонин, а также тирозин из-за необычного строения (мотив DLNSHN) субдомена VIB каталитического сайта [97]. Пролин/серин богатый район отделяет домен PDZ от C-концевого киназного домена [117]. Структура LIMK1 человека представлена на рис. 1.

На первый взгляд, длинный неструктурированный линкер между PDZ и C-концевым киназным доменом (около 70 остатков) указывает на то, что N- и C-концы физически не взаимодействуют. Однако есть сообщения, демонстрирующие это взаимодействие [63]. LIM-домены часто встречаются в виде тандемов [21] и обеспечивают белок-белковые взаимодействия [94]. Кроме того, они способны связываться с C-концевым киназным доменом, негативно регулируя киназную активность [46, 94, 99]. PDZ-домен также участвует в белок-белковых взаимодействиях и содержит два обогащенных лейцином мотива ядерного экспорта (nuclear export signals, NES), необходимые для ядерно-цитоплазматического транспорта, при их мутационном повреждении происходит накопление LIMK1 в ядре [57]. Известно, что домены PDZ объединяют комплексы динамической передачи сигналов, как описано для PICK1 [49] и PSD-95 [101]. Белки, содержащие PDZ-домен, являются ключевыми молекулами в организации постсинаптической области в нейромышечных контактах [104]. C-концевой киназный домен содержит мотив ядерной локализации – NLS (nuclear localization signal), последовательность для перемещения из цитоплазмы в ядро [134]. За счет этого LIMK1 быстро меняет свою локализацию в ответ на стрессорные воздействия. Следует отметить, что актин также имеет два NES-мотива и способен перемещаться из ядра в

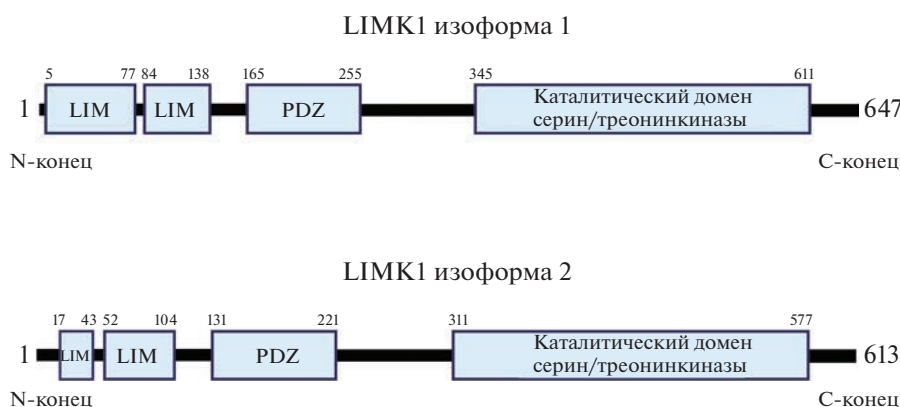


Рис. 1. Схематическая структура LIMK1 человека и ее изоформ.

цитоплазму. Обратное движение осуществляется за счет объединения актина с кофилином, у которого имеется NLS-мотив [126]. После этого свободный актин перемещается за счет NES-сигнала в цитоплазму.

LIMK1 в клетке представлена несколькими изоформами. У человека известно 4 изоформы — полноразмерный белок (647 аминокислот, а.к.) и сокращенные формы (613 и 633 а.к.), у которых укорочен первый N-концевой LIM домен; а также редкая нефункциональная изоформа длиной 305 а.к. У дрозофилы известно 5 изоформ — A (1240 а.к.), C (1257 а.к.), D (1052 а.к.), E (1235 а.к.), F (1043 а.к.). Наиболее значимыми являются C и D, различающиеся по функциональной активности, C-изоформа — полноразмерный белок, укороченная D-изоформа (отсутствуют LIM и PDZ-домены) обладает более высокой киназной активностью, поскольку LIM-домены ингибируют киназный домен [94].

Экспрессия LIMK1 выявлена во всех тканях как на эмбриональной стадии, так и у взрослых особей, но преимущественно регистрируется в нервных тканях [4, 19]. Нейроспецифический фермент LIMK1 аккумулируется в области синапсов [50]. Также LIMK1 обнаружена в области дорзальной сетчатки, в мезенхимальных клетках, окружающих периферические нервы, в эпителиально-мезенхимальных клетках млекопитающих, в клетках сердца с 10 дня развития, в клетках легкого с 12 дня развития, особенно в областях ветвления, и в клетках почек [76]. Конусы роста аксонов и дендритов и перинуклеарные области пирамидных нейронов гиппокампа богаты LIMK1 [50]. У *Apis mellifera* LIMK1 выявлена в грибовидных телах, антеннальной доле головного ганглия и центральном комплексе [8]. У *D. melanogaster* LIMK1 преимущественно выявляется в нодулях и эллипсоидном теле центрального комплекса и в зрительных долях головного мозга [18].

Субстратами LIMK1 являются три формы кофилинов: кофилин 1 (немышечный кофилин), кофилин 2 (мышечный кофилин) и дестрин (актин-деполимеризирующий фактор). Их часто обобщенно называют кофилином, хотя каждый из трех белков может иметь различные биохимические свойства, влияющие на регуляцию динамики актина в определенных типах клеток. Основной функцией белков данного семейства является регуляция структуры актинового цитоскелета клетки, а также сборки и разборки актиновых филаментов [7]. Также в качестве субстратов LIMK1 можно выделить ядерные транскрипционные факторы CREB (cAMP response element-binding protein) и Nurr1 (Nuclear receptor related-1 protein) [112]. Кроме того, был описан тримерный комплекс между LIMK1 и Orb2 и Tob, вовлеченных в формирование долгосрочной памяти (ДСП). Orb2 дрозофилы связывает РНК и регулирует трансляцию, Tob индуцирует олигомеризацию Orb2. Недавно показано, что LIMK1 фосфорилирует Tob, затем ассоциируется с ним для фосфорилирования Orb2, приводя к его стабилизации и олигомеризации. Описываемая олигомеризация Orb2 играет важную роль в ДСП [71, 129].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ LIMK1

Широкий спектр внеклеточных и внутриклеточных событий модулирует пластичность актинового цитоскелета. LIMK1 находится на пересечении нескольких сигнальных каскадов, сопрягая их деятельность [35].

LIMK1 является частью сигнального каскада: рецепторы—малые ГТФазы—актиновый цитоскелет (рис. 2). Семейство малых ГТФаз состоит из двух подсемейств: Rac и Rho. Переходя из активного (ГТФ-связанного) в неактивное (ГДФ-связанное) состояние, малые ГТФазы Rac подсемейства контролируют широкий спектр клеточных процессов, включая пролиферацию и дифферен-

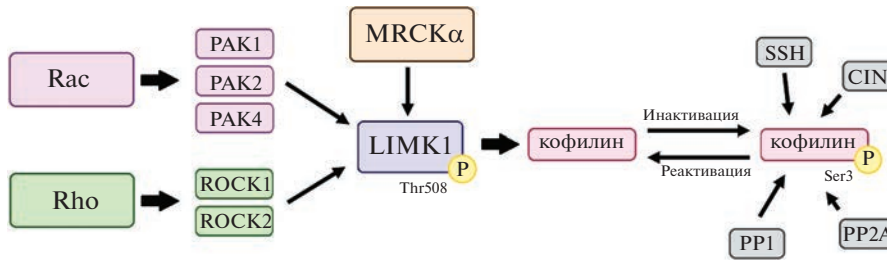


Рис. 2. Сигнальный каскад с участием LIMK1.

цировку клеток, поэтому их мутационные нарушения способствуют онкогенезу. Члены Rho подсемейства посредством переключения неактивного (ГДФ-связанное) в активное (ГТФ-связанное) состояние регулируют структуру актинового цитоскелета, транскрипцию генов и пролиферацию. Подобно многим другим киназам, фосфорилирование в районе петли активации киназного домена LIMK1 приводит к ее активации. Этот процесс начинается с активации NMDAR и AMPAR при участии малых ГТФаз Rho подсемейства (ROCK1 и ROCK2) и Rac подсемейства (p21 activated kinases, PAK1, PAK2 и PAK4), а также MRCKα (myotonic dystrophy kinase-related Cdc42-binding kinase α) посредством прямого фосфорилирования Thr508 [39, 46, 79, 89, 118].

LIMK1 играет центральную роль в регуляции цитоскелета актина путем фосфорилирования кофилина по серину-3, ослабляя его актин-связывающую, расщепляющую и деполимеризующую активность [90, 128]. Поскольку ремоделирование цитоскелета играет жизненно важную роль в жизни клетки, LIMK1 вовлечена в реализацию многих физиологических процессов, включая миграцию клеток, клеточный цикл, апоптоз и дифференциацию нейронов.

Ремоделирование актинового цитоскелета тесно связано с динамикой микротрубочек (MT), которые не только определяют внутриклеточную локализацию органелл и их перемещение в цитоплазме в процессе функционирования, но и являются компонентами сигнальной трансдукции [61]. Агенты, разрушающие MT, стимулируют быструю сборку актиновых филаментов и фокальную адгезию. Именно LIMK1 координирует разборку MT и полимеризацию актиновых филаментов, влияет на динамику MT в интерфазных клетках и организацию митотического веретена [99]. Ингибирование активности LIMK1 во время митоза вызывает активацию кофилина и приводит к задержке перехода от метафазы к анафазе и неправильноному расположению веретена [82]. LIMK1 связывается с тубулином посредством PDZ домена [57]. Динамика MT регулируется двумя группами белков: стабилизирующие (microtubule-associated proteins MAPs, tau) и дестабилизирующие

(stathmin, SCG10 (superior cervical ganglia 10)). Кроме прямого участия LIMK1 в реорганизации MT, возможно и опосредованное действие через фосфорилирование этих белков. LIMK1 опосредует стрессорную реакцию клетки, что выражается в появлении стресс-фибрилл, деассоциации микротрубочек и изменении морфологии клетки [58].

У млекопитающих ход клеточного цикла управляется формированием, активацией и инактивацией серии циклин-циклин-зависимых киназ (cyclin-cyclin-dependent kinase, cyclin-Cdk). Активность cyclin-Cdk, в свою очередь, регулируется позитивно или негативно с помощью фосфорилирования. При позитивной регуляции cyclin-Cdk управляет продвижением клеточного цикла, в то время как ингибиторные белки осуществляют задержку клеточного цикла, присоединяясь к cyclin-Cdk комплексу. Ингибитор p57Kip2 подсоединяется к N-концу LIMK1 с двумя LIM-доменами. Таким образом, p57Kip2 осуществляет одновременный контроль протекания клеточного цикла и локализации LIMK1, то есть сопрягает прохождение клеткой клеточного цикла с динамикой актинового цитоскелета [136].

Миграция клеток необходима для многочисленных физиологических процессов, таких как эмбриогенез, развитие нейронов, иммунный ответ и регенерация. Характеристика LIMK1 как киназы, фосфорилирующей кофилин, указывает на ее роль в осуществлении миграции клеток [133]. Участие LIMK1 в реорганизации микротрубочек является еще одним способом ее вовлечения в миграцию клеток [57]. Поскольку регуляция клеточной миграции нарушена при раке, сбой таковой регуляции, опосредованной LIMK1, может приводить к онкогенезу [137]. Действительно, многие ингибиторы активности LIMK1 изменяют процессы миграции клеток [26].

LIMK1 принимает участие в регуляции внутриклеточного транспорта белков к аппарату Гольджи, стимулируя реорганизацию актиновых филаментов. Это показано для развивающихся нейронов [105] и клеток почки [109].

Идентификация факторов транскрипции CREB и Nurr1 в качестве субстратов LIMK1 позволяет предположить участие LIMK1 в регуляции

транскрипции. В случае CREB, который регулирует экспрессию цАМФ-зависимых генов, активация LIMK1 фактором роста фибробластов в клетках-предшественниках гиппокампа приводила к увеличению фосфорилирования CREB и CREB-опосредованной промоторной активности [135]. Анализ Nurr1-связывающихся белков из CSM14.1 мезенцефалических нейронов выявил фосфорилирование Nurr1 LIMK1, что приводило к снижению транскрипционной активности [108].

РОЛЬ LIMK1 В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Функционирование нервной системы тесно связано с передачей сигнала через рецепторы нервных клеток, сигнальная функция которых также связана с малыми ГТФазами, являющимися G-белками метаболитных рецепторов [119]. В синапсомной фракции мозга ГТФаза Rho A ассоциируется с глутаматными рецепторами в плазматической мембране шипиков дендритов. Активация ионотропных рецепторов, в частности NMDAR, стимулирует транслокацию Rho A на метаболитные глутаматные рецепторы, что влияет на форму шипиков дендритов, а, следовательно, на синаптическую эффективность и процессы формирования памяти [113]. С активностью глутаматных рецепторов, в частности NMDAR, связаны не только Rho A ГТФаза, но и другие представители Rho семейства. Активация Rac1 и Cdc42 способствует полимеризации актина, увеличению сложности ветвления дендритов, стимулирует формирование шипиков. Активность Rho ГТФаз модифицируется факторами обмена гуаниновых нуклеотидов и белков, активирующих ГТФазы, изменяющих активность Rho мишени [114].

LIMK1 играет важную роль в обеспечении такого важного свойства нервной системы, как пластичность – способность к адекватным перестройкам функциональной организации мозга в ответ на значимые изменения внешних и внутренних факторов. Высокую степень пластичности нервной системы обеспечивает реорганизация актинового цитоскелета [7]. Цитоскелет нейронов представлен преимущественно актиновыми филаментами и микротрубочками. При этом важно учитывать, что актин может находиться либо в мономерной (G-актин), либо полимеризованной (F-актин) форме. F-актиновые филаменты, составляющие основу актинового цитоскелета, могут объединяться вместе или образовывать разветвленную сеть, включающую также многочисленные вспомогательные белки, контролирующие ее динамику и механику. Динамическое равновесие G-актин/F-актин крайне важно для обеспечения подвижности конусов роста, разрастания нейритов и наведения аксонов. В зрелых нейронах актин способствует формированию синапсов [38].

Ключевым регулятором динамики актина является кофилин. При низких концентрациях ко-

филин способствует разборке F-актина путем увеличения диссоциации до мономерного G-актина. F-актин осуществляет контроль над изменением морфологии шипиков. Инактивация кофилина способствует снижению обучения и вызывает тяжелые поведенческие аномалии. LIMK1 способствует инактивации кофилина при долговременной потенциации. Следовательно, дефект синтеза LIMK1 увеличивает активность кофилина, изменяет морфологию и плотность шипиков, нарушая синаптическую пластичность [7, 32]. Избыточная экспрессия конститутивно неактивной формы кофилина в культурах клеток гиппокампа приводит к образованию более зрелых шипиков и их повышенной плотности, тогда как сверхэкспрессия конститутивно активной формы кофилина индуцирует образование незрелых шипиков [114]. Недавние исследования показали, что снижение уровня LIMK1, кофилина-1, фосфокофилина и β -актина в мозге, а также образование актин-кофилиновых палочек коррелируют с уменьшением ветвления дендритов, значительной потерей дендритных шипиков, нарушением их морфологии в корковых нейронах головного мозга мышей с церебральной малярией [116].

Велика роль динамики актинового цитоскелета в функционировании рецепторов. Факторы роста нейрегулины напрямую взаимодействуют с LIMK1 и стимулируют ErbB (erythroblastic leukemia viral oncogene homolog) рецепторы, влияя на активность NMDAR через ремоделирование актинового цитоскелета [59]. F-актин является существенным компонентом цитоскелета в постсинаптической плотности (postsynaptic density, PSD) глутаматергического синапса. Показана связь PSD-95 с актиновыми фибриллами цитоскелета [28]. Постсинаптическая плотность играет не только структурную, но и регуляторную функцию, облегчая кластеризацию и интернализацию рецепторов. Так как ErbB и NMDA рецепторы локализованы в PSD, то ремоделирование актинового цитоскелета, активированное одним из рецепторов, сказывается на работе другого. Таким образом, целостность актинового цитоскелета обеспечивает функционирование NMDAR [59]. В свою очередь, активация NMDAR и AMPAR, стимулируя ток кальция в клетку, также приводит к деполимеризации F-актина, опосредованной протеинкиназой C (PKC) [37].

Синаптическое переключение рецепторов AMPA (AMPA) имеет решающее значение как для долгосрочной потенциации (long-term potentiation, LTP), так и для долгосрочной депрессии (long-term depression, LTD), т.е. усиления либо ослабления синаптической передачи между нейронами, рассматриваемых как клеточные механизмы памяти [80]. Было обнаружено, что кофилин опосредует динамику актина в постсинаптическом транспорте AMPAR после индукции LTP [60]. Более того, подвижность AMPAR требует активности кофилина во время угасания памяти, фосфорилирование кофилина вызывает его нарушение

[127]. Следовательно, оптимальная активность кофилина важна для опосредования структурных и функциональных изменений синаптической пластичности.

Формирование нейритов, незрелых отростков, возникающих из тела нейронной клетки, является уникальным и важным этапом нейрогенеза. Развитие и функции мозга в значительной степени зависят от образования нейритов, для чего требуется множество сигналов роста, рецепторных стимулов и сложное взаимодействие между внутриклеточными и внеклеточными сигналами [95].

У развивающихся мышей, нокаутированных по *limk1*, наблюдаются нарушения пролиферации и миграции нейронов, а также апоптоза, что говорит о вовлеченности LIMK1 в эти процессы и ее важной роли в эмбриональном развитии мозга [82]. LIMK1 также важна для Nogo-A сигнального пути. Nogo-A является ингибитором роста аксонов в ЦНС взрослых после травм и регулирует прогрессирующее ограничение пластичности во время развития. В ЦНС взрослого организма Nogo-A в основном обнаруживается в олигодендроцитах и миелине, но также присутствует в нейронах гиппокампа и обонятельной системы. Nogo-66, ингибиторный фрагмент Nogo-A, вовлечен в регуляцию кофилина в конусе роста и аксонах нейронов за счет быстрой активации LIMK1, приводящей к ингибированию кофилина [38]. Показано, что расширение нейритов нейронов гиппокампа усиливается экспрессией LIMK1 и подавляется блокадой активации LIMK1 [73, 105, 135]. Эти наблюдения указывают на то, что LIMK1 стимулирует удлинение нейритов посредством фосфорилирования кофилина. Напротив, сверхэкспрессия LIMK1 в куриных DRG-нейронах подавляет подвижность и растяжение конусов роста [48]. Это позволяет предположить, что LIMK1 может действовать как негативный регулятор роста нейритов, ингибируя активность ADF/кофилина [47].

Одно из самых ранних исследований, выявляющих участие LIMK1 в регуляции шипиков дендритов, было проведено Менгом с коллегами в 2002 г. У взрослых нокаутированных по гену *limk1* мышей наблюдаются нарушения морфологии шипиков дендритов в пирамидных нейронах гиппокампа – они длиннее и тоньше. В норме соотношение диаметра головки к шейному отделу шипиков дендритов больше двух, а у нокаутированных по гену *limk1* мышей – от 1 до 2. Уровень фосфокофилина у таких мышей выше. В соответствии с этим, несмотря на одинаковую плотность синапсов, постсинаптическое уплотнение у нокаутированных мышей редуцировано, что приводит к изменению структуры нейронов и LTP. На уровне поведения эти нарушения приводят к увеличению подвижности особей и редукации пространственного обучения нокаутированных по гену *limk1* мышей [88]. Недавние исследования с использованием нокдауна коротких РНК показали, что LIMK1, а именно пальмитирование LIMK1

по цистеину 7/8, играет важную роль в ремоделировании актина и образовании шипиков. Кроме того, хроническое снижение уровня LIMK1 приводило к элиминации шипиков и снижению их плотности приблизительно на 40% [54]. Аналогичные изменения шипиков наблюдаются у мышей, нокаутированных по PAK1/3, вовлеченным в регуляцию LIMK1 [65]. Кроме того, у PAK2 гетерозиготных мышей выявлено снижение плотности шипиков на 30%, сопровождающееся падением уровня LIMK1 и нарушением полимеризации актина в коре и гиппокампе [129]. Эти данные свидетельствуют о том, что малые ГТФазы PAK вовлечены в регуляцию дендритных шипиков через LIMK1-зависимые механизмы. Другой активатор LIMK1, ROCK2, также может регулировать дендритные шипики через LIMK1 и кофилин. Мыши, нокаутированные по гену ROCK2, демонстрировали пониженную синаптическую плотность (на 30%), увеличенную длину шипиков (на 40%), связанные с нарушением ремоделирования актина и снижением фосфорилирования кофилина [142]. PAK/ROCK–LIMK1–кофилин сигнальный путь может представлять собой ключевой механизм регулирования дендритных шипиков.

Помимо постсинаптической, LIMK1 также участвует и в пресинаптической регуляции. Мыши, нокаутированные по гену *limk1*, продемонстрировали усиление синаптической депрессии в ответ на интенсивную нейрональную активность и увеличение частоты миниатюрных возбуждающих постсинаптических токов (mEPSC) [88]. В пользу этого предположения свидетельствует и тот факт, что дефекты ROCK2 и PAK также влияли на экзоцитоз синаптических везикул [23, 65, 87].

Ремоделирование актина с формированием шипиков дендритов является характерной чертой начальных этапов пластичности LTP на уровне созревания синапсов и их ремоделирования [36, 135]. Таким образом, LIMK1 является ключевой молекулой в обеспечении взаимосвязи актинового и тубулинового цитоскелета в клетке и оказывается на перекрестке многих регуляторных путей [57]. LIMK1 играет роль в долгосрочной потенциации (LTP) и долгосрочной депрессии (LTD). А эти формы синаптической пластичности являются ключевыми механизмами обучения и памяти [29, 68].

РОЛЬ LIMK1 В ПРОЦЕССАХ ПАМЯТИ

С момента первоначального постулата Сантьяго Рамона-и-Кахаля более 100 лет назад считается, что память сохраняется за счет устойчивых изменений связей между нейронами [29, 44, 62, 67, 70]. Подход Хебба, связывавший в единой модели краткосрочную память, основанную на реверберации в нейрональных ансамблях, с долгосрочной памятью, основанной на синаптической пластичности в нейронах тех же ансамблей, оказался особенно востребованным [1]. Тем

не менее период полураспада белков, ответственных за такие изменения, относительно короткий [21]. Следовательно, считается, что эти модификации синаптической эффективности вызваны долгосрочными функциональными и структурными изменениями, влекущими за собой как образование синапсов *de novo*, так и их созревание [30]. Предполагается, что такая пластичность опирается на дендритные шипики.

LIMK1, по-видимому, играет двойственную роль в регуляции LTP: 1) регуляция ранней фазы LTP посредством AMPAR и увеличения плотности шипиков, обусловленного реорганизацией актина; 2) регуляция поздней фазы LTP посредством синтеза белка *de novo* по CREB-зависимым механизмам [25]. Примечательно, что эффект актин-деполимеризующих лекарственных средств, таких как цитохалазин-D, усиливавших раннюю фазу LTP у мышей дикого типа, был ослаблен у нокаутированных по гену LIMK1 мышей [88]. В 2015 г. Тодоровский с соавторами показали [120], что у нокаутированных по гену LIMK1 мышей резко нарушена долгосрочная память (ДСП), но не краткосрочная (КСП), и выявлены дефекты поздней фазы LTP, необходимой именно для формирования ДСП. Нарушения ДСП у таких мышей могли компенсироваться фармакологической коррекцией активности CREB [120]. CREB как фактор транскрипции, регулирующий гены, ответственные за пролиферацию, дифференцировку и выживание клеток, имеет решающее значение для формирования ДСП.

Транскрипционный фактор CREB, присоединяясь к консервативному CRE мотиву (сAMP-responsive element), действует на гены, чувствительные к стимуляции цАМФ. CREB, опосредуя сигналы факторов роста, контролирует пролиферацию и дифференцировку нервных клеток. CREB-зависимая индукция экспрессии генов необходима для процессов обучения и памяти у позвоночных и беспозвоночных [69]. При этом происходит специфическое взаимодействие LIMK1 и CREB, что приводит к стимулированию транскрипции генов. LIMK1 фосфорилирует транскрипционный фактор CREB, тем самым вызывая активацию CREB-зависимых промоторов генов, принимающих участие в формировании ДСП, таких как *c-fos*, *zif/268*, *somatostatin* и *bdnf*. Опосредованное LIMK1 фосфорилирование CREB осуществляется через Ras/Cdc42 и RAK1 сигнальный каскад, что модулирует работу множества сигнальных путей с участием PKC, Ca²⁺/калмодулин-зависимой CaMKII, Ras-зависимой p105 киназы, p90rsk и Rsk2 [135]. Интересно, что поздняя, но не ранняя, фаза LTP была нарушена у мышей, нокаутированных по RAK3, при этом наблюдалось снижение фосфорилирования CREB без изменения фосфорилирования кофилина [87]. Эти результаты показывают, что RAK3-LIMK1-CREB сигнальный путь играет роль в регуляции поздней фазы LTP. Содержание pCREB в аксонах значимо

для преобразования экстраклеточных сигналов, и pCREB можно рассматривать в качестве маркера активности LIMK1 в нейритах, оценивая вклад LIMK1 в обеспечение нейрональной пластичности.

Вовлеченность LIMK1 в обеспечение синаптической пластичности предполагает ее участие в процессах памяти, что подтверждается многими исследованиями. При изучении условной реакции страха у мышей обнаружено, что ингибирование LIMK1, влекущее за собой деполимеризацию актиновых филаментов, вызывает нарушение как консолидации, так и реконсолидации памяти [84]. Медина с соавторами полагают [84], что точная регуляция LIMK1 является ключевым фактором повторной стабилизации долгосрочных воспоминаний о страхе у мышей, а динамика актина играет критическую роль в процессах угасания памяти (путем нарушения или усиления поведенческих реакций). Также введение ингибитора LIMK1 в гиппокамп мешало приобретению, консолидации, извлечению и реконсолидации воспоминаний о страхе, не влияя на угасание памяти [78]. Экспрессия LIMK1 в возбуждающих нейронах гиппокампа у трансгенных APP/PS1 мышей увеличивает фосфорилирование кофилина (т.е. снижает его активность), устраняет нарушения LTP и приводит к улучшению социальной памяти [141]. У мышей, нокаутированных по *limk1*, наблюдается усиленная реакция страха при условном рефлексе страха и нарушение пространственного обучения [88]. Кроме того, у нокаутированных по *limk1* мышей нарушены долговременная пространственная память и память о страхе [120], что согласуется с ролью LIMK1 в поздней фазе LTP, как обсуждалось ранее. В других формах памяти могут играть роль иные механизмы, включая LTD и пластичность шипиков.

Косвенные доказательства, подтверждающие участие LIMK1 в процессах памяти, получены в исследованиях белков-регуляторов LIMK1. Нарушения обучения и памяти были зарегистрированы у мышей, лишенных RAK1/2/3, ROCK2, Rho GTPases и кофилина. Например, у мышей с двойным нокаутом RAK1 и RAK3 наблюдали серьезные нарушения памяти, обусловленной страхом, связанные с изменениями LIMK1-кофилина [65]. Дефект экспрессии RAK3 в энторинальной коре нарушал память социального распознавания [74]. Фармакологическое ингибирование ROCK2 в латеральном миндалевидном теле перед тренировкой значительно ухудшало ДСП при выработке условного рефлекса страха [72]. Ингибирование активности кофилина нарушало угасание памяти о страхе у крыс [106, 107, 127].

Для детального понимания роли LIMK1 в реализации процессов обучения и памяти необходимы животные модели, дающие возможность изучения этих процессов одновременно в физиологическом и генетическом контексте. С этой точки зрения уникальным инструментом в руках экспериментатора является дрозофила, позволяющая

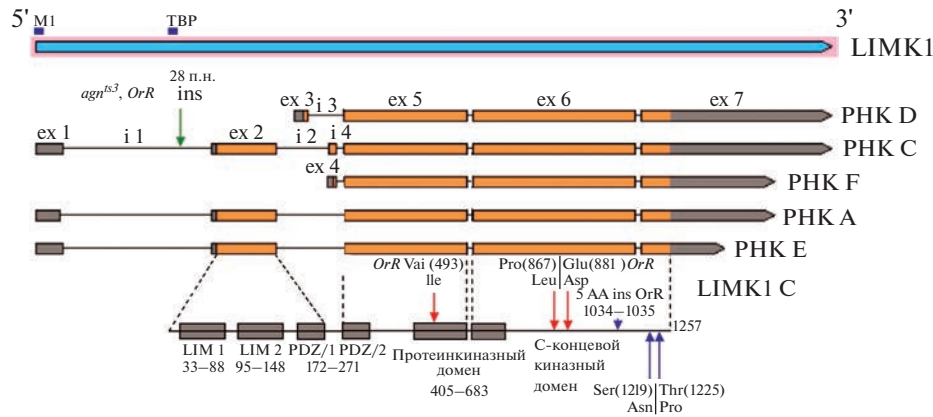


Рис. 3. Структура гена *limk1* *Drosophila melanogaster*. Положения экзонов и интронов приведены в соответствии с данными FlyBase (<http://flybase.org/>), ex – экзон, i – интрон, ins – инсерция. Границы доменов белка и мутантные аминокислотные остатки показаны для изоформы LIMK1 C, у. е. Сайты связывания двух транскрипционных факторов: TBP (TATA-binding protein) и M1 (Forkhead M1) показаны синими прямоугольниками [111].

осуществлять комплексные и в то же время оригинальные исследования.

Нами впервые у дрозофилы создана мутационная модель нейрокогнитивной патологии (геномного заболевания синдрома Вильямса–Бойрена), зависимой от экспрессии гена LIMK1 – мутант *agnostic^{ts3}* (*agn^{ts3}*) [16]. Специфическое свойство ДНК-последовательности *agn^{ts3}* – вставка транспозона семейства Tc1/mariner наряду с А/Т-богатой инсерцией 28 п.н. в 1 интроне гена для LIMK1, что влияет на распределение нуклеосом и связывание транскрипционных факторов. Общий уровень экспрессии микроРНК, так же, как и уровень микроРНК-биомаркеров нейрологических заболеваний человека, резко снижен у *agn^{ts3}*, что, вероятно, обуславливает множественные физиологические проявления мутации, в том числе нарушения когнитивных процессов – обучения и памяти. Новая стратегия терапии нейропсихических болезней человека подразумевает контроль 3D архитектуры хроматина ядра нервных клеток, так как каждый пациент имеет свой структурный вариант последовательности ДНК с инсерциями и делециями (INDELS). Эти районы несут транспозоны семейства Tc1/mariner, что вызывает изменение сайтов связывания микро-РНК, маркеров болезней Паркинсона, Альцгеймера, Хантингтона и делеционно-дупликационных синдромов со множественными, в том числе когнитивными, проявлениями. В линиях природных популяций *Canton-S* (CS), *Berlin*, *Oregon-R* (OrR) и мутантной линии *agn^{ts3}* по результатам секвенирования выявлен полиморфизм по гену *limk1*, локус *agnostic* (X-хромосома, 11В). Для каждой линии характерно специфичное распределение однонуклеотидных замен, коротких инсерций и делеций (рис. 3) [111]. Ген обрамлен протяженными АТ-богатыми повторами, поэтому, возможно, именно негомологичным кроссинговером обусловлен высокий полиморфизм

спонтанных и мутантных аллелей этого гена [10]. По-видимому, локус *agn^{ts3}* осуществляет трансрегуляцию пространственной организации ядра, тем самым влияя на количественные признаки (поведение) [86].

Обнаруженный полиморфизм имеет своим следствием когнитивные дисфункции, выявляемые в парадигме условно-рефлекторного подавления ухаживания (УРПУ). При ухаживании самца за нерепродуктивной оплодотворенной самкой происходит сочетание двух безусловных стимулов – привлекающего (стимулирующего ухаживание) и аверсивного (подавляющего ухаживание) феромонов. В результате привлекающий феромон становится аверсивным условным стимулом – сигналом предьявления аверсивного раздражителя, и его исходная привлекательность снижается [2]. Преимуществом метода УРПУ по сравнению с распространенным методом ольфакторного обучения с негативным подкреплением [123] является его естественность и физиологичность. Кроме того, УРПУ позволяет проводить индивидуальное обучение. Данный тест позволяет фиксировать особенности как краткосрочной и среднесрочной, так и долгосрочной памяти. При этом мутационное повреждение гена *limk1* у *agn^{ts3}* нарушает все типы памяти [5, 6, 10, 11, 14, 15].

Наличие нескольких изоформ LIMK1 предполагает, что они могут быть по-разному использованы для реализации различных стратегий поведения. Содержание D-изоформы у линии дикого типа *Berlin* двукратно превышает ее уровень у линии дикого типа *Canton-S*. Для линии *Berlin* также свойственно уникальное 5-кратное увеличение соотношения D/C изоформ. Наоборот, для линии дикого типа *Oregon-R* характерно 5-кратное уменьшение соотношения D/C изоформ относительно *Canton-S*. И только мутант *agn^{ts3}* проявляет повышенное содержание обеих изоформ в 2.5 раза, хотя их соотношение сопоставимо с таковым у

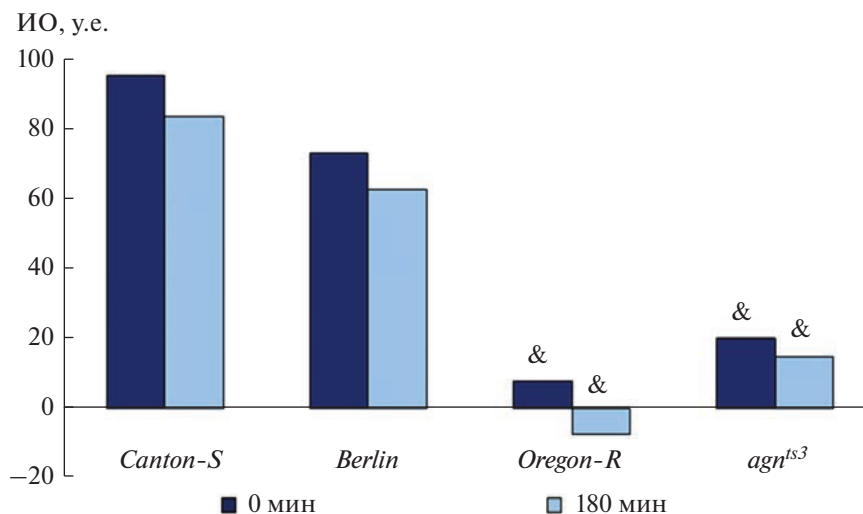


Рис. 4. Динамика сохранения условно-рефлекторного подавления ухаживания при тестировании среднесрочной памяти у линий *Canton-S*, *Berlin*, *Oregon-R* и *agn^{ts3}*. По оси абсцисс: время после завершения тренировки, мин; по оси ординат: ИО – индекс обучения, у.е. & – ИО достоверно ниже, чем у линии дикого типа *Canton-S* в аналогичных условиях (двусторонний тест рандомизации, $p < 0.05$).

Canton-S. Выявляемое изменение соотношения изоформ LIMK1 в мозгу самцов *Berlin* и *Oregon-R*, возможно, является результатом изменений альтернативного сплайсинга гена *limk1*, причиной которого служат точковые мутации, а также инсерции и делеции у этих линий. Рис. 4 иллюстрирует, что не только у мутантов *agn^{ts3}*, но и у самцов линии *Oregon-R* драматически нарушены процессы обучения и формирования среднесрочной 3-часовой памяти, что может быть обусловлено резким 5-кратным уменьшением относительно *Canton-S* соотношения D/C изоформ LIMK1 [6].

Процесс формирования памяти можно условно подразделить на ряд периодов. Несмотря на то, что изначально классификация этапов формирования памяти была основана на результатах полученных на дрозофиле при классическом павловском ассоциативном обучении [122], на современном этапе эта классификация приобрела универсальный характер вне зависимости от объекта и методических способов анализа обучения и памяти [43]. Первым этапом представляется немедленная память, фиксирующая нововоспринятую информацию – обучение. Вторым – краткосрочная память, сохраняющаяся в течение 3–7 мин после обучения. Третий этап определяет среднесрочная память – от 30 мин до 3 ч. Четвертым является долгосрочная память, сохраняющаяся более 3–6 ч – до 9 сут. Таким образом, каждый из предшествующих этапов является необходимым условием формирования последующих [123]. В то же время формирование краткосрочной и долгосрочной памяти может осуществляться параллельными путями [103]. Известно, что 30 мин тренировки самца с оплодотворенной самкой достаточно для формирования среднесрочной памяти, а 5 ч – для выработки долгосрочной [83]. При 5-

часовом режиме тренировки мутантная линия *agn^{ts3}* оказалась способной к обучению, однако через 2 и 8 суток индекс обучения (ИО) резко снижался (рис. 5). Полученные результаты свидетельствуют в пользу того, что у *agn^{ts3}* нарушены процессы как формирования, так и сохранения долгосрочной памяти. У линии *Oregon-R* нарушена краткосрочная и среднесрочная память, но долгосрочная соответствует уровню дикого типа. Базовый более низкий уровень мРНК LIMK1 у самцов *Oregon-R* по сравнению с таковым у *Canton-S*, по-видимому, приводит к недостатку синтеза белка, сопровождаемого дисбалансом LIMK1-зависимых сигнальных каскадов и неспособностью самцов к обучению после 30 мин тренировки. При тренировке в течение 5 ч осуществляется синтез необходимого количества мРНК LIMK1 у линии *Oregon-R*, что делает возможным обучение и формирование долгосрочной памяти. У *Berlin* показана дефектность ДСП [5]. Тут необходимо напомнить о дисбалансе D/C изоформ LIMK1 в пользу D-изоформы у данной линии. Выявлен интригующий парадокс – 5-кратное уменьшение соотношения D/C изоформ LIMK1 относительно *Canton-S* (линия *Oregon-R*) приводит к нарушению краткосрочной и среднесрочной памяти, а 5-кратное увеличение соотношения D/C изоформ (линия *Berlin*) – к нарушению долгосрочной памяти. Это позволяет предположить различную роль изоформ LIMK1 в реализации разных видов памяти и по-новому взглянуть на участие LIMK1 в формировании долгосрочной памяти.

Регистрация поведения при УРПУ позволяет вычислять индекс обучения не только на основе учета всех элементов неполового (двигательная активность, прининг, отдых) и полового поведе-

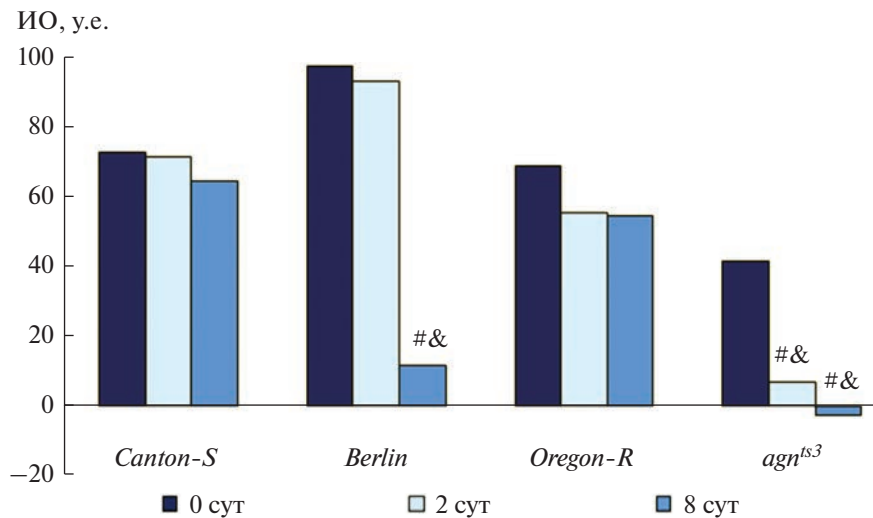


Рис. 5. Динамика сохранения условно-рефлекторного подавления ухаживания при тестировании долгосрочной памяти у линий *Canton-S*, *Berlin*, *Oregon-R* и *agn^{ts3}*. По оси абсцисс: время после завершения тренировки, сут; по оси ординат: ИО – индекс обучения, у.е. # – ИО в отсроченном тесте достоверно ниже, чем в тесте сразу после тренировки; & – ИО достоверно ниже, чем у линии дикого типа *Canton-S* в аналогичных условиях (двусторонний тест рандомизации, $p < 0.05$).

ния (ориентация/преследование, вибрация крылом – брачная песня, лизание, попытка копуляции), но и анализировать записанные этограммы поведения отдельно для каждого параметра. Если вычислить ИО с учетом какого-либо одного элемента полового поведения, то можно определить, за счет чего возникают дефекты обучения и памяти. Оказалось, что основной вклад в общее подавление ухаживания вносит подавление ориентации/преследования. По данному параметру самцы *Oregon-R* и *agn^{ts3}* оказались неспособны к обучению – сразу после тренировки выработки условно-рефлекторного подавления ухаживания не происходило. Через 3 ч после тренировки индекс обучения сохранялся на том же уровне и также статистически значимо отличался от ИО у *Canton-S*. На рис. 6 видно, что дефекты обучения и памяти у линий *Oregon-R* и *agn^{ts3}* обусловлены нарушениями ориентации/преследования [15]. Это вполне согласуется с выявленным у мышей, нокаутированных по гену *limk1*, нарушением пространственного обучения за счет физиологических и морфологических дисфункций гиппокампа [88]. Первые проявляются в нарушениях синаптической пластичности – длительной потенциации, вызываемой дефектностью NMDA-рецепторов, вторые – в изменениях морфологии шипиков дендритов пирамидных клеток гиппокампа, что указывает на непосредственную вовлеченность LIMK1, ключевого фермента ремоделирования актина, определяющего морфологию шипиков. Более того, следует вспомнить, что нарушение зрительно-пространственного ориентирования является одним из проявлений синдрома Вильямса – Бойрена, возникающего в результате делеции в районе 7q11.23, включающей ген *limk1*.

Это убедительно свидетельствует об эффективности использования простых модельных систем, позволяющих анализировать вклад определенных генов в становление когнитивного профиля при неврологических заболеваниях.

Воздействие на живой организм различных внешних факторов может приводить к изменениям жизнедеятельности клетки. Если те или иные факторы среды (температура, электромагнитное излучение, химические вещества и др.) выходят за пределы физиологической нормы, то возникает состояние физиологического стресса, характеризующееся модификацией метаболизма и функционирования генома. При этом в клетке происходят как неспецифические изменения, так и специфические реакции на каждое конкретное воздействие [9]. В условиях стресса поддержание баланса компонентов внутриклеточных путей сигнальной трансдукции в нейронах необходимо для обеспечения как врожденных – поведения ухаживания и звукопродукции, так и приобретенных форм поведения, включая обучение и формирование памяти. Способность клетки после стрессорных воздействий возвращаться к исходному состоянию обеспечивается функционированием защитных систем, хорошо изученных на примере теплового шока. Одним из первых клеточных ответов на стресс является синтез высококонсервативных белков теплового шока (БТШ) [33]. Синаптическая пластичность при реализации поведения обеспечивается в том числе ремоделированием актина в нейронах. Основным регулятором ремоделирования актина является LIMK1. БТШ, в частности БТШ70, также участвуют в организации цитоскелета. БТШ70 конститутивно связывается с актином и, возможно, играет роль шап-

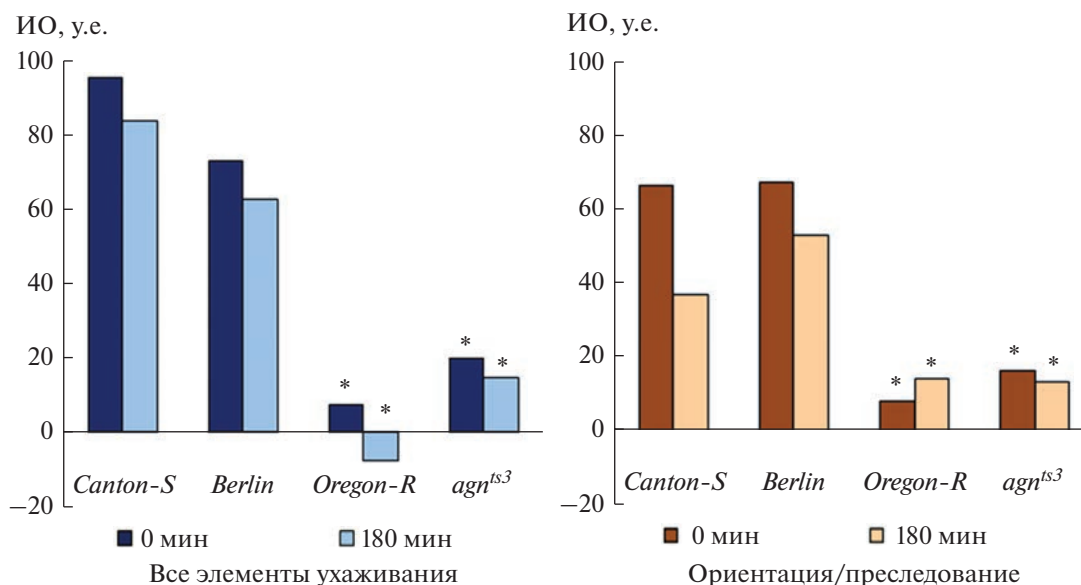


Рис. 6. Дефекты ориентации и преследования при нарушениях обучения и памяти у линий *Canton-S*, *Berlin*, *Oregon-R* и *agn^{ts3}*. По оси абсцисс: время после завершения тренировки, мин; по оси ординат: ИО — индекс обучения, у.е. * — ИО достоверно ниже, чем у линии дикого типа *Canton-S* в аналогичных условиях (двусторонний тест рандомизации, $p < 0.05$).

рона при сборке микротрубочек [58]. БТШ90 необходим для поддержания стабильности LIMK1, вызывая димеризацию и трансфосфорилирование фермента [75]. При действии теплового шока наблюдается перемещение комплекса LIMK1–кофилин–актин в ядро. Возможно, именно это служит одной из причин избирательного запуска транскрипции и, следовательно, изменения функционирования генома, что в конечном итоге приводит к восстановлению способности к обучению и формированию памяти. Таким образом, функционирование системы БТШ тесно связано с работой LIMK1 и необходимо для обеспечения нейрональной пластичности.

По имевшимся ранее представлениям, тепловой шок как стрессорный фактор оказывает на живые объекты только негативное воздействие, в том числе путем модификации продуктов мутантных аллелей [12]. Однако детальное изучение БТШ и установление их шаперонной функции привело к переосмыслению роли теплового шока. Выяснилось, что система синтеза БТШ представляет собой основу внутриклеточной адаптации и устойчивости к неблагоприятным воздействиям. Наши данные подтверждают это положение. Нами показано восстановление способности к обучению и формированию памяти под действием теплового шока у мутанта *agn^{ts3}* (рис. 7) [11, 14]. Примечательно, что этот мутант является температурочувствительным [110]. Возможно, именно температурочувствительность *agn^{ts3}* при 29°C предрасполагает к восстановлению способности к обучению после действия теплового шока 37°C, что коррелирует с исчезновением амилоидопо-

добных включений [10]. Таким образом, инициация синтеза БТШ через активацию системы компенсации клетки и всего организма на стресс обеспечивает способность организма не только переносить экстремальные воздействия [92], но и изменять врожденные формы поведения, а также восстанавливать функционирование процессов, лежащих в основе обучения и памяти.

В этой связи встает закономерный вопрос — приводит ли действие других экстремальных воздействий к восстановлению обучения и памяти у мутанта *agn^{ts3}*? Для ответа на этот вопрос нами было исследовано влияние ослабления магнитного поля Земли на способность к обучению и формированию среднесрочной памяти у *D. melanogaster*. Согласно нашим данным, ослабление магнитного поля, как и тепловой шок, восстанавливает у *agn^{ts3}* способность к обучению и формированию памяти (рис. 7) [13]. Таким образом, стрессорные воздействия оказываются необходимыми и достаточными для восстановления способности к обучению и формированию памяти мутанта *agn^{ts3}*. Известно, что при стрессорном воздействии кофилин становится гиперактивным [93], то есть после стресса активность LIMK1 снижается. Напомним, что у мутанта *agn^{ts3}* содержание LIMK1 в 2.5 раза превышает таковое у *Canton-S*. По-видимому, именно это служит причиной восстановления способности к обучению у мутантов *agn^{ts3}*.

В настоящее время экспериментально доказано наличие общих механизмов, лежащих в основе формирования адаптивных процессов — стрессорной реакции и обучения. В частности, выявлена

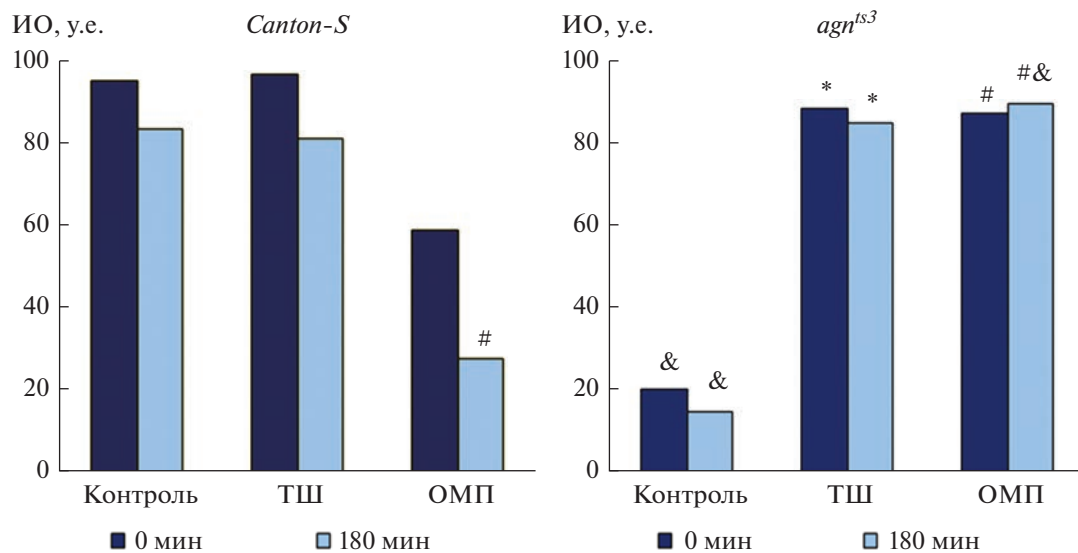


Рис. 7. Влияние теплового шока (ТШ) и ослабления магнитного поля (ОМП) Земли на обучение и среднесрочную память у линий *Canton-S* и *agn^{ts3}*. По оси абсцисс: время после завершения тренировки, мин; по оси ординат: ИО – индекс обучения, у.е. * – ИО после воздействия ТШ достоверно отличается от интактного контроля; # – ИО после воздействия ОМП достоверно отличается от интактного контроля; & – ИО достоверно ниже, чем у линии дикого типа *Canton-S* в аналогичных условиях (двусторонний тест рандомизации, $p < 0.05$).

роль белка теплового шока БТШ70 в формировании памяти, помимо его важной роли в фолдинге и деградации белков. В экспериментах с использованием различного числа копий гена *hsp70* у самцов дрозофилы показано, что для обучения и формирования краткосрочной и долгосрочной памяти в парадигме УРПУ необходим низкий конститутивный уровень БТШ70 [139]. Проведенные транскриптомные исследования подтвердили, что самцы, различающиеся по числу копий *hsp70*, демонстрируют дифференциальную экспрессию нескольких групп генов, вовлеченных в спаривание, участвующих в формировании и консолидации памяти, включая цАМФ-каскад передачи сигналов. Показано, что транскрипционный фактор, который индуцирует экспрессию *hsp70* и других генов теплового шока, играет центральную роль в синаптической пластичности и консолидации памяти [139]. Все это приводит к выводу о совместном эволюционировании механизмов стрессорной реакции и формирования памяти.

LIMK1 И ЗАБЫВАНИЕ

Одной из наиболее фундаментальных задач современной нейронауки является познание того, как мозг участвует в приобретении, хранении и воспроизведении различных форм памяти [17]. Недавние пионерские исследования на дрозофиле способствовали смещению и пересмотру фокуса внимания: акцент теперь делается не на приобретении памяти, т.е. обучении и консолидации, а на непосредственном вычленении звеньев моле-

кулярной и клеточной биологии активного забывания. Новый взгляд блистательно отражен в обзоре выдающегося нейрогенетика Рона Дэвиса и его коллеги Жонга [41]. Дэвис одним из первых стал изучать влияние мутаций дрозофилы, нарушающих цАМФ-сигнальный каскад, на способность к обучению и сохранению памяти при классическом павловском оборонительном обучении на ольфакторный раздражитель [40]. Если ранее мы говорили о путеводной нити Ариадны, то сейчас, перестраивая свои представления о “когнитивных дефектах”, уместно вспомнить о весах в руках Фемиды, на чашах которых балансируют “обучение и консолидация” и “забывание”, “необходимое и достаточное двуединство” для долговременного, зачастую пожизненного, сохранения памяти. По Дэвису, биологические процессы в большинстве своем реализуются при действии биохимических путей, специально предназначенных для синтеза или деградации. Примеры таких противодействующих процессов: митоз для порождения новых клеток и программируемая клеточная смерть, синтез и деградация белков, фосфорилирование и дефосфорилирование. Следуя этой логике, наряду с путями, ведущими к приобретению памяти, должны существовать пути ее стирания. Та же логика применима и к гомеостазу биологических систем. Эти факты служат основой для признания того, что забывание – это активный процесс, осуществляемый с вовлечением иных биологических путей, нежели те, что задействованы при приобретении и консолидации памяти. То есть “внутреннее” (intrinsic) забывание – это механизм гомеостаза для возвра-

шения мозга к его исходному состоянию. В английской терминологии забывание — это *passive forgetting* (пассивное забывание; происходит само по себе с ходом времени), *interference-based forgetting* (забывание, обусловленное интерференцией; ему способствует конкуренция со вновь возникающими стимулами при обучении), *motivated forgetting* (забывание, мотивированное желанием забыть неприятный предшествующий опыт) и *retrieval-induced forgetting* (забывание, когда извлечение некоего аспекта памяти подавляет иные ее аспекты).

Хороший пример необходимости и ценности забывания, стирания памяти — две линии дрозофилы, *rovers* и *sitters*. *Rovers*, в отличие от аллельного варианта мутации *sitters*, не сидят на месте и очень активно исследуют окружающую среду в поисках пищи (личинки). Мухи *rovers* демонстрируют очень прочное забывание типа *reversal learning*, тогда так у мух *sitters* оно подавлено [102]. Более высокий уровень забывания у *rovers* может отражать повышенную способность обновлять память для применения более гибких стратегий поиска еды. Это породило предположение, что адаптивное забывание может быть свойством (в генетической терминологии — признаком) креативных индивидов, позволяющим быстро переключаться с воплощения безуспешных идей на более успешные [51].

Для формирования ассоциативной памяти у дрозофилы используют несколько парадигм. Наиболее широко применяют метод классического павловского обучения с негативным подкреплением электрошоком, или аверсивное ольфакторное обучение (АОО). С использованием данного метода были открыты гены, ответственные за формирование различных типов памяти, гомологичные генам млекопитающих [123], а также показана ключевая роль в процессах активного забывания такого компонента актин-ремоделирующего каскада, как *Rac1* [42, 115]. Данный белок также участвует в активном забывании у млекопитающих [77], что указывает на эволюционную консервативность механизма и возможность экстраполировать на человека данные, полученные на дрозофиле. При этом за стирание различных видов памяти отвечают разные сигнальные белки [53, 140].

Rac1 является одним из активаторов LIMK1, ингибирующей кофилин. Активация кофилина препятствует стиранию памяти [34] не только за счет участия в ремоделировании актина, но и потому, что комплекс АДФ (аденозиндифосфат)/кофилин является функциональным узлом клеточной биологии, регулятором клеточного гомеостаза, сенсор-стрессорных воздействий [60]. Среди таких воздействий и тепловой шок, и окислительный стресс, и гипоксия, и изменения солевого содержания, и засуха, воздействующие на различных представителей живого мира [64]. Таким образом, актин-деполимеризующий каскад

напрямую задействован в активном забывании у дрозофилы при ольфакторном обучении с подкреплением электрошоком. Важность же роли компонентов этого каскада в становлении интеллектуальных проблем при различных нейропатологиях обозначена в недавнем исследовании о том, что активность LIMK1/2 в медиальной префронтальной коре мышей ответственна за развитие непредсказуемого мягкого хронического стресса, обездвиживания и социальных поражений, ведущих к таким интеллектуальным проблемам, как депрессия [52].

Напомним, что *Rac1*-зависимое забывание является эволюционно консервативным, присутствуя как у беспозвоночных, так и у позвоночных, что позволяет сопоставлять данные, полученные на разных видах. Так, у аплизии обучение с легким напоминанием восстанавливает ДСП при сенситизации [98]. Кроме того, уровень активации *Rac1*, регулируя полимеризацию актина, влияет на распространение конусов роста ламеллоподий развивающихся нейронов и определяет размер и форму синаптических шипиков взрослых нейронов. Поэтому он влияет на забывание, зависимое от нейрогенеза (*neurogenesis-based forgetting*). Это основано на данных о том, что в течение жизни млекопитающих к зубчатой извилине гиппокампа (*dentate gyrus*) постоянно добавляются новые нейроны с интенсивностью, модулируемой стимулами от окружающей среды [20]. Нейрогенез ремоделирует нервные сети гиппокампа, что служит механизмом стирания следов памяти [55].

Наряду с этим и у моллюсков, и у млекопитающих важную роль в процессах обучения, консолидации и сохранения памяти играют атипичные протеинкиназы РКС ζ , РКМ ζ и РКС ι/λ . Достаточно сложные белок-белковые взаимодействия с участием РКМ ζ , ее ингибиторного белка ZIP, эндоцитоза AMPA GluA2 рецепторов из мембраны синапса обеспечивают процессы активного (*intrinsinc*) забывания. Необычные механизмы транскрипционного и трансляционного контроля действия атипичных протеинкиназ и их участия в эпигенетических изменениях (ацетилирование гистонов и метилирование ДНК) наилучшим образом описаны в работах П.М. Балабана [24, 31, 132]. Важно понимать, какие именно ключевые гены могут быть мишенями для изменения фенотипа организма — “норма” или “болезнь”, а также мишенями для поиска средств терапии для возвращения из состояния “болезнь” к состоянию “норма”. Действительно, многие неврологические дефекты мозга нарушают когнитивные функции, вызывая интеллектуальные проблемы расстройств аутистического спектра, болезнь Альцгеймера и др. [66]. И хотя при каждом отдельном расстройстве наблюдается уникальная картина патофизиологии, однако же общим связующим звеном всех заболеваний является структура сигналов и их функция [100]. Согласно новейшим представлениям, это связующее звено — активное забывание.

До настоящего времени активное забывание у дрозофилы исследовали с использованием метода классического павловского обучения с негативным подкреплением электрошоком. Вместе с тем остается неизвестной роль актин-ремоделирующего каскада в активном забывании при иных типах обучения у мух. Важнейшим из них является уже упомянутый выше метод условно-рефлекторного подавления ухаживания.

Таковые исследования, направленные на познание феномена активного забывания в парадигме УРПУ, впервые проведены нами у уже описанных выше линий дикого типа и температурочувствительного мутанта *agn^{ts3}* с полиморфизмом по гену *limk1*. Поскольку интенсивность процессов забывания определяется динамикой (скоростью) изменения индекса обучения на протяжении тестируемого периода времени, был проведен анализ динамики краткосрочной и среднесрочной памяти в парадигме УРПУ у самцов линий дрозофилы, полиморфных по гену *limk1*, через 15, 30, 60 мин и 24 ч после 30-минутной тренировки (рис. 8) [3]. Обнаружено, что у *CS* ИО снижается через сутки в интактном контроле в 2 раза, а после стрессорирующего воздействия ТШ – в 11 раз. Таким образом, забывание проявляется только через сутки после обучения.

У линии *Berlin*, для которой определенная нами последовательность ДНК для LIMK1 наиболее соответствует приведенной во FlyBase, наблюдаются достаточно существенные отличия от *CS* во временной динамике ИО: через 15 мин, 60 мин и 24 ч в 2.5–2.6 раза ниже. При этом ТШ устраняет отличия ИО от *CS*. Напомним, что у *Berlin* ранее были показаны нарушения сохранения ДСП [5]. Возможно, именно интенсивность забывания является в данном случае причиной этого дефекта. У линии *Oregon-R* ИО последовательно снижался с увеличением интервала времени после тренировки, достигая драматического 23-кратного падения через 24 ч. ТШ устраняет отличия ИО от *CS* только через 60 мин и 24 ч. Таким образом, можно говорить о том, что эта линия неспособна как к обучению, так и формированию КСП и ССП, что согласуется с ранними исследованиями [5]. Мутационное повреждение гена *limk1* у *agn^{ts3}* также нарушает способность к обучению и формированию КСП и ССП. Динамика ИО мутанта в сравнении с *CS* такова: в нормальных условиях он имеет самые низкие показатели – в 23 и 24.5 раза хуже через 0 и 15 мин после тренировки, в 14 раз хуже через 30 мин, в 6 и 10 раз соответственно через 60 мин и 24 ч. Парадоксально, но факт – действие ТШ снимает эти фантастические отличия, восстанавливая присущую в норме *CS* динамику ИО, что и делает *agn^{ts3}* наиболее адекватной моделью для изучения процессов забывания. Объяснением этому служит то, что одна из форм забывания – забывание, индуцированное интерференцией (приобретением новой ин-

формации) или конкуренцией процессов, ведущих к воспроизведению памяти.

Как и при анализе забывания в парадигме обучения с негативным подкреплением электрошоком [115], для оценки активности процессов забывания в парадигме УРПУ необходимо учитывать скорость снижения ИО на некотором временном интервале X после тренировки. Если у двух линий дрозофилы (1 и 2) ИО непосредственно после тренировки одинаковы, можно говорить о том, что обе линии обучаются одинаково хорошо. В данном случае это линии *Canton-S* и *Berlin*. Если при этом кривая ИО для линии 1 на интервале X лежит ниже кривой ИО для линии 2, можно заключить, что угасание памяти у линии 1 происходит быстрее, т.е. процесс активного забывания выражен сильнее. Таким образом, интенсивность процессов забывания определяется не абсолютными величинами ИО в каждый момент времени, а динамикой (скоростью) его изменения. При этом, если у линии 1 ИО в начале и в конце периода X выше, чем у линии 2, а углы наклона кривых одинаковы, можно заключить, что линия 2 обучается хуже, но активность процесса забывания у нее не отличается от таковой у линии 1. В нашем случае кривая ИО *Berlin* лежит ниже, чем для *CS*, начиная с 15 мин после обучения. Драматическое угасание памяти (активное забывание) очевидно для *Oregon-R* и *agn^{ts3}*, однако их изначальный ИО многократно ниже, чем у *Canton-S* (соответственно в 4 и 23 раза). Вместе с тем, стрессорирующее воздействие ТШ интенсифицирует забывание у *CS* и, наоборот, восстанавливает обучение и память у *agn^{ts3}*, что является косвенным подтверждением роли факторов стрессорного ответа в формировании памяти и забывании.

Полученные нами данные, безотносительно к тому, насколько у каждой линии изменена активность LIMK1 и последовательности кодирующего ее гена, служат призывом к критическому осмыслению приводимых в литературе результатов об обучении/забывании. Следует учитывать, что 1) большинство маркеров и балансирных линий у дрозофилы получены на генетическом фоне линии *Oregon-R*; 2) высоко оправдано использование в качестве контрольной линии *Berlin*; 3) линия *Canton-S* не всегда сопоставима в поведенческих экспериментах с линией *Berlin*, но в данном случае заслуживает пристального внимания, так как температурочувствительная мутация *agn^{ts3}* была индуцирована этилметансульфонатом (ЭМС) в линии *Canton-S*, то есть имела и имеет генетический фон *CS*. Также важно помнить, что упомянутые линии дикого типа широко используются в генетических исследованиях, поддерживаются в различных лабораториях по всему миру на протяжении многих десятилетий и могут накапливать различные мутации и/или подвергаться дрейфу генов, в результате чего могут отличаться по признакам, анализируемым в данной работе. Поэтому сравнения показателей

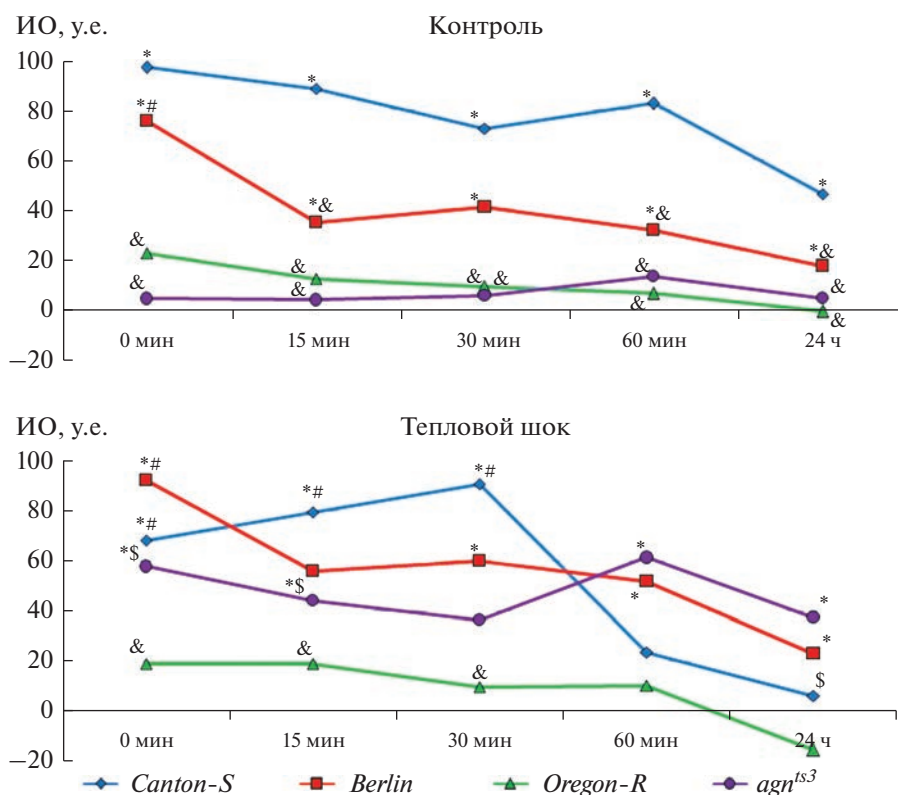


Рис. 8. Динамика сохранения условно-рефлекторного подавления ухаживания при тестировании краткосрочной и среднесрочной памяти у самцов линий *Canton-S*, *Berlin*, *Oregon-R* и *agn^{ts.3}* *Drosophila melanogaster*. По оси абсцисс: время после завершения тренировки, мин; по оси ординат: ИО – индекс обучения, у.е. * – ИО достоверно отличается от нуля; # – ИО достоверно отличается от 24 ч; & – ИО достоверно отличается от линии дикого типа *Canton-S* в аналогичных условиях; \$ – ИО достоверно отличается от интактного контроля (двусторонний тест рандомизации, $p < 0.05$).

обучения/забывания высоко оправданы именно в этом случае.

В этом контексте настоящее исследование, предпринятое с целью изучения влияния полиморфизма гена *limk1* на активное забывание у самцов дрозофилы в парадигме УРПУ, является первым и необходимым шагом для выяснения того, как сказывается на процессах забывания изменение активности ключевого элемента каскада ремоделирования актина LIMK1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование памяти и забывание являются основой поведенческой пластичности. Пассивное забывание представляет собой процесс неспецифического угасания следов памяти, обусловленное случайными, стохастическими процессами в нервной системе. Активное забывание получило следующее определение: “механизм или серия механизмов удаления ненужных воспоминаний” [41]. Выделяют несколько механизмов активного забывания: 1. Забывание, основанное на интерференции, при котором старая и вновь приобретенная энграмма памяти конкурируют между собой. 2. Мотивированное забывание, при

котором специфически удаляется некоторая негативная информация. 3. Забывание, индуцируемое воспоминанием, при котором имеет место антагонизм между воспроизведением различных энграмм памяти. 4. Забывание, обусловленное внутренними механизмами. Последнее, предположительно, индуцируется при обучении параллельно с формированием памяти, конкурируя с процессами ее консолидации и сохранения. Конечный эффект зависит от баланса сигнальных стимулов, регулирующих запоминание и забывание, и активности внутриклеточных сигнальных каскадов, индуцируемых этими стимулами.

Важнейшую роль в реализации процессов обучения, забывания и формирования памяти играет сигнальный каскад ремоделирования актина, ключевым ферментом которого выступает LIMK1. LIMK1 представляет собой одно из узловых пересечений биохимических и нервных сетей, сопровождающих активное забывание. Поиск и всестороннее изучение таких важных перекрестков сигнальных путей необходимы для целенаправленного терапевтического воздействия в случае заболеваний, характеризующихся когнитивными нарушениями. Но какова стратегия поиска средств терапии? Коррекция интел-

лектуальных проблем в настоящее время сводится к оптимизации среды пациента и использованию персонифицированных схем обучения, фармакотерапия практически отсутствует. Однако в тех случаях, когда в результате каких-либо мутаций наблюдается повышенная или пониженная активность Ras- или Rho-зависимых сигнальных путей, возможно эту активность отрицательно либо положительно ремодулировать. Например, за счет использования каких-либо агентов, малых молекул или пептидов, изменяющих белок-белковые взаимодействия (ББВ) ГТФаз и компонентов сигнальных каскадов. Предлагаемая Замбони с соавторами схема для поиска таких агентов такова: структурная информация об участниках ББВ, применение новейших компьютерных методов молекулярного (белкового) докинга и скрининга агентов *in silico* [138]. Основанный на ББВ дизайн малых молекул и пептидов может обеспечить: 1) тканеспецифичность, 2) специфичность для определенной ГТФазы или компонента сигнального пути, 3) мягкую регуляцию для повышения пониженной, или снижения повышенной активности.

Для скрининга и тестирования агентов фармакотерапии с трансляцией применительно к человеку требуется создание и валидация животных моделей, в качестве которых можно использовать не только млекопитающих, но и беспозвоночных. Наличие гомологичных генов болезней человека, высокоорганизованной нервной системы, обеспечивающей реализацию всех базовых форм когнитивной активности, высокая скорость исследований на дрозофиле служат неоспоримыми преимуществами для использования ее в качестве объекта предварительного экспериментального тестирования терапевтических средств. Именно в русле “от генетики и физиологии к терапевтическим возможностям” лежит использование мутационной модели дрозофилы для нейрокогнитивной патологии, зависимой от экспрессии гена *limk1*, ключевого фермента ремоделирования актина. Эти исследования открывают широкие перспективы для сопряжения физиологических (ремоделирование шипиков, рост нейритов, перенос внутриклеточных компонентов, изменение постсинаптической плотности) и генетических процессов (механизм транскрипции, факторы ремоделирования хроматина).

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Государственной программы РФ 47 ГП “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (2019-2030) (тема 0134-2019-0004).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Берлов Д.Н., Никитина Е.А. Функциональные ансамбли в мозге человека и животных // Физиоло-

- гия человека. 2021. Т. 47. № 5. С. 118.
<https://doi.org/10.31857/S0131164621050039>
2. Журавлев А.В., Никитина Е.А., Савватеева-Попова Е.В. Обучение и память у дрозофилы: физиолого-генетические основы // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 1. С. 76.
3. Заломая Е.С., Фалина В.С., Медведева А.В., Никитина Е.А., Савватеева-Попова Е.В. Обучение и забывание у *Drosophila melanogaster* при полиморфизме по гену *limk1* // Интегративная физиология. 2021. Т. 2. № 3. С. 318.
<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2021-2-3-318-327>
4. Каминская А.Н., Медведева А.В. LIM-киназа 1 в регуляции когнитивных и локомоторных и функций *Drosophila melanogaster* // Экологическая генетика. 2013. Т. 11. № 3. С. 63.
5. Каминская А.Н., Никитина Е.А., Герасименко М.С. и др. Обучение и формирование памяти в сопоставлении с распределением pCREB и белковых агрегатов в нейромышечных контактах у *Drosophila melanogaster* при полиморфизме *limk1* // Генетика. 2015. Т. 51. № 6. С. 685.
<https://doi.org/10.7868/S0016675815060077>
6. Каминская А.Н., Никитина Е.А., Паялина Т.Л. и др. Влияние соотношения изоформ LIMK1 на поведение ухаживания *Drosophila melanogaster*: комплексный подход // Экологическая генетика. 2011. Т. 9. № 4. С. 3.
<https://doi.org/10.17816/ecogen943-14>
7. Ковалева Т.Ф., Максимова Н.С., Жуков И.Ю. и др. Кофилин: молекулярно-клеточные функции и роль в функционировании нервной системы // Нейрохимия. 2019. Т. 36. № 1. С. 14.
<https://doi.org/10.1134/S1027813319010126>
8. Лопатина Н.Г., Зачепило Т.Г., Чеснокова Е.Г., Савватеева-Попова Е.В. Поведенческие и молекулярные последствия дефицита эндогенных кинуренинов у медоносной пчелы (*Apis mellifera* L.) // Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2010. Т. 60. № 2. С. 229.
9. Мамон Л.А., Бондаренко Л.В., Третьякова И.В. и др. Последствия клеточного стресса при нарушенном синтезе белков теплового шока у дрозофилы // Вестник СПбГУ. 1999. Сер. 3. Вып. 4. № 24. С. 94.
10. Медведева А.В., Молотков Д.А., Никитина Е.А. и др. Регуляция генетических и цитогенетических процессов сигнальным каскадом ремоделирования актина: структура гена LIMK1, архитектура хромосом и способность к обучению спонтанных и мутантных вариантов локуса *agnostic* дрозофилы // Генетика. 2008. Т. 44. № 6. С. 669.
11. Никитина Е.А., Каминская А.Н., Молотков Д.А., Попов А.В., Савватеева-Попова Е.В. Влияние теплового шока на обучение, формирование памяти и содержание LIMK1 в мозге самцов *Drosophila melanogaster* с измененной структурой гена *limk1* // Журн. эволюционной биохимии и физиологии. 2014. Т. 50. № 2. С. 137.
12. Никитина Е.А., Комарова А.В., Голубкова Е.В., Третьякова И.В., Мамон Л.А. Полудоминантное влияние мутации *l(1)ts403 (sbr¹⁰)* на нерасхождение половых хромосом в мейозе у самок *Drosophila melanogaster* при тепловом воздействии // Генетика. 2003. Т. 39. № 3. С. 341.
13. Никитина Е.А., Медведева А.В., Герасименко М.С. и др. Ослабленное магнитное поле Земли: влияние на транскрипционную активность генома, обуче-

- ние и память у *Dr. melanogaster* // Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2017. Т. 67. № 2. С. 246.
<https://doi.org/10.7868/S0044467717020101>
14. Никитина Е.А., Медведева А.В., Долгая Ю.Ф. и др. Участие GDNF, LIMK1 и белков теплового шока в формировании процессов обучения и памяти у дрозофилы // Журн. эволюционной биохимии и физиологии. 2012. Т. 48. № 6. С. 588.
 15. Никитина Е.А., Медведева А.В., Захаров Г.А., Савватеева-Попова Е.В. Локус *agnostic* дрозофилы: вовлеченность в становление когнитивных нарушений при синдроме Уильямса // Acta Naturae. 2014. Т. 6. № 2(21). С. 58.
 16. Никитина Е.А., Медведева А.В., Захаров Г.А., Савватеева-Попова Е.В. Синдром Уильямса как модель изучения пути гены—мозг—когнитивные функции: генетика и эпигенетика // Acta Naturae. 2014. Т. 6. № 1(20). С. 9.
 17. Савватеева-Попова Е.В., Никитина Е.А., Медведева А.В. От нейрогенетики к нейроэпигенетике // Генетика. 2015. Т. 51. № 5. С. 613.
<https://doi.org/10.7868/S0016675815050070>
 18. Савватеева-Попова Е.В., Переслени А.И., Шарагина Л.М. и др. Особенности архитектуры X-хромосомы, экспрессии LIM-киназы 1 и рекомбинации у мутантов дрозофилы локуса *agnostic*: модель синдрома Вильямса человека // Генетика. 2004. Т. 40. № 6. С. 749.
 19. Acevedo K., Moussi N., Li R., Soo P., Bernard O. LIM kinase 2 is widely expressed in all tissues // J. Histochem. Cytochem. 2006. V. 54. № 5. P. 487.
<https://doi.org/10.1369/jhc.5C6813.2006>
 20. Altman J. Autoradiographic investigation of cell proliferation in the brains of rats and cats // Anat. Rec. 1963. V. 145. P. 573.
<https://doi.org/10.1002/ar.1091450409>
 21. Alvarez-Castelao B., Schuman E.M. The regulation of synaptic protein turnover // J. Biol. Chem. 2015. V. 290. №48. P. 28623.
<https://doi.org/10.1074/jbc.R115.657130>
 22. Anderson C.A., Kovar D.R., Gardel M.L., Winkelman J.D. LIM domain proteins in cell mechanobiology // Cytoskeleton. 2021. V. 78. № 6. P. 303.
<https://doi.org/10.1002/cm.21677>
 23. Asrar S., Meng Y., Zhou Z. et al. Regulation of hippocampal long-term potentiation by p21-activated protein kinase 1 (PAK1) // Neuropharmacology. 2009. V. 56. P. 73.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.06.055>
 24. Balaban P.M., Roshchin M., Timoshenko A.K. et al. Homolog of protein kinase Mζ maintains context aversive memory and underlying long-term facilitation in terrestrial snail *Helix* // Front. Cell Neurosci. 2015. V. 9. Art. 222.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00222>
 25. Ben Zablah Y., Zhang H., Gugustea R., Jia Z. LIM-Kinases in synaptic plasticity, memory, and brain diseases // Cells. 2021. V. 10. P. 2079.
<https://doi.org/10.3390/cells10082079>
 26. Berabez R., Routier S., Bénédicti H., Plé K., Vallée B. LIM Kinases, promising but reluctant therapeutic targets: chemistry and preclinical validation *in vivo* // Cells. 2022. V. 11. P. 2090.
<https://doi.org/10.3390/cells11132090>
 27. Bernard O., Ganiatsas S., Kannourakis G., Dringen R. Kiz-1, a protein with LIM zinc finger and kinase domains, is expressed mainly in neurons // Cell Growth Differ. 1994. V. 5. P. 1159.
 28. Blanpied T.A., Kerr J.M., Ehlers M.D. Structural plasticity with preserved topology in the postsynaptic protein network // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. V. 105. № 34. P. 12587.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0711669105>
 29. Bliss T.V., Collingridge G.L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus // Nature. 1993. V. 361. P. 31.
<https://doi.org/10.1038/361031a0>
 30. Bosch M., Hayashi Y. Structural plasticity of dendritic spines // Curr. Opin. Neurobiol. 2012. V. 22. № 3. P. 383.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.09.002>
 31. Borodinova A.A., Zuzina A.B., Balaban P.M. Role of atypical protein kinases in maintenance of long-term memory and synaptic plasticity // Biochemistry (Mosc). 2017. V. 82. № 3. P. 243.
<https://doi.org/10.1134/S0006297917030026>
 32. Borovac J., Bosch M., Okamoto K. Regulation of actin dynamics during structural plasticity of dendritic spines: Signaling messengers and actin binding proteins // Mol. Cell Neurosci. 2018. V. 91. P. 122.
<https://doi.org/10.1016/j.mcn.2018.07.001>
 33. Burston S.G., Clarke A.R. Molecular chaperones: physical and mechanistic properties // Essay Biochem. 1995. V. 29. P. 125.
 34. Cervantes-Sandoval I., Chakraborty M., MacMullen C., Davis R.L. Scribble scaffolds a signalosome for active forgetting // Neuron. 2016. V. 90. № 6. P. 1230.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.05.010>
 35. Chatterjee D., Preuss F., Dederer V., Knapp S., Mathea S. Structural aspects of LIMK regulation and pharmacology // Cells. 2022. V. 11. № 1. Art. 142.
<https://doi.org/10.3390/cells11010142>
 36. Cingolani L.A., Goda Y. Actin in action: the interplay between the actin cytoskeleton and synaptic efficacy // Nat. Rev. Neurosci. 2008. V. 9. P. 344.
<https://doi.org/10.1038/nrn2373>
 37. Cristofanilli M., Akopian A. Calcium channel and glutamate receptor activities regulate actin organization in the salamander retinal neuron // J. Physiol. 2006. V. 575. Pt. 2. P. 543.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.114108>
 38. Cuberos H., Vallée B., Vourc'h P. et al. Roles of LIM kinases in central nervous system function and dysfunction // FEBS Lett. 2015. V. 589. № 24. Pt B. P. 3795.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.10.032>
 39. Dan C., Kelly A., Bernard O., Minden A. Cytoskeletal changes regulated by the PAK4 serine/threonine kinase are mediated by LIM kinase 1 and cofilin // J. Biol. Chem. 2001. V. 276. № 34. P. 32115.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M100871200>
 40. Davis R.L., Kiger Jr J.A. Genetic manipulation of cyclic AMP levels in *Drosophila melanogaster* // Biochem Biophys Res Commun. 1978. V. 81. № 4. P. 1180.
[https://doi.org/10.1016/0006-291x\(78\)91261-5](https://doi.org/10.1016/0006-291x(78)91261-5)
 41. Davis R.L., Zhong Y. The Biology of Forgetting—A Perspective // Neuron. 2017. V. 95. № 3. P. 490.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.05.039>
 42. Dong T., He J., Wang S. et al. Inability to activate Rac1-dependent forgetting contributes to behavioral inflexibility in mutants of multiple autism-risk genes // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2016. V. 113. № 27. P. 7644.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1602152113>

43. *Dubnai J., Chiang A.-S., Tully T.* Neural substrates of memory: from synapse to system // *J. Neurobiol.* 2003. V. 54. № 1. P. 238.
<https://doi.org/10.1002/neu.10170>
44. *Dudai Y.* The Neurobiology of memory: concepts, findings, trends. 1st edition. Oxford University Press: 1989. 352 p.
45. *Edelmann L., Spiteri E., Koren K. et al.* AT-rich palindromes mediate the constitutional t (11;22) translocation // *Am. J. Hum. Genet.* 2001. V. 68. № 1. P. 1.
<https://doi.org/10.1086/316952>
46. *Edwards D.C., Gill G.N.* Structural features of LIM kinase that control effects on the actin cytoskeleton // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274. P. 11352.
<https://doi.org/10.1074/jbc.274.16.11352>
47. *Endo M., Ohashi K., Mizuno K.* LIM Kinase and slingshot are critical for neurite extension // *The J. Biological Chemistry.* 2007 V. 282. № 18. P. 13692.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M610873200>
48. *Endo M., Ohashi K., Sasaki Y. et al.* Control of growth cone motility and morphology by LIM kinase and Slingshot via phosphorylation and dephosphorylation of cofilin // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. P. 2527.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-07-02527.2003>
49. *Erlendsson S., Thorsen T.S., Vauquelin G. et al.* Mechanisms of PDZ domain scaffold assembly illuminated by use of supported cell membrane sheets // *eLife* 2019. V. 8. e39180.
<https://doi.org/10.7554/eLife.39180>
50. *Foletta V.C., Moussi N., Sarmiere P.D., Bamberg J.R., Bernard O.* LIM kinase 1, a key regulator of actin dynamics, is widely expressed in embryonic and adult tissues // *Exp. Cell Res.* 2004. V. 294. № 2. P. 392.
<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2003.11.024>
51. *Forthmann B., Bürkner P.-C., Szardenings C., Benedek M., Holling H.* A New perspective on the multidimensionality of divergent thinking tasks // *Front. Psychol.* 2019. V. 10. Art. 985.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00985>
52. *Gao T.-T., Wang Y., Liu L. et al.* LIMK1/2 in the mPFC plays a role in chronic stress-induced depressive-like effects in mice // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2020. V. 23. № 12. P. 82.
<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa067>
53. *Gao Y., Shuai Y., Zhang X. et al.* Genetic dissection of active forgetting in labile and consolidated memories in *Drosophila* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019. V. 116. № 42. P. 21191.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1903763116>
54. *George J., Soares C., Montersino A., Beique J.-C., Thomas G.M.* Palmitoylation of LIM Kinase-1 ensures spine-specific actin polymerization and morphological plasticity // *eLife.* 2015. V. 4. e06327.
<https://doi.org/10.7554/eLife.06327>
55. *Ghosh H.S.* Adult neurogenesis and the promise of adult neural stem cells // *J. Exp. Neurosci.* 2019. V. 13. Art. 1179069519856876.
<https://doi.org/10.1177/1179069519856876>
56. *Gohla A., Birkenfeld J., Bokoch G.M.* Chronophin, a novel HAD-type serine phosphatase, regulates cofilin-dependent actin dynamics // *Nat. Cell Biol.* 2005. V. 7. № 1. P. 21.
<https://doi.org/10.1038/ncb1201>
57. *Gorovoy M., Niu J., Bernard O. et al.* LIM Kinase 1 coordinates microtubule stability and actin polymerization in human endothelial cells // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 26533.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M502921200>
58. *Gromov P.S., Celis J.E.* Identification of two molecular chaperons (HSX70, HSC70) in mature human erythrocytes // *Exp. Cell Res.* 1991. V. 195. № 2. P. 556.
[https://doi.org/10.1016/0014-4827\(91\)90412-n](https://doi.org/10.1016/0014-4827(91)90412-n)
59. *Gu Z., Jiang Q., Fu A.K.Y., Ip N.Y., Yan Z.* Regulation of NMDA receptors by neuregulin signaling in prefrontal cortex // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 20. P. 4974.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1086-05.2005>
60. *Gu J., Lee C.W., Fan Y. et al.* ADF/Cofilin-mediated actin dynamics regulate AMPA receptor trafficking during synaptic plasticity // *Nat. Neurosci.* 2010. V. 13. № 10. P. 1208.
<https://doi.org/10.1038/nn.2634>
61. *Gundersen G.G., Cook T.A.* Microtubules and signal transduction // *Curr. Opin. Cell Biol.* 1999. V. 11. № 1. P. 81.
[https://doi.org/10.1016/s0955-0674\(99\)80010-6](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(99)80010-6)
62. *Hebb D.* The organization of behavior. Wiley: New York. 1949. 335 p.
63. *Hiraoka J., Okano I., Higuchi O., Yang N., Mizuno K.* Self-association of LIM-kinase 1 mediated by the interaction between an N-terminal LIM domain and a C-terminal kinase domain // *FEBS Lett.* 1996. V. 399. № 1–2. P. 117.
[https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(96\)01303-8](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(96)01303-8)
64. *Huang J., Sun W., Ren J. et al.* Genome-Wide Identification and characterization of actin-depolymerizing factor (ADF) family genes and expression analysis of responses to various stresses in *Zea Mays L.* // *International Journal of Molecular Sciences.* 2020. V. 21. № 5. Art 1751.
<https://doi.org/10.3390/ijms21051751>
65. *Huang, W., Zhou Z., Asrar S. et al.* p21-Activated Kinases 1 and 3 control brain size through coordinating neuronal complexity and synaptic properties // *Mol. Cell. Biol.* 2011. V. 31. № 3. P. 388.
<https://doi.org/10.1128/MCB.00969-10>
66. *Humble J., Hiratsuka K., Kasai H., Toyozumi T.* Intrinsic spine dynamics are critical for recurrent network learning in models with and without autism spectrum disorder // *Front. Comput. Neurosci.* 2019. V. 13. Art. 38.
<https://doi.org/10.3389/fncom.2019.00038>
67. *Kandel E.R.* The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses // *Science.* 2001. V. 294. № 5544. P. 1030.
<https://doi.org/10.1126/science.1067020>
68. *Kandel E.R., Dudai Y., Mayford M.R.* The molecular and systems biology of memory // *Cell.* 2014. V. 157. P. 163.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.001>
69. *Kida S.* A Functional Role for CREB as a Positive Regulator of Memory Formation and LTP // *Exp. Neurobiol.* 2012. V. 21. № 4. P. 136.
<https://doi.org/10.5607/en.2012.21.4.136>
70. *Konorski J.* Conditioned Reflexes and Neuron Organization. Cambridge University Press, Cambridge. 1948. 267 p.
71. *Kozlov E.N., Tokmatcheva E.V., Khrustaleva A.M. et al.* Long-term memory formation in *Drosophila* depends on the 3'UTR of CPEB Gene *orb2* // *Cells.* 2023. V. 12. P. 318.
<https://doi.org/10.3390/cells12020318>
72. *Lamprecht R., Farb C.R., LeDoux E.J.* Fear Memory Formation Involves p190 RhoGAP and ROCK pro-

- teins through a GRB2-mediated complex // *Neuron*. 2002. V. 36. № 4. P. 727.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01047-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01047-4)
73. *Lee-Hoeflich S.T., Causing C.G., Podkowa M. et al.* Activation of LIMK1 by binding to the BMP receptor, BMPRII, regulates BMP-dependent dendritogenesis // *EMBO J*. 2004. V. 23. № 24. P. 4792.
<https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600418>
 74. *Leung C., Cao F., Nguyen R. et al.* Activation of entorhinal cortical projections to the dentate gyrus underlies social memory retrieval // *Cell Rep*. 2018. V. 23. № 8. P. 2379.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.04.073>
 75. *Li R., Soosairajah J., Harari D. et al.* Hsp90 increases LIM kinase activity by promoting its homo-dimerization // *FASEB J*. 2006. V. 20. № 8. P. 1218.
<https://doi.org/10.1096/fj.05-5258fje>
 76. *Lindström N.O., Neves C., McIntosh R. et al.* Tissue specific characterisation of Lim-kinase 1 expression during mouse embryogenesis // *Gene Expr. Patterns*. 2010. V. 11. № 3–4. P. 221.
<https://doi.org/10.1016/j.gep.2010.12.003>
 77. *Liu Y., Du S., Lv L. et al.* Hippocampal activation of Rac1 regulates the forgetting of object recognition memory // *Curr Biol*. 2016. V. 26. № 17. P. 2351.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.06.056>
 78. *Lunardi P., Sachser R.M., Sierra R.O. et al.* Effects of hippocampal LIMK inhibition on memory acquisition, consolidation, retrieval, reconsolidation, and extinction // *Mol. Neurobiol*. 2017. V. 55. № 2. P. 958.
<https://doi.org/10.1007/s12035-016-0361-x>
 79. *Maekawa M., Ishizaki T., Boku S. et al.* Signaling from Rho to the actin cytoskeleton through protein kinases ROCK and LIM-kinase // *Science*. 1999. V. 285. №5429. P. 895.
<https://doi.org/10.1126/science.285.5429.895>
 80. *Malinow R., Malenka R.C.* AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity // *Annu. Rev. Neurosci*. 2002. V. 25. P. 103.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142758>
 81. *Manetti F.* LIM kinases are attractive targets with many macromolecular partners and only a few small molecule regulators // *Med. Res. Rev*. 2011. V. 32. № 5. P. 968.
<https://doi.org/10.1002/med.20230>
 82. *Mao R., Deng R., Wei Y. et al.* LIMK1 and LIMK2 regulate cortical development through affecting neural progenitor cell proliferation and migration // *Mol. Brain*. 2019. V. 12. № 1. Art. 67.
<https://doi.org/10.1186/s13041-019-0487-7>
 83. *McBride S.M.J., Giuliani G., Choi C. et al.* Mushroom body ablation impairs short-term memory and long-term memory of courtship conditioning in *Drosophila melanogaster* // *Neuron*. 1999. V. 24. № 4. P. 967.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(00\)81043-0](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)81043-0)
 84. *Medina C., de la Fuente V., Dieck T.S. et al.* LIMK, Cofilin 1 and actin dynamics involvement in fear memory processing // *Neurobiol Learn Mem*. 2020. V. 173. P. 107275.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107275>
 85. *Medina J.H.* Neural, cellular and molecular mechanisms of active forgetting // *Front. Syst. Neurosci*. 2018. V. 12. Art. 3.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00003>
 86. *Medvedeva A.V., Tokmatcheva E.V., Kaminskaya A.N. et al.* Parent-of-origin effects on nuclear chromatin organization and behavior in a *Drosophila* model for Williams–Beuren Syndrome // *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii*. 2021. V. 25. № 5. P. 472.
<https://doi.org/10.18699/VJ21.054>
 87. *Meng J., Meng Y., Hanna A., Janus C., Jia Z.* Abnormal long-lasting synaptic plasticity and cognition in mice lacking the mental retardation gene Pak3 // *J. Neurosci*. 2005. V. 25. № 28. P. 6641.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0028-05.2005>
 88. *Meng Y., Zhang Y., Tregoubov V. et al.* Abnormal spine morphology and enhanced LTP in LIMK1 knockout mice // *Neuron*. 2002. V. 35. № 1. P. 121.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00758-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00758-4)
 89. *Misra U.K., Deedwania R., Pizzo S.V.* Binding of activated alpha 2-macroglobulin to its cell surface receptor GRP78 in 1-LN prostate cancer cells regulates PAK-2 dependent activation of LIMK // *J. Biol. Chem*. 2005. V. 280. № 28. P. 26278.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M414467200>
 90. *Mizuno K.* Signaling mechanisms and functional roles of cofilin phosphorylation and dephosphorylation // *Cell. Signal*. 2013. V. 25. № 2. P. 457.
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.11.001>
 91. *Mizuno K., Okano I., Ohashi K. et al.* Identification of a human cDNA encoding a novel protein kinase with two repeats of the LIM/Double zinc finger motif // *Oncogene*. 1994. V. 9. № 6. P. 1605.
 92. *Morimoto R.I.* Regulation of the heat shock transcriptional response: cross talk between a family of heat shock factors, molecular chaperones, and negative regulators // *Genes Dev*. 1998. V. 12. № 24. P. 3788.
<https://doi.org/10.1101/gad.12.24.3788>
 93. *Munsie L., Caron N., Atwal R.S. et al.* Mutant huntingtin causes defective actin remodeling during stress: defining a new role for transglutaminase 2 in neurodegenerative disease // *Hum. Mol. Genet*. 2011. V. 20. № 10. P. 1937.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddr075>
 94. *Nagata K., Ohashi K., Yang N., Mizuno K.* The N-terminal LIM domain negatively regulates the kinase activity of LIM-kinase 1 // *Biochem. J*. 1999. V. 343. Pt 1. P. 99.
 95. *Namme J.N., Bepari A.K., Takebayashi H.* Cofilin signaling in the CNS physiology and neurodegeneration // *Int. J. Mol. Sci*. 2021. V. 22. № 19. P. 10727.
<https://doi.org/10.3390/ijms221910727>
 96. *Ohta Y., Kousaka K., Nagata-Ohashi K. et al.* Differential activities, subcellular distribution and tissue expression patterns of three members of slingshot family phosphatases that dephosphorylate cofilin // *Genes Cells*. 2003. V. 8. № 10. P. 811.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2443.2003.00678.x>
 97. *Okano I., Hiraoka J., Otera H. et al.* Identification and characterization of a novel family of serine/threonine kinases containing two N-Terminal LIM motifs // *J. Biol. Chem*. 1995. V. 270. P. 31321.
 98. *Patel U., Perez L., Farrell S. et al.* Transcriptional changes before and after forgetting of a long term sensitization memory in *Aplysia californica* // *Neurobiol. Learn. Mem*. 2018. V. 155. P. 474.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.09.007>
 99. *Prunier C., Prudent R., Kapur R., Sadoul K., Lafanchère L.* LIM kinases: cofilin and beyond // *Oncotarget*. 2017. V. 8. № 25. P. 41749.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.16978>
 100. *Qu X., Kumar A., Blockus H., Waites C., Bartolini F.* Activity-Dependent nucleation of dynamic microtubules at presynaptic boutons controls neurotransmission

- sion // *Curr. Biol.* 2019. V. 29. № 24. P. 4231.e5.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.10.049>
101. Rademacher N., Kuroпка B., Kunde S.-A. et al. Intramolecular domain dynamics regulate synaptic MAGUK protein interactions // *eLife*. 2019. V. 13. № 8. eLife.41299.
<https://doi.org/10.7554/eLife.41299>
 102. Reaume C.J., Sokolowski M.B., Mery F. A natural genetic polymorphism affects retroactive interference in *Drosophila melanogaster* // *Proc. Biol. Sci.* 2011. V. 278. P. 91.
<https://doi.org/10.1098/rspb.2010.1337>
 103. Redt-Clouet C., Trannoy S., Boulanger A. et al. Mushroom body neuronal remodelling is necessary for short-term but not for long-term courtship memory in *Drosophila* // *Eur. J. Neurosci.* 2012. V. 35. № 11. P. 1684.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08103.x>
 104. Rivlin P.K., St Clair R.M., Vilinsky I., Deitcher D.L. Morphology and molecular organization of the adult neuromuscular junction of *Drosophila* // *J. Comp. Neurol.* 2004. V. 468. № 4. P. 596.
<https://doi.org/10.1002/cne.10977>
 105. Rosso S., Bollati F., Bisbal M. et al. LIMK1 regulates Golgi dynamics, traffic of Golgi-derived vesicles, and process extension in primary cultured neurons // *Mol. Biol. Cell.* 2004. V. 15. P. 3433.
<https://doi.org/10.1091/mbc.e03-05-0328>
 106. Rust M.B. Novel functions for ADF/cofilin in excitatory synapses – lessons from gene-targeted mice // *Commun. Integr. Biol.* 2015. V. 8. № 6. e1114194.
<https://doi.org/10.1080/19420889.2015.1114194>
 107. Rust M.B., Gurniak C.B., Renner M. et al. Learning, AMPA receptor mobility and synaptic plasticity depend on n-cofilin-mediated actin dynamics // *EMBO J.* 2010. V. 29. № 11. P. 1889.
<https://doi.org/10.1038/emboj.2010.72>
 108. Sacchetti P., Carpentier R., Segard P., Olive-Cren C., Lefebvre P. Multiple signaling pathways regulate the transcriptional activity of the orphan nuclear receptor NURR1 // *Nucleic Acids Res.* 2006. V. 34. № 19. P. 5515.
<https://doi.org/10.1093/nar/gkl712>
 109. Salvarezza S.B., Deborde S., Schreiner R. et al. LIM Kinase 1 and cofilin regulate actin filament population required for dynamin-dependent apical carrier fission from the trans – Golgi network // *Mol. Biol. Cell.* 2009. V. 20. № 1. P. 438.
<https://doi.org/10.1091/mbc.e08-08-0891>
 110. Savvateeva E. V., Kamyshev N.G. Behavioral effects of temperature sensitive mutations affecting metabolism of cAMP in *Drosophila melanogaster* // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1981. V. 14. № 5. P. 603.
[https://doi.org/10.1016/0091-3057\(81\)90119-2](https://doi.org/10.1016/0091-3057(81)90119-2)
 111. Savvateeva-Popova E.V., Zhuravlev A.V., Brázda V. et al. *Drosophila* model for the analysis of genesis of LIM-kinase 1-dependent Williams–Beuren syndrome cognitive phenotypes: INDELs, transposable elements of the Tc1/Mariner superfamily and microRNAs // *Frontiers in Genetics.* 2017. V. 8. Art. 123.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00123>
 112. Scott R.W., Olson M.F. LIM Kinases: function, regulation and association with human disease // *J. Mol. Med.* 2007. V. 85. № 6. P. 555.
<https://doi.org/10.1007/s00109-007-0165-6>
 113. Schubert V., Da Silva J.S., Dotti C.G. Localized recruitment and activation of RhoA underlies dendritic spine morphology in a glutamate receptor-dependent manner // *J. Cell Biol.* 2006. V. 172. № 3. P. 453.
<https://doi.org/10.1083/jcb.200506136>
 114. Shi Y., Pontrello C.G., DeFea K.A., Reichardt L.F., Ethell I.M. Focal adhesion kinase acts downstream of EphB receptors to maintain mature dendritic spines by regulating cofilin activity // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 25. P. 8129.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4681-08.2009>
 115. Shuai Y., Lu B., Hu Y. et al. Forgetting is regulated through Rac activity in *Drosophila* // *Cell.* 2010. V. 140. № 4. P. 579.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.12.044>
 116. Simhadri P.K., Malwade R., Vanka R. et al. Dysregulation of LIMK-1/cofilin-1 pathway: A possible basis for alteration of neuronal morphology in experimental cerebral malaria // *Ann Neurol.* V. 82. № 3. P. 429.
<https://doi.org/10.1002/ana.25028>
 117. Stanyon C.A., Bernard O. LIM-kinase1 // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 1999. V. 31. № 3–4. P. 389.
[https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(98\)00116-2](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(98)00116-2)
 118. Sumi T., Matsumoto K., Shibuya A., Nakamura T. Activation of LIM kinases by myotonic dystrophy kinase-related Cdc42-binding kinase alpha // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. № 25. P. 23092.
<https://doi.org/10.1074/jbc.C100196200>
 119. Tantama M., Hung Y.P., Yellen G. Optogenetic reporters: Fluorescent protein-based genetically encoded indicators of signaling and metabolism in the brain // *Progress in Brain Research.* 2012. V. 196. P. 235.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59426-6.00012-4>
 120. Todorovski Z., Asrar S., Liu J. et al. LIMK1 regulates long-term memory and synaptic plasticity via the transcriptional factor CREB // *Mol. Cell Biol.* 2015. V. 35. № 8. P. 1316.
<https://doi.org/10.1128/MCB.01263-14>
 121. Toshima J., Toshima J.Y., Amano T. et al. Cofilin phosphorylation by protein kinase testicular protein kinase 1 and its role in integrin-mediated actin reorganization and focal adhesion formation // *Mol. Biol. Cell.* 2001. V. 12. № 4. P. 1131.
<https://doi.org/10.1091/mbc.12.4.1131>
 122. Tully T. Discovery of genes involved with learning and memory: An experimental synthesis of Hirschman and Benzerian perspectives // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. V. 93. № 24. P. 13460.
<https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13460>
 123. Tully T., Preat T., Boynton S.C., Del Vecchio M. Genetic dissection of consolidated memory in *Drosophila* // *Cell.* 1994. V. 79. № 1. P. 35–47.
[https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90398-0](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90398-0)
 124. Van de Ven T.J., Van Dongen H.M.A., Van Dongen A.M.J. The nonkinase phorbol ester receptor alpha 1-chimerin binds the NMDA receptor NR2A subunit and regulates dendritic spine density // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. № 41. P. 9488.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2450-05.2005>
 125. Villalonga E., Mosrin C., Normand T. et al. LIM Kinases, LIMK1 and LIMK2, are crucial node actors of the cell fate: molecular to pathological features // *Cells.* 2023. V. 12. № 5. P. 805.
<https://doi.org/10.3390/cells12050805>
 126. Wada A., Fukuda M., Mishima M., Nishida E. Nuclear export of actin: a novel mechanism regulating the subcellular localization of a major cytoskeletal protein // *EMBO J.* 1998. V. 17. № 6. P. 1635.
<https://doi.org/10.1093/emboj/17.6.1635>

127. Wang Y., Dong Q., Xu X.-F. et al. Phosphorylation of cofilin regulates extinction of conditioned aversive memory via AMPAR trafficking // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 15. P. 6423.
https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5107-12.2013
128. Wang W., Townes-Anderson E. Lim kinase, a bi-functional effector in injury-induced structural plasticity of synapses // *Neural Regen. Res.* 2016. V. 11. № 7. P. 1029.
https://doi.org/10.4103/1673-5374.187018
129. Wang Y., Zeng C., Li J. et al. PAK2 haploinsufficiency results in synaptic cytoskeleton impairment and autism-related behavior // *Cell Rep.* 2018. V. 24. № 8. P. 2029.
https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.061
130. Weeber E.J., Levenson J.M., Sweatt J.D. Molecular genetics of human cognition // *Mol. Interv.* 2002. V. 2. № 6. P. 376.
https://doi.org/10.1124/mi.2.6.376
131. White-Grindley E., Li L., Mohammad K.R. et al. Contribution of Orb2A stability in regulated amyloid-like oligomerization of *Drosophila* Orb2 // *PLoS Biol.* 2014. V. 12. №2. e1001786.
https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001786
132. Xu C., Li Q., Efimova O. et al. Identification of Immediate Early Genes in the Nervous System of Snail Helix lucorum // *eNeuro.* 2019. V. 6. № 3. e0416-18.2019.
https://doi.org/10.1523/ENEURO.0416-18.2019
133. Yang N., Higuchi O., Ohashi K. et al. Cofilin phosphorylation by LIM-kinase 1 and its role in Rac-mediated actin reorganization // *Nature.* 1998. V. 393. № 6687. P. 809.
https://doi.org/10.1038/31735
134. Yang N., Mizuno K. Nuclear export of LIM-kinase 1, mediated by two leucine-rich nuclear-export signals within the PDZ domain // *Biochem J.* 1999. V. 338. Pt 3. P. 793.
135. Yang E.J., Yoon J.H., Min D.S., Chung K.C. LIM kinase 1 activates cAMP-responsive element-binding protein during the neuronal differentiation of immortalized hippocampal progenitor cells // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 10. P. 8903.
https://doi.org/10.1074/jbc.M311913200
136. Yokoo T., Toyoshima H., Miura M. et al. p57Kip2 regulates actin dynamics by binding and translocating LIM-kinase 1 to the nucleus // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. № 52. P. 52919.
https://doi.org/10.1074/jbc.M309334200
137. You T., Gao W., Wei J. et al. Overexpression of LIMK1 promotes tumor growth and metastasis in gastric cancer // *Biomed. Pharmacother.* 2015. V. 69. P. 96.
https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.11.011
138. Zamboni F., Vieira S., Reis R.L., Oliveira J.M., Collins M.N. The potential of hyaluronic acid in immunoprotection and immunomodulation: Chemistry, processing and function // *Progress in Materials Science.* 2018. V. 97. P. 97.
https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2018.04.003
139. Zatssepina O.G., Nikitina E.A., Shilova V.Y. et al. Hsp70 affects memory formation and behaviorally relevant gene expression in *Drosophila melanogaster* // *Cell Stress and Chaperones.* 2021. V. 26. № 3. P. 575.
https://doi.org/10.1007/s12192-021-01203-7
140. Zhang X., Li Q., Wang L., Liu Z.-J., Zhong Y. Cdc42-Dependent forgetting regulates repetition effect in prolonging memory retention // *Cell Rep.* 2016. V. 16. № 3. P. 817.
https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.06.041
141. Zhang H., Ben Zablah Y., Liu A. et al. Overexpression of LIMK1 in hippocampal excitatory neurons improves synaptic plasticity and social recognition memory in APP/PS1 mice // *Mol. Brain.* 2021. V. 14. № 1. P. 121.
https://doi.org/10.1186/s13041-021-00833-3
142. Zhou Z., Meng Y., Asrar S., Todorovski Z., Jia Z. A critical role of Rho-kinase ROCK2 in the regulation of spine and synaptic function // *Neuropharmacology.* 2009. V. 56. № 1. P. 81.
https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.07.031

Role of LIM-Kinase 1 in Memory Processes

E. A. Nikitina^{1, 2, *}, E. S. Zalomaeva^{1, 2, **}, A. V. Medvedeva^{1, ***},
A. V. Zhuravlev^{1, ****}, and E. V. Savvateeva-Popova^{1, *****}

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

²*Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint-Petersburg, 191186 Russia*

*e-mail: 21074@mail.ru

**e-mail: Zalomaeva.E@yandex.ru

***e-mail: avmed56@mail.ru

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

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

Abstract—According to modern ideas, the basis of intellectual problems in neurological brain damage is active forgetting, regulated by Rac and Rho small GTPases-dependent signal stages of actin remodeling. The key enzyme of these cascades is LIM kinase 1 (LIMK1). Changes in *limk1* gene expression lead to neurocognitive pathologies. Rapid screening and testing of targeted therapeutic agents modifying protein-protein interactions of GTPases and components of signaling cascades requires the development and validation of simple animal models. Such an opportunity is provided by *Drosophila*, the mutant strains of which allow you to identify the nodal moments of intersection of biochemical and neural networks, accompanying active forgetting.

Keywords: learning, memory, forgetting, LIMK1, neurodegenerative diseases

УДК 612.884

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КОРТИКОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ФАКТОРА И КАПСАИЦИН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫХ АФФЕРЕНТНЫХ НЕЙРОНОВ В ГАСТРОПРОТЕКЦИИ

© 2023 г. Н. И. Ярушкина^а, *, Т. Т. Подвигина^а, **, О. Ю. Морозова^а, ***, Л. П. Филаретова^а, ****

^аФедеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, лаборатория экспериментальной эндокринологии, Санкт Петербург, 199034 Россия

*e-mail: yarushkinani@infran.ru

**e-mail: podviginatt@infran.ru

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

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

Поступила в редакцию 01.06.2023 г.

После доработки 12.06.2023 г.

Принята к публикации 20.06.2023 г.

Кортикотропин-рилизинг фактор (КРФ) и капсаицин-чувствительные афферентные нейроны с эфферентно-подобной функцией (КЧН) вносят важный вклад в регуляцию функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гастропротекцию. Цель обзора заключалась в анализе данных литературы, в том числе и результатов собственных исследований, о взаимодействии КРФ и КЧН в обеспечении гастропротекции и регуляции функций ЖКТ, с фокусом на наиболее изученное их взаимодействие в регуляции моторной функции ЖКТ. На основании результатов исследований авторов обзора обсуждается возможность вклада КЧН в реализацию гастропротективного влияния КРФ и, наоборот, возможность участия КРФ в обеспечении гастропротективного действия капсаицина, активирующего КЧН. Рассматривается вклад глюкокортикоидных гормонов в реализацию гастропротективного действия КРФ и компенсаторная гастропротективная роль данных гормонов в условиях выключения из функционирования КЧН.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, кортикотропин-рилизинг фактор, капсаицин-чувствительные афферентные нейроны, глюкокортикоидные гормоны, гастропротекция, моторика желудочно-кишечного тракта

DOI: 10.31857/S0301179823040082, **EDN:** ECGVJH

ВВЕДЕНИЕ

Кортикотропин-рилизинг фактор (КРФ), нейропептид, состоящий из 41 аминокислотной последовательности [141], является ключевым медиатором стрессорной реакции. КРФ, продуцирующийся клетками паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса в ответ на действие стрессора, стимулирует синтез и секрецию адреноректорного гормона (АКТГ) и бэта-эндорфина кортикотрофами передней доли гипофиза [141]. КРФ – не только нейрогормон, активирующий гипоталамо-гипофизарно-адреноректорную

систему (ГГАКС), но и нейромодулятор, обеспечивающий посредством влияния на оба пути поддержание гомеостаза и интеграцию физиологических функций. Действие КРФ опосредуется КРФ рецепторами 1 и 2 типа (КРФ-Р1 и КРФ-Р2 соответственно), которые относятся к семейству G протеин-связывающих рецепторов [119], при этом активация ГГАКС осуществляется через КРФ-Р1 [51].

КРФ и КРФ сигнальные пути вносят важный вклад в регуляцию функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Эндогенный и экзогенный КРФ могут оказывать влияние на секрецию кислоты в желудке [77, 140], на кровоток в кишечнике [11], на моторику ЖКТ [29, 86, 122, 130, 132], висцеральную чувствительность [69, 74, 100] и потребление пищи [121].

В последние годы вновь проявился интерес к изучению роли капсаицин-чувствительных афферентов в функционировании ЖКТ [23, 45, 79, 108, 125, 127]. Капсаицин-чувствительные нейро-

Сокращения: АКТГ – адреноректорный гормон; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ИМ – индометацин; КРФ – кортикотропин-рилизинг фактор; КРФ-Р1 – КРФ рецепторы 1 типа; КРФ-Р2 – КРФ рецепторы 2 типа; КЧН – капсаицин-чувствительные афферентные нейроны; НСПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ПВЯ – паравентрикулярное ядро; СОЖ – слизистая оболочка желудка; NO – оксид азота

ны (КЧН) играют не только сенсорную роль, но и выполняют локальную эфферентную функцию за счет высвобождения ими нейротрансмиттеров, которые прямо или косвенно участвуют в регуляции функций ЖКТ, в связи с этим их называют афферентными нейронами с эфферентно-подобной функцией. Анализ действия высвобождаемых транснамиттеров, к числу которых, по последним данным, относится и КРФ, важен для понимания физиологии и патофизиологии ЖКТ [146]. При реализации своих эффектов КЧН действуют на те же “мишени”, что и КРФ. КЧН модулируют локальный кровоток [56], моторику ЖКТ [65, 87], висцеральную чувствительность [9], желудочную секрецию [101, 124, 136].

КЧН [19, 35, 58, 59] и КРФ [37, 38, 49] играют важную роль в поддержании целостности слизистой оболочки желудка (СОЖ). Результаты исследований нашей лаборатории подтверждают важный вклад в гастропротекцию как КЧН [1, 2, 5, 9, 35], так и КРФ [37, 38, 40, 43, 44], демонстрируя при этом неизвестные ранее механизмы, обеспечивающие их защитное действие. В совокупности эти данные позволяют предположить возможность взаимодействия между КРФ и КЧН в обеспечении гастропротекции и регуляции функций ЖКТ. Поиск и анализ литературы о взаимодействии КРФ и КЧН в этом отношении привел нас к заключению, что таких публикаций немного. Вопрос о взаимодействии механизмов, включающихся при реализации действия КРФ и КЧН, был поставлен при изучении вклада КРФ и КЧН в регуляцию моторики ЖКТ, усиление которой рассматривается как один из патогенетических факторов [34, 137, 139]. Однако при этом большинство исследований было сфокусировано только на изучении вклада КЧН в реализацию действия КРФ на моторику ЖКТ. Взаимодействие КРФ и КЧН в поддержании целостности СОЖ (гастропротекции) впервые было исследовано в нашей лаборатории, при этом мы изучали как вклад КЧН в реализацию гастропротективного действия КРФ, так и участие КРФ в реализации защитного действия на СОЖ КЧН.

Цель обзора заключалась в анализе данных литературы, в том числе и результатов собственных исследований, о взаимодействии КРФ и КЧН в обеспечении гастропротекции и регуляции функций ЖКТ, с фокусом на наиболее изученное их взаимодействие в регуляции моторной функции ЖКТ.

КОРТИКОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ФАКТОР

КРФ, как и другие представители этого семейства пептидов — урокортина 1, 2 и 3, взаимодействует с КРФ-Р1 и/или КРФ-Р2 [31, 119, 142]. КРФ и КРФ рецепторы обнаружены в головном и спинном мозге [51, 52, 68, 102]. КРФ-Р1 широко

распространены в ЦНС, особенно в лимбических областях, амигдале и медиальной перегородке, а также в стволе мозга и мозжечке, тогда как КРФ-Р2, преимущественно, сконцентрированы в дорсальном ядре шва и голубом пятне, но также присутствуют в амигдале, в латеральной перегородке, гипоталамусе, включая вентромедиальный гипоталамус и супраоптическое ядро, центральном сером веществе, а также в ядре солитарного тракта, дорсальном моторном ядре блуждающего нерва и ядре Баррингтона [120, 156]. КРФ рецепторы и их лиганды найдены не только в ЦНС, но и в периферических органах и тканях у животных и человека: в сердце, легких, селезенке, жировой ткани [22, 67, 120], а также в ЖКТ [70, 150].

В настоящее время установлена ключевая роль КРФ-Р1, локализованных на кортикотрофах передней доли гипофиза, в активации ГГАКС при стрессе [13]. Благодаря тому, что КРФ выполняет функции не только нейрогормона, активирующего ГГАКС, но и нейромодулятора, он координирует работу жизненно важных систем и органов: сердечно-сосудистой [152], иммунной [24], репродуктивной [32] систем, ЖКТ [85, 86] и кожи [117]. КРФ вовлекается в регуляцию соматической [93, 94, 155] и висцеральной [69, 74] болевой чувствительности и поведения [107]. При этом через КРФ сигнальные пути вносятся вклад в реализацию как патологических последствий стресса [33, 61, 73, 82, 83, 134], так и адаптивных физиологических эффектов [36, 40, 71, 94, 138, 155], которые, в отличие от патологических эффектов, остаются менее изученными.

Одним из негативных последствий стресса, вовлекающих участие КРФ, является изменение моторики ЖКТ [120]. Вклад КРФ и КРФ сигнальных путей в опосредование стресс-вызванных изменений моторики ЖКТ хорошо исследован [48, 80, 86, 99, 120]. Показано, что как центральный, так и периферический КРФ ингибирует опорожнение желудка, задерживает транзит в тонком кишечнике и стимулирует транзит в толстой кишке, что приводит к усилению дефекации [27, 76, 85, 92, 133]. С использованием соответствующих специфических антагонистов КРФ-Р1 и КРФ-Р2 показано, что ингибирование опорожнения желудка, вызванное периферическим введением КРФ, опосредуется КРФ-Р2, тогда как стимуляция моторики толстой кишки осуществляется через КРФ-Р1 [91, 85]. Таким образом, периферическая инъекция КРФ, действующего как на КРФ-Р1, так и КРФ-Р2, одновременно ингибирует моторную функцию желудка и повышает моторику толстой кишки у крыс.

Нарушение моторной функции желудка и кишечника является важным патогенетическим элементом. Усиление активности вегетативных центров мозга, индуцированное стрессом, стиму-

лирует высвобождение в ЖКТ КРФ, который через периферические КРФ-Р1 и КРФ-Р2 вовлекается в регуляцию моторики [132]. При этом КРФ, высвобождающийся нервными окончаниями, иннервирующими ЖКТ, может взаимодействовать с КРФ рецепторами тучных клеток, что, в свою очередь, приводит к высвобождению медиаторов воспаления, вызывающих модификацию белков плотных контактов, и, как следствие, нарушение целостности эпителиального барьера, бактериальную инвазию и воспаление [50, 61]. Усиление моторики толстого кишечника, индуцированное стрессом, усугубляет симптомы синдрома раздраженного кишечника, в том числе воспаление, абдоминальную боль и диарею [46, 66, 132, 157].

Усиление моторики ЖКТ, способствующее разрушению слизистого слоя, особенно опасно в условиях дефицита простагландинов, индуцированного введением нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП), в том числе и индометацином (ИМ). Истончение слоя слизи, вызванное дефицитом простагландинов, в сочетании с усилением моторной активности желудка или кишечника способствует возникновению микроваскулярных нарушений, что, в свою очередь, приводит к увеличению проницаемости слизистой оболочки, инфильтрации нейтрофилов, увеличению продукции кислородных радикалов и, в конечном итоге, к повреждениям слизистой оболочки желудка и кишечника [137, 139].

К менее изученным физиологическим (адаптивным) эффектам КРФ относится его гастропротективное действие, которое впервые было показано в 1990 году [49] и подтверждено позднее в других исследованиях [105, 144], в том числе и в нашей лаборатории [7, 38, 41]. В ранних работах гастропротективное действие КРФ было выявлено у крыс при его центральном введении перед действием ulcerогенного стрессора (3–4 ч иммобилизация в сочетании с холодом или 2–4 ч водно-иммерсионный стресс) [12, 49, 105, 113, 144]. Данные, полученные в нашей лаборатории, демонстрируют возможность проявления гастропротективного действия КРФ не только при его центральном, но и периферическом введении, причем не только в “стрессорной” модели (3 ч иммобилизации при холоде) [4, 38, 44], но и в “индометациновой” ulcerогенной модели [40], а также и при ulcerогенезе, индуцированном ишемией–реперфузией желудка [38, 41]. При этом впервые было показано участие КРФ-Р1 сигнального пути и глюкокортикоидных гормонов в опосредовании гастропротективного действия КРФ в условиях ulcerогенного влияния стрессора или индометацина [37, 38, 40, 42]. Об этом свидетельствует тот факт, что предварительное введение ингибитора синтеза глюкокортикоидных гормонов метирапона или антагониста

КРФ-Р1 NBI 27914 устраняло КРФ-индуцированное повышение уровня кортикостерона в крови у крыс и предотвращало защитное действие КРФ на СОЖ в условиях ulcerогенного действия стрессора (3 ч иммобилизация в сочетании с холодом, 10°C) [37, 38] или индометацина [40]. Гастропротективный эффект КРФ также устранялся в обеих ulcerогенных моделях после предварительного введения антагониста глюкокортикоидных рецепторов RU-38486 [38, 40]. В то же время в ulcerогенной модели ишемии–реперфузии мы показали, что гастропротективное действие КРФ может обеспечиваться за счет вовлечения периферических КРФ-Р2, о чем свидетельствовало устранение гастропротективного действия КРФ после предварительного введения специфического антагониста КРФ-Р2 астрессина 2-В [7].

Таким образом, КРФ вовлекается в регуляцию моторики ЖКТ, а также оказывает гастропротективное действие при его центральном и периферическом введении, которое может опосредоваться глюкокортикоидными гормонами.

КАПСАИЦИН-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ НЕЙРОНЫ

Капсаицин-чувствительными нейронами являются сенсорные ноцицептивные нейроны с немиелинизированными С волокнами и тонкими миелинизированными А дельта волокнами, которые обладают особой чувствительностью к действию капсаицина. Первоначальное возбуждение КЧН, сопровождающееся ощущением острой жгучей боли, сменяется затем длительным рефрактерным периодом, во время которого ранее возбужденные нейроны не реагируют не только на действие капсаицина, но и на другие ноцицептивные стимулы [126, 128]. КЧН обнаружены в ганглиях дорсальных корешков спинного мозга и в узловатом ганглии, однако только нейроны, активирующиеся через ванилоидные рецепторы 1 типа TRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1) и содержащие гранулы пептидов, рассматриваются как КЧН с эфферентно-подобной функцией [54, 55, 57].

Активация TRPV1 рецепторов стимулирует нейросекреторные процессы в клетке, что приводит к выделению нервными окончаниями КЧН ряда пептидов, среди которых вещество Р, кальцитонин-ген-связанный пептид (calcitonin gene-related peptide (CGRP)), соматостатин, галанин, вазоактивный кишечный пептид, цитокины и простагландины, и, в том числе, КРФ [18, 129]. Через нейропептиды, высвобождающиеся при активации капсаицин-чувствительных афферентов, КЧН, помимо участия в ноцицепции, вовлекаются в регуляцию и других физиологических функций, включая ЖКТ [23, 72, 103, 125, 127].

TRPV1 обнаружены во всех отделах ЖКТ [145], где они играют не только ключевую роль в висцеральной гипералгезии и воспалении, но и участвуют в механизмах, обеспечивающих поддержание нормального функционирования ЖКТ [14, 28, 114]. Активация КЧН приводит к увеличению кровотока в СОЖ и кишечника [26] через механизмы, связанные с CGRP [56, 88, 124] и оксидом азота (NO) [25, 90]. Увеличение кровотока является важнейшим защитным механизмом СОЖ. Активация КЧН через TRPV1 в клетках эндотелия, гладкомышечных клетках и периваскулярных нервах, вызывает высвобождение CGRP, который стимулирует высвобождение NO клетками эндотелия, что приводит к релаксации гладкомышечных клеток сосудов, расширению сосудов и падению артериального давления [17, 123, 153].

КЧН вовлекаются в регуляцию секреторных процессов в желудке. Введение капсаицина, с одной стороны, вызывает снижение секреции кислоты в желудке [10, 131], а с другой стороны, усиливает ее устранение из просвета желудка [81]. Действие капсаицина увеличивает секрецию бикарбонатов [136] и продукции слизи [65], что, наряду с увеличением кровотока, является важными гастропротективными механизмами. Капсаицин оказывает также и влияние на моторику ЖКТ [59, 89, 159]. Нарушение координации моторной активности различных отделов ЖКТ может быть причиной патологии ЖКТ, включающей, в том числе, и негативное влияние на слизистую оболочку ЖКТ.

Влияние капсаицина на моторику ЖКТ неоднозначно. Активация КЧН может оказывать как усиливающее, так и подавляющее действие на моторную активность желудка и кишечника, что может определяться различными факторами, включающими способ введения (место приложения), дозу капсаицина, длительность его действия и патологические условия. Интралюминальное введение капсаицина увеличивает скорость опорожнения желудка и транзит в толстом кишечнике у животных [159] и человека [30, 47]. Следует отметить, что стимулирующее действие капсаицина на различные отделы толстого кишечника может быть различным. На препаратах кишечника морской свинки было показано, что капсаицин вызывает кратковременные сокращения гладкой мускулатуры в проксимальном отделе ободочной кишки и длительные сокращения гладкой мускулатуры в ее дистальном отделе [89]. В то же время данные, полученные на препаратах кишечника человека, отличались от результатов экспериментов на препаратах кишечника животных и свидетельствовали о тормозном влиянии капсаицина на моторную активность кишки [16].

В условиях патологии наблюдается нарушение координации моторной активности ЖКТ, прояв-

ляющееся в торможении или усилении моторики различных отделов ЖКТ [122, 156]. Вклад капсаицин-чувствительных механизмов в торможение двигательной активности ЖКТ подтверждается результатами экспериментов с исключением из функционирования КЧН. Выключение из функционирования КЧН с помощью десенситизации нейротоксической дозой капсаицина [104, 149] или с помощью введения антагонистов TRPV1 предотвращало торможение моторики желудка, вызванное воспалением у крыс [104, 111, 149]. Перивагальное введение капсаицина, которое, как предполагается, “выключает” только капсаицин-чувствительные афферентные волокна вагуса, устраняло ингибирующее действие этанола на моторику желудка [63], что подтверждает вовлечение капсаицин-чувствительных афферентных волокон блуждающего нерва в торможение моторики желудка.

КЧН могут вовлекаться в регуляцию моторики ЖКТ при диабете за счет их участия в поддержании гомеостаза глюкозы. Известно, что гипергликемия в условиях стрептозотоцин-вызванного диабета ингибирует моторику желудка [158], тогда как инсулин-вызванная гипогликемия, наоборот, оказывает на нее стимулирующее воздействие [112]. Показано, что инсулин потенцирует чувствительность TRPV1 к действию капсаицина в мышцах [60]. Стимуляция КЧН капсаицином (6 мг/кг, в течение 4 нед.) снижала уровень глюкозы в крови у крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом, при этом блокада TRPV1 капсазепином устраняла гипогликемический эффект капсаицина [157]. Эти данные свидетельствуют об участии КЧН в регуляции уровня глюкозы. Функциональная денервация вагальных и спинальных капсаицин-чувствительных афферентов устраняла торможение моторики желудка, индуцированное перфузией двенадцатиперстной кишки дисахаридами [106], что подтверждает вклад КЧН в регуляцию моторики желудка в условиях гипергликемии.

Эффект капсаицина на СОЖ зависит, прежде всего, от дозы. Показано, что капсаицин, при введении в небольших дозах (1–8 мкг/мл), оказывает гастропротективное влияние в условиях ulcerогенного действия соляной кислоты, аммиака, этанола, аспирина или ИМ, которое ослабляется после его повторного введения [95–97, 110, 151]. В то же время выключение из функционирования КЧН с помощью их десенситизации нейротоксической дозой капсаицина (50–125 мг/кг), как и с помощью введения антагонистов TRPV1, усугубляет ulcerогенное воздействие или предотвращает гастропротективный эффект капсаицина, введенного в малой дозе [62, 97, 109, 129].

КЧН вовлекаются в гастропротекцию вместе с другими защитными факторами, среди которых -

простагландины и NO [3, 97, 129, 135, 143]. По общему выражению Виттла [147], КЧН действуют “в концерте” с простагландинами и оксидом азота при реализации гастропротективных влияний. В нашей лаборатории впервые было исследовано взаимодействие КЧН и глюкокортикоидных гормонов в условиях язвеногенного действия ИМ [2, 8, 35]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что глюкокортикоидные гормоны могут оказывать компенсаторное гастропротективное действие в условиях десенситизации КЧН. Как десенситизация КЧН, так и адреналэктомия, создающая дефицит глюкокортикоидных гормонов, усугубляли язвеногенное действие ИМ (проязвеногенный эффект). Сочетание десенситизации КЧН с адреналэктомией приводило к дальнейшему усугублению язвеногенного действия десенситизации КЧН. В то же время заместительная терапия кортикостероном (4 мг/кг за 15 мин до введения ИМ) полностью предотвращала этот эффект [2, 20, 35].

Компенсаторное гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов в условиях десенситизации КЧН может осуществляться за счет их благотворного влияния на микроциркуляцию и уровень глюкозы. Заместительная терапия кортикостероном (4 мг/кг) предотвращала нарушения микроциркуляции [2, 19, 39] и падение уровня глюкозы в крови у адреналэктомизированных крыс с десенситизацией КЧН [2, 19]. В то же время введение антагониста глюкокортикоидных рецепторов RU-38486 перед кортикостероном устраняло защитное действие кортикостерона как на уровень глюкозы в крови, так и на состояние слизистой оболочки желудка.

Таким образом, КЧН оказывают гастропротективное действие за счет их благотворного влияния на кровоток, продукцию слизи и бикарбонатов, при этом КЧН действуют “в концерте” с другими защитными факторами, включая глюкокортикоидные гормоны, которые играют ключевую компенсаторную гастропротективную роль в условиях десенситизации КЧН. Капсаицин оказывает также влияние и на моторику ЖКТ, при этом активация КЧН может оказывать как усиливающее, так и подавляющее действие на моторную активность ЖКТ.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КРФ И КЧН В РЕГУЛЯЦИИ МОТОРИКИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Взаимодействие КРФ и КЧН в регуляции моторики ЖКТ является наиболее исследованным аспектом проблемы их взаимодействия при регуляции функционирования ЖКТ.

Действие стрессора тормозит моторику желудка через механизм, связанный с эндогенным КРФ

[27, 148]. Замедление опустошения желудка, индуцированное хирургическим стрессом, опосредуется как КРФ рецепторами [122], так и капсаицин-чувствительными афферентами [15]. Выключение из функционирования КРФ с помощью внутривенного введения антагониста КРФ рецепторов (alpha-helical CRF 9-41) на 60% уменьшало торможение опорожнения желудка. Аналогично, выключение из функционирования КЧН с помощью их десенситизации нейротоксической дозой капсаицина (125 мг/кг) уменьшало торможение опустошения желудка, вызванного хирургической операцией, на 46%. Сочетанное выключение из функционирования КРФ рецепторов и КЧН полностью (на 100%) устраняло торможение опустошения желудка, вызванного хирургической операцией. Эти данные указывают на то, что ингибирующее действие КРФ на моторику желудка может проявляться в условиях выключения из функционирования КЧН и опосредоваться периферическими КРФ рецепторами. Установлено, что в реализацию действия периферического КРФ на моторику желудка вовлекаются периферические КРФ-R2 рецепторы [99].

Тормозное действие КРФ на моторику желудка может опосредоваться не только периферическими, но и центральными КРФ рецепторами [15, 76, 133]. Функциональная блокада КЧН, вызванная системным введением капсаицина (125 мг/кг), реверсировала задержку опустошения желудка, вызванную центральным (интрацеребровентрикулярным) введением КРФ [27], что свидетельствует об участии капсаицин-чувствительных механизмов в реализации действия центрального КРФ на моторику желудка. Уменьшение стресс-вызванной задержки опорожнения желудка после аппликации капсаицина на ганглии энтеральной нервной системы позволяет предположить, что в реализации центрального действия КРФ на моторику желудка могут вовлекаться капсаицин-чувствительные волокна чревного нерва, иннервирующего стенку желудка [15].

Областью, в которой, возможно, осуществляется взаимодействие КРФ и КЧН, может быть ПВЯ гипоталамуса. Введение в ПВЯ гипоталамуса КРФ приводило к задержке опустошения желудка [92, 133], которая устранялась после введения в ПВЯ антагониста КРФ рецепторов (alpha-helical CRF 9-41) [53, 76], что свидетельствует о вовлечении КРФ рецепторов ПВЯ в регуляцию моторики желудка. Выключение из функционирования КРФ или КЧН с помощью интрацеребровентрикулярного введения неспецифического антагониста КРФ или с помощью десенситизации КЧН (125 мг/кг за 2 недели), соответственно, уменьшало на 50% стресс-вызванную c-Fos экспрессию в ПВЯ, при этом в других структурах мозга не наблюдалось изменения c-Fos экспрессии [21]. На основании этих данных высказывается предполо-

жение о том, что активация капсаицин-чувствительных афферентов и КРФ рецепторов может “запускать” в ПВЯ механизмы, обеспечивающие торможение опустошения желудка при стрессе [21].

КРФ оказывает влияние не только на моторику желудка, но и моторику других отделов ЖКТ [53, 78, 84, 92, 133]. Эндогенный КРФ вовлекается в стресс-вызванное ускорение транзита в ободочной кишке, которое опосредуется центральными КРФ-Р1 [85, 98]. Экзогенный КРФ, подобно стрессорному воздействию, оказывает стимулирующее действие на перистальтику толстой кишки при его центральном (интрацеребровентрикулярном введении) [98, 148]. Перивагальное введение капсаицина, выключаящее из функционирования капсаицин-чувствительные волокна вагуса, или ваготомия устраняли стимулирующее действие центрального КРФ на толстый кишечник, что свидетельствует об участии капсаицин-чувствительных афферентов вагуса в реализации действия КРФ на толстый кишечник [76].

В то же время не было обнаружено участия КЧН в реализации действия КРФ на тонкий кишечник. В экспериментах на препаратах подвздошной кишки морской свинки исследовали не только вклад КЧН в реализацию действия КРФ на сократительную способность кишки, но и взаимодействие данных механизмов [75]. Для этого с помощью тафиласии (отсутствие чувствительности к действию препарата, развивающейся при его повторном введении) осуществлялось выключение из функционирования КРФ или КЧН. Введение КРФ стимулировало сокращение подвздошной кишки, при этом тафиласия к капсаицину не влияла на стимулирующее действие КРФ. В свою очередь тафиласия к КРФ не оказывала влияния на капсаицин-вызванный ответ подвздошной кишки [75]. Полученные данные свидетельствуют о том, что влияние КРФ на сократительную способность подвздошной кишки, так же, как и влияние КЧН, может осуществляться в условиях выключения из функционирования соответственно КЧН или КРФ.

Таким образом, капсаицин-чувствительные афференты вносят вклад в реализацию центрального действия КРФ на моторику ЖКТ, тогда как участие КЧН в реализации периферического действия КРФ на моторику ЖКТ остается неясным и требует дальнейшего изучения. При этом следует подчеркнуть, что влияние КРФ на моторную активность ЖКТ может осуществляться и в условиях выключения КЧН.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КРФ и КЧН В ГАСТРОПРОТЕКЦИИ

КЧН вносят важный вклад в поддержание целостности СОЖ, действуя при этом “в концерте”

с другими защитными факторами, включая простагландины, NO [97, 129, 135, 143, 147], а также, согласно нашим данным, и глюкокортикоидные гормоны [2, 35]. При этом следует подчеркнуть выявленную нами важную компенсаторную гастропротективную роль глюкокортикоидных гормонов в условиях ингибирования продукции простагландинов, и еще более значимую при десенситизации КЧН [2, 35]. Глюкокортикоидные гормоны вносят вклад и в реализацию гастропротективного действия КРФ [38, 40, 42]. Участие глюкокортикоидных гормонов в реализации гастропротективного действия КРФ и компенсаторное гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов при десенситизации КЧН, а также влияние КРФ и КЧН на одни и те же “мишени” позволяет предположить их возможное взаимодействие в гастропротекции. Анализ литературы, однако, свидетельствует об отсутствии данных о взаимодействии КРФ и КЧН в гастропротекции. В связи с этим мы провели собственные экспериментальные исследования, направленные на выяснение этого вопроса. При этом с помощью выключения из функционирования КЧН или КРФ мы исследовали не только вклад КЧН в реализацию гастропротективного действия КРФ, но и участие КРФ в реализации гастропротективного действия КЧН.

Мы подтвердили полученные нами ранее данные [40, 42] о том, что у контрольных крыс системное введение КРФ в дозе, вызывающей повышение уровня кортикостерона в крови, сравнимое со стрессорным, оказывает гастропротективное действие в условиях ИМ-индуцированного образования эрозий в СОЖ (рис. 1а). Выключение из функционирования КЧН с помощью их десенситизации капсаицином, введенным в нейротоксической дозе (100 мг/кг) за 2 нед. до введения ИМ [6, 20], приводило к увеличению средней площади ИМ-вызванных эрозий в желудке (проульцерогенный эффект). Это также является хорошим подтверждением результатов, полученных нами ранее [2, 35]. Новым выявленным фактом является сохранение гастропротективного действия КРФ в условиях десенситизации КЧН (рис. 1а). Этот факт был подтвержден и в другой модели выключения из функционирования КЧН: в экспериментах на мышцах-нокаутах с генетически устраненным TRPV1 (рис. 1б). Введение КРФ приводило к уменьшению средней площади ИМ-индуцированных эрозий (гастропротективный эффект) как у контрольных мышей, так у мышей-нокаутов по TRPV1 (рис. 1б). Полученные данные свидетельствуют о возможности проявления гастропротективного действия КРФ и в условиях выключения из функционирования КЧН. Сохранение защитного действия КРФ на СОЖ в условиях выключения из функционирования КЧН хорошо согласуется с компенсаторной гастропротективной ро-

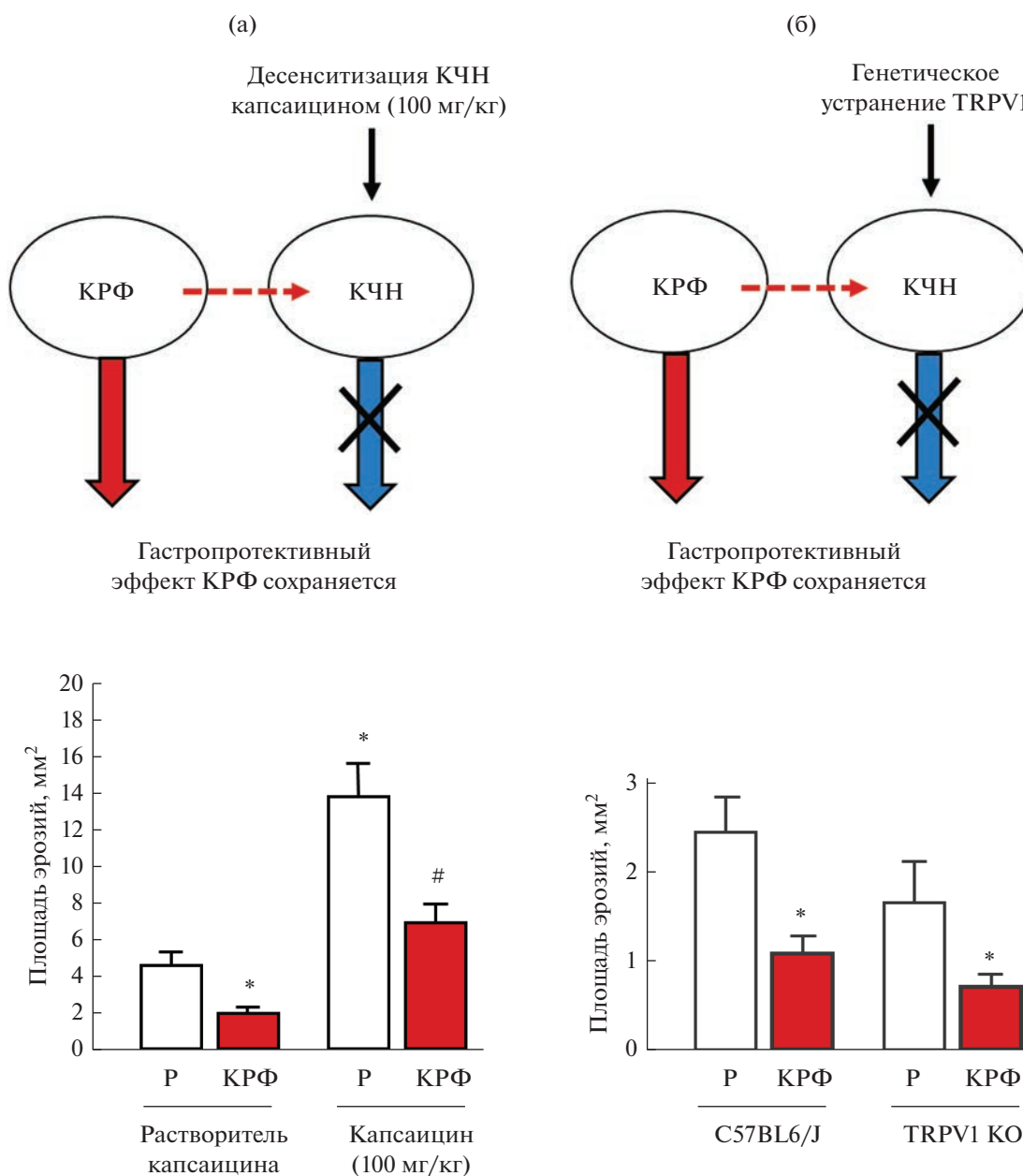


Рис. 1. Гастропротективный эффект КРФ сохраняется в условиях выключения из функционирования КЧН. В экспериментах на крысах (а) и мышях (б) изучали вклад КЧН в реализацию гастропротективного эффекта КРФ (2.5 мкг/кг для крыс или 5 мкг/кг для мышей, внутрибрюшинно) при ulcerогенном действии индометасина (ИМ, 35 мг/кг). Введение КРФ уменьшало среднюю площадь ИМ-вызванных эрозий (гастропротективный эффект) у контрольных животных, а также у крыс с десенситизацией КЧН капсаицином (100 мг/кг) (а) и у мышей-нокаутов с генетическим устранением TRPV1 (б). Достоверность отличий при $p < 0.05$: * от растворителя КРФ; # от соответствующей группы крыс, получавших растворитель капсаицина.

лю глюкостероидных гормонов в условиях десенситизации КЧН [2, 35].

Известно, что в отличие от десенситизации КЧН, их сенситизация (активация) малыми дозами капсаицина оказывает гастропротективное влияние [95–97, 110, 151]. Мы подтвердили это, показав дозозависимый гастропротективный эффект

капсаицина при его введении в дозах 1–10 мкг/кг в модели ИМ-индуцированного образования эрозий [6]. При этом мы впервые показали вовлечение глюкостероидных гормонов в реализацию гастропротективного эффекта капсаицина. В наших экспериментах введение капсаицина (1 мг/кг) сопровождалось повышением уровня

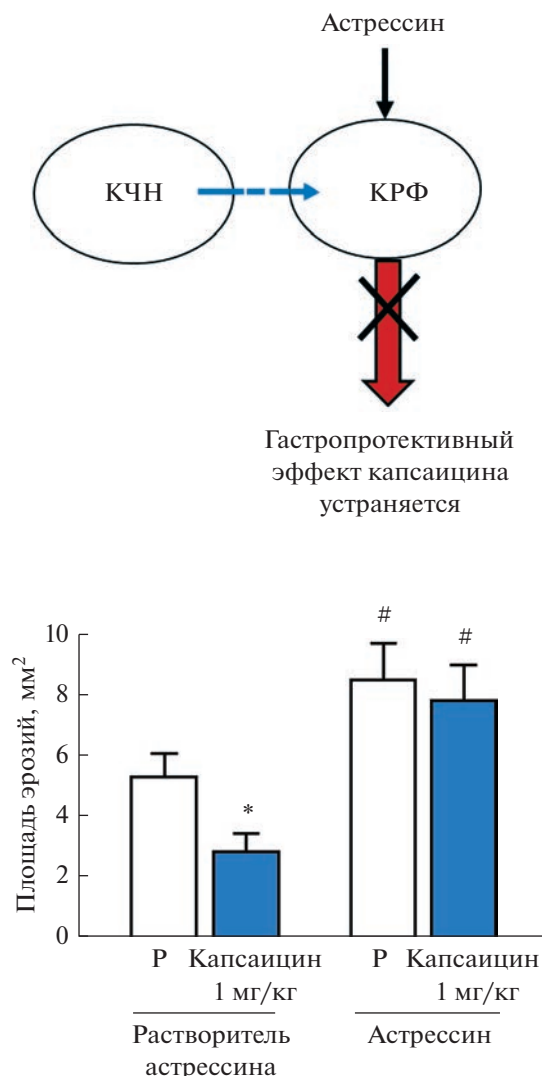


Рис. 2. Гастропротективный эффект капсаицина устраняется в условиях выключения из функционирования КРФ рецепторов.

В экспериментах на крысах изучали вклад КРФ в реализацию гастропротективного эффекта капсаицина при язвеногенном действии ИМ (35 мг/кг). У контрольных крыс введение капсаицина (1 мг/кг подкожно за 1 ч до введения ИМ) уменьшало среднюю площадь ИМ-вызванных эрозий (гастропротективный эффект). Предварительное введение астрессина (50 мкг/кг, внутривенно, за 30 мин до введения капсаицина), неспецифического антагониста КРФ рецепторов, выключающее из функционирования как КРФ-Р1, так и КРФ-Р2, предотвращало гастропротективный эффект капсаицина. Достоверность отличий при $p < 0.005$: * от растворителя капсаицина; # от соответствующей группы крыс, получавших растворитель астрессина.

кортикостерона в крови и его гастропротективным действием [6]. Введение ингибитора синтеза глюкокортикоидных гормонов метирапона предотвращало повышение уровня кортикостерона в ответ

на введение капсаицина и устраняло гастропротективный эффект капсаицина (1 мг/кг) [6].

Для выяснения вопроса об участии КРФ в реализации гастропротективного действия капсаицина мы использовали выключение из функционирования КРФ с помощью введения неспецифического антагониста КРФ рецепторов астрессина. У контрольных крыс (с введением растворителя астрессина) наблюдалось уменьшение средней площади ИМ-индуцированных эрозий (гастропротективный эффект). Введение астрессина (50 мкг/кг) само по себе приводило к усугублению ИМ-индуцированных эрозий (проульцерогенный эффект), а также устраняло гастропротективный эффект капсаицина (рис. 2). Устранение гастропротективного действия капсаицина в условиях выключения из функционирования КРФ рецепторов свидетельствует о вовлечении эндогенного КРФ и КРФ сигнальных путей в реализацию защитного действия капсаицина на СОЖ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об участии КРФ и КРФ сигнальных путей в реализации гастропротективного действия КЧН. В то же время защитное действие КРФ может проявляться и в условиях выключения из функционирования КЧН, при этом повышение уровня кортикостерона, вызванное сенситизацией КЧН [6] или введением КРФ [40], является необходимым условием для реализации гастропротективного действия КРФ или КЧН. Полученные данные не только вносят важный вклад в выяснение вопроса о взаимодействии КРФ и КЧН в гастропротекции, но также еще раз подчеркивают важность участия глюкокортикоидных гормонов в гастропротекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГГАСС является ключевым гормональным компонентом оси “мозг—кишка” (Brain—Gut Axis), а КРФ — основной стимулятор данной системы. Через стимуляцию ГГАСС, а также через действие в качестве нейромодулятора, КРФ играет важную роль в поддержании гомеостаза и интеграции физиологических функций. Нарушение взаимосвязей в системе “мозг—кишка” ведет к развитию желудочно-кишечных заболеваний, в том числе язвенной болезни. Взаимодействие между КРФ и КЧН в реализации как патологических, так и физиологических эффектов, может быть важным компонентом взаимосвязей в системе “мозг—кишка”.

КРФ-продуцирующие нейроны гипоталамуса в ответ на постсинаптическую деполяризацию высвобождают молекулы ванилоидов, которые могут активировать TRPV1 и вызывать усиление нейротрансмиссии глутамата [64]. В то же время, имеются данные, свидетельствующие о присут-

ствии КРФ в капсаицин-чувствительных афферентах и его высвобождении, наряду с другими нейропептидами [115, 116]. Выключение из функционирования капсаицин-чувствительных афферентов приводит к исчезновению иммунореактивных к КРФ волокон и нейронов в дорсальных рогах спинного мозга (пластина Рекседа I и II), ядре и тракте тройничного нерва, ядре солитарного тракта и уменьшению концентрации КРФ в данных областях [115, 116].

Патологическое действие центрального КРФ на моторику ЖКТ может опосредоваться капсаицин-чувствительными механизмами. Выключение из функционирования КЧН устраняет негативное действие КРФ на моторику желудка и толстого кишечника, что свидетельствует о взаимодействии КРФ и КЧН в регуляции моторной функции ЖКТ. В то же время периферическое действие КРФ на моторику ЖКТ проявляется и в условиях выключения КЧН.

Как центральный, так и периферический КРФ оказывает гастропротективное действие [4, 37, 38, 44, 49, 144]. Один из механизмов гастропротективного действия КРФ может опосредоваться глюкокортикоидными гормонами [4, 38, 40], которые, кроме того, способны оказывать компенсаторное гастропротективное действие в условиях выключения из функционирования других гастропротективных механизмов, в том числе и опосредуемых КЧН [2, 35]. Выявленное проявление гастропротективного эффекта КРФ в условиях выключения из функционирования КЧН (рис. 1) хорошо согласуется с компенсаторной гастропротективной ролью глюкокортикоидных гормонов [35]. В то же время, согласно полученным данным, участие КРФ рецепторов является необходимым для реализации гастропротективного действия капсаицина (рис. 2).

Анализ данных, представленный в обзоре, демонстрирует важность изучения проблемы взаимодействия КРФ и КЧН в гастропротекции и в регуляции функций ЖКТ, в том числе и с точки зрения профилактики и лечения заболеваний ЖКТ, и свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения механизмов взаимодействия КЧН и КРФ.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багаева Т.Р., Бобрышев П.Ю., Комкова О.П., Филаретова Л.П. Роль глюкокортикоидных гормонов и капсаицин-чувствительных нейронов в га-

стропротективном эффекте ишемического preconditionирования // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2012. Т. 98. № 10. С. 1242–1249.

2. Бобрышев П.Ю., Подвигина Т.Т., Багаева Т.Р., Филаретова Л.П. Компенсаторное гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов в условиях выключения функции капсаицин-чувствительных нейронов у крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2006. Т. 92. № 8. С. 1006–1015.
3. Золотарев В.А., Хропычева Р.П. Взаимодействие синтаз оксида азота с циклооксигеназами при регуляции физиологических и патофизиологических процессов и его роль в механизмах адаптивной гастропротекции // Успехи физиологических наук. 2021. Т. 52. № 4. С. 3–17.
<https://doi.org/10.31857/S0301179821040093>
4. Мязина М.А., Багаева Т.Р., Филаретова Л.П. Влияние метирапона на гастропротективное действие кортикотропин-релизинг фактора при его центральном введении в условиях ulcerогенного влияния индометацина // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2014. Т. 100. № 12. С. 1421–1430.
5. Подвигина Т.Т., Бобрышев П.Ю., Багаева Т.Р., Мальцев Н.А., Левкович Ю.И., Филаретова Л.П. Влияние десенситизации капсаицин-чувствительных афферентных нейронов на микроциркуляцию в желудке у крыс зависит от содержания глюкокортикоидных гормонов в крови // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2008. Т. 94. № 6. С. 700–709.
6. Подвигина Т.Т., Морозова О.Ю., Солнушкин С.Д., Чихман В.Н., Филаретова Л.П. Влияние сенситизации и десенситизации капсаицин-чувствительных нейронов на образование эрозий в слизистой оболочке желудка, индуцированных индометацином, у крыс: роль глюкокортикоидных гормонов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2019. Т. 105. № 2. С. 225–237.
<https://doi.org/10.1134/S0869813919020080>
7. Филаретова Л.П., Багаева Т.Р., Морозова О.Ю. Гастропротективное действие кортикотропин-релизинг фактора (КРФ): вовлечение глюкокортикоидных гормонов и КРФ рецепторов 2-го типа // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2012. Т. 98. № 12. С. 1555–1566.
8. Филаретова Л.П., Подвигина Т.Т., Багаева Т.Р., Бобрышев П.Ю. Компенсаторная гастропротективная роль глюкокортикоидных гормонов // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2007. Т. 93. № 11. С. 1217–1228.
9. Филаретова Л.П., Ярушкина Н.И. Капсаицин-чувствительные нейроны: роль в гастропротекции и регуляции болевой чувствительности Капсаицин-чувствительные нейроны: роль в гастропротекции и регуляции болевой чувствительности // Успехи физиологических наук. 2019. Т. 50. № 1. С. 3–16.
<https://doi.org/10.1134/S0301179819010053>
10. Abdel Salam O.M., Szolcsányi J., Mózsik G. The indomethacin-induced gastric mucosal damage in rats. Effect of gastric acid, acid inhibition, capsaicin-type agents and prostacyclin // J. Physiol. Paris. 1997. V. 91. P. 7–19.
[https://doi.org/10.1016/s0928-4257\(99\)80161-2](https://doi.org/10.1016/s0928-4257(99)80161-2)

11. Akiba Y., Kaunitz J.D., Million M. Peripheral corticotropin-releasing factor receptor type 2 activation increases colonic blood flow through nitric oxide pathway in rats // Digestive diseases and sciences. 2015. V. 60. № 4. P. 858–867. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3579-y>
12. Bakke H.K., Boggsnes A., Murison R. Studies on the interaction between ICV effects of CRF and CNS noradrenaline depletion // Physiology & Behavior. 1990. V. 47. № 6. P. 1253–1260. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(90\)90379-i](https://doi.org/10.1016/0031-9384(90)90379-i)
13. Bale T.L., Vale W.W. CRF and CRF receptors: role in stress responsivity and other behaviors // Annual Review of Pharmacology and Toxicology. 2004. V. 44. P. 525–557. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121410>
14. Balemans D., Boeckxstaens G.E., Talavera K., Wouters M.M. Transient receptor potential ion channel function in sensory transduction and cellular signaling cascades underlying visceral hypersensitivity // American J. Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology. 2017. V. 312. № 6. P. G635–G648. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00401.2016>
15. Barquist E., Zinner M., Rivier J., Taché Y. Abdominal surgery-induced delayed gastric emptying in rats: role of CRF and sensory neurons // The American Journal of Physiology. 1992. V. 262. № 4 Pt 1. P. G616–20. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1992.262.4.G616>
16. Barthó L., Benkó R., Patacchini R. et al. Effects of capsaicin on visceral smooth muscle: a valuable tool for sensory neurotransmitter identification // European J. Pharmacology. 2004. V. 500. № 1–3. P. 143–157. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.020>
17. Bayliss R.L., Brayden J.E. TRPV channels and vascular function // Acta Physiologica (Oxford, England). 2011. V. 203. № 1. P. 99–116. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02217.x>
18. Birklein F., Schmelz M. Neuropeptides, neurogenic inflammation and complex regional pain syndrome (CRPS) // Neuroscience Letters. 2008. V. 437. № 3. P. 199–202. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.081>
19. Bobryshev P., Podvigina T., Maltcev N., Filaretova L. Gastric microcirculation as target of gastroprotective action of glucocorticoid hormones in rats with desensitization of capsaicin-sensitive sensory neurons // Inflammopharmacology. 2006. V. 14. № 5–6. P. 236–242. <https://doi.org/10.1007/s10787-006-1546-0>
20. Bobryshev P., Bagaeva T., Filaretova L. Gastroprotective action of glucocorticoid hormones in rats with desensitization of capsaicin-sensitive sensory neurons // Inflammopharmacology. 2005. V. 13. № 1–3. P. 217–228. <https://doi.org/10.1163/156856005774423782>
21. Bonaz B., Taché Y. Corticotropin-releasing factor and systemic capsaicin-sensitive afferents are involved in abdominal surgery-induced Fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus // Brain Research. 1997. V. 748. № 1–2. P. 12–20. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(96\)01281-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(96)01281-4)
22. Boorse G.C., Denver R.J. Widespread tissue distribution and diverse functions of corticotropin-releasing factor and related peptides // General and Comparative Endocrinology. 2006. V. 146. № 1. P. 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2005.11.014>
23. Botz B., Kriszta G., Bölskei K. et al. Capsaicin-Sensitive Peptidergic Sensory Nerves Are Anti-Inflammatory Gatekeepers in the Hyperacute Phase of a Mouse Rheumatoid Arthritis Model // International J. Molecular Sciences. 2021. V. 22. № 4. P. 1682. <https://doi.org/10.3390/ijms22041682>
24. Chato M., Li Y., Ma Z. et al. Involvement of Corticotropin-Releasing Factor and Receptors in Immune Cells in Irritable Bowel Syndrome // Frontiers in Endocrinology. 2018. V. 9. P. 21. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00021>
25. Chen R.Y.Z., Guth P.H. Interaction of endogenous nitric oxide and CGRP in sensory neuron-induced gastric vasodilation // American J. Physiology. 1995. V. 268. № 5 Pt 1. P. G791–6. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1995.268.5.G791>
26. Chen R.Y.Z., Li D.S., Guth P.H. Role of calcitonin gene-related peptide in capsaicin-induced gastric submucosal arteriolar dilation // American J. Physiology. 1992. V. 262. № 5 Pt 2. P. H1350–5. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1992.262.5.H1350>
27. Coşkun T., Bozkurt A., Alican I. et al. Pathways mediating CRF-induced inhibition of gastric emptying in rats // Regulatory Peptides. 1997. V. 69. № 3. P. 113–120. [https://doi.org/10.1016/s0167-0115\(96\)02066-6](https://doi.org/10.1016/s0167-0115(96)02066-6)
28. Csekő K., Beckers B., Keszthelyi D., Helyes Z. Role of TRPV1 and TRPA1 ion channels in inflammatory bowel diseases: Potential therapeutic targets? // Pharmaceuticals. 2019. V. 12. № 2. P. 48. <https://doi.org/10.3390/ph12020048>
29. Czimmer J., Tache Y. Peripheral Corticotropin Releasing Factor Signaling Inhibits Gastric Emptying: Mechanisms of Action and Role in Stress-related Gastric Alterations of Motor Function // Current Pharmaceutical Design. 2017. V. 23. № 27. P. 4042–4047. <https://doi.org/10.2174/1381612823666170228142428>
30. Debreceni A., Abdel-Salam O.M., Figler M., Juricskay I., Szolcsányi J., Mózsik G. Capsaicin increases gastric emptying rate in healthy human subjects measured by ¹³C-labeled octanoic acid breath test // J. Physiology. Paris. 1999. V. 93. № 5. P. 455–460. [https://doi.org/10.1016/s0928-4257\(99\)00114-x](https://doi.org/10.1016/s0928-4257(99)00114-x)
31. Dedic N., Chen A., Deussing J.M. The CRF Family of Neuropeptides and their Receptors – Mediators of the Central Stress Response // Current Molecular Pharmacology. 2018. V. 11. № 1. P. 4–31. <https://doi.org/10.2174/1874467210666170302104053>
32. Dufau M.L., Tinajero J.C., Fabbri A. Corticotropin-releasing factor: an antireproductive hormone of the testis // FASEB journal. 1993. V. 7. № 2. P. 299–307. <https://doi.org/10.1096/fasebj.7.2.8382638>
33. Esposito P., Chandler N., Kandere K. et al. Corticotropin-releasing hormone and brain mast cells regulate blood-brain-barrier permeability induced by acute stress // The J. Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2002. V. 303. № 3. P. 1061–1066. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.038497>
34. Filaretova L., Tanaka A., Miyazawa T., Kato S., Takeuchi K. Mechanisms by which endogenous glucocorticoid protects against indomethacin-induced gastric

- injury in rats // *American J. Physiology – Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2002. V. 283. № 5. P. G1082–1089.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00189.2002>
35. *Filaretova L., Bobryshev P., Bagaeva T., Podvigina T., Takeuchi K.* Compensatory gastroprotective role of glucocorticoid hormones during inhibition of prostaglandin and nitric oxide production and desensitization of capsaicin-sensitive sensory neurons // *Inflammopharmacology*. 2007. V. 15. № 4. P. 146–53.
<https://doi.org/10.1007/s10787-007-1589-x>
 36. *Filaretova L.* Gastroprotective Effect of Stress Preconditioning: Involvement of Glucocorticoids. // *Current Pharmaceutical Design*. 2017. V. 23. № 27. P. 3923–3927.
<https://doi.org/10.2174/1381612823666170215145125>
 37. *Filaretova L., Bagaeva T.* The realization of the brain-gut interactions with corticotropin-releasing factor and glucocorticoids. // *Current Neuropharmacology*. 2016. V. 14. № 8. P. 876–881.
<https://doi.org/10.2174/1570159x14666160614094234>
 38. *Filaretova L., Bagaeva T., Morozova O.* Stress and the stomach: Corticotropin-releasing factor may protect the gastric mucosa in stress through involvement of glucocorticoids // *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2012. V. 32. № 5. P. 829–836.
<https://doi.org/10.1007/s10571-012-9800-z>
 39. *Filaretova L.P., Podvigina T.T., Bobryshev P.Y., Bagaeva T.R., Tanaka A., Takeuchi K.* Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis: The hidden gold in gastric mucosal homeostasis // *Inflammopharmacology*. 2006. V. 14. № 5–6. P. 207–213.
<https://doi.org/10.1007/s10787-006-1544-2>
 40. *Filaretova L.P., Morozova O.Y., Yarushkina N.I.* Peripheral corticotropin-releasing hormone may protect the gastric mucosa against indometacin-induced injury through involvement of glucocorticoids // *J. Physiology and Pharmacology*. 2021. V. 72. № 5. P. 1–10.
<https://doi.org/10.26402/jpp.2021.5.06>
 41. *Filaretova L., Morozova O., Myazina M., Bagaeva T.* Corticotropin-releasing factor (CRF) may protect the gastric mucosa against injury through involvement CRF1 and CRF2 receptor types // *FASEB J.* 2013. V. 27. № 1. P. 1093.11.
https://doi.org/10.1096/fasebj.27.1_supplement.1093.11
 42. *Filaretova L.P., Morozova O.Yu.* From hypothalamic regulation of pituitary-adrenocortical axis to participation of glucocorticoids in gastroprotective action of corticotropin-releasing factor // *J. Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2022. V. 58. № 6. P. 1994–2006.
 43. *Filaretova L.P.* The Contribution of corticotropin-releasing factor to gastroprotection // *Neurochem. J.* 2018. V. 12. № 2. P. 127–129.
<https://doi.org/10.1134/S1819712418020046>
 44. *Filaretova L.P., Bagaeva T.R., Morozova O.Yu., Myazina M.A.* Corticotropin-releasing factor may protect the gastric mucosa in stress through involvement of glucocorticoids. Chapter in: *Filaretova L.P., Takeuchi K. (eds): Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection in the Gastrointestinal Tract: Mechanisms, Prevention and Treatment* // *Front. Gastrointest. Res.* Basel, Karger, 2012. V. 30. P. 124–133.
<https://doi.org/10.1159/000338424>
 45. *Fischer M.J.M., Ciotu C.I., Szallasi A.* The Mysteries of Capsaicin-Sensitive Afferents // *Frontiers in Physiology*. 2020. V. 11. P. 554195.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.554195>
 46. *Fukudo S., Nomura T., Hongo M.* Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome // *Gut*. 1998. V. 42. № 6. P. 845–849.
<https://doi.org/10.1136/gut.42.6.845>
 47. *Gonzalez R., Dunkel R., Koletzko B., Schusdziarra V., Allescher H.D.* Effect of capsaicin-containing red pepper sauce suspension on upper gastrointestinal motility in healthy volunteers // *Digestive Diseases and Sciences*. 1998. V. 43. № 6. P. 1165–1171.
<https://doi.org/10.1023/a:1018831018566>
 48. *Gourcerol G., Wu S.V., Yuan P.Q. et al.* Activation of corticotropin-releasing factor receptor 2 mediates the colonic motor coping response to acute stress in rodents // *Gastroenterology*. 2011. V. 140. № 5. P. 1586-96.e6.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.039>
 49. *Gunion M.W., Kauffman G.L., Tache Y.* Intrahypothalamic corticotropin-releasing factor elevates gastric bicarbonate and inhibits stress ulcers in rats // *American J. Physiology*. 1990. V. 258. № 1 Pt 1. P. G152-7.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.1990.258.1.G152>
 50. *Hagiwara S., Kaushal E., Paruthiyil S. et al.* Gastric corticotropin-releasing factor influences mast cell infiltration in a rat model of functional dyspepsia // *PLoS One*. 2018. V. 13. № 9. P. e0203704.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203704>
 51. *Hauger R.L., Risbrough V., Brauns O., Dautzenberg F.M.* Corticotropin releasing factor (CRF) receptor signaling in the central nervous system: new molecular targets. // *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*. 2006. V. 5. № 4. P. 453–79.
<https://doi.org/10.2174/187152706777950684>
 52. *Henckens M.J.A.G., Deussing J.M., Chen A.* Region-specific roles of the corticotropin-releasing factor-urocortin system in stress // *Nature Publishing Group*. 2016. V. 17. № 10. P. 636–51.
<https://doi.org/10.1038/nrn.2016.94>
 53. *Heymann-Mönnikes I., Taché Y., Trauner M., Weiner H., Garrick T.* CRF microinjected into the dorsal vagal complex inhibits TRH analog- and kainic acid-stimulated gastric contractility in rats // *Brain Research*. 1991. V. 554. № 1–2. P. 39–144.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90181-t](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90181-t)
 54. *Holzer P., Pabst M.A., Lippe I.T. et al.* Afferent nerve-mediated protection against deep mucosal damage in the rat stomach // *Gastroenterology*. 1990. V. 98. № 4. P. 838–848.
[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)90005-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90005-1)
 55. *Holzer P.* Neural injury, repair, and adaptation in the GI tract. II. The elusive action of capsaicin on the vagus nerve // *American J. Physiology*. 1998. V. 275. № 1. P. G8-13.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.1998.275.1.G8>
 56. *Holzer P., Livingston E. H., Guth P.H.* Sensory neurons signal for an increase in rat gastric mucosal blood flow in the face of pending acid injury // *Gastroenterology*. 1991. V. 101. № 2. P. 416–423.
[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90020-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90020-1)

57. *Holzer P., Maggi C.A.* Dissociation of dorsal root ganglion neurons into afferent and efferent-like neurons // *Neuroscience*. 1998. V. 86. № 2. P. 389–398. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00047-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00047-5)
58. *Holzer P., Pabst M.A., Lippe I.T.* Intragastric capsaicin protects against aspirin-induced lesion formation and bleeding in the rat gastric mucosa // *Gastroenterology*. 1989. V. 96. № 6. P. 1425–1433. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(89\)90508-8](https://doi.org/10.1016/0016-5085(89)90508-8)
59. *Holzer P., Sametz W.* Gastric mucosal protection against ulcerogenic factors in the rat mediated by capsaicin-sensitive afferent neurons // *Gastroenterology*. 1986. V. 91. № 4. P. 975–981. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90702-x](https://doi.org/10.1016/0016-5085(86)90702-x)
60. *Hori A., Hotta N., Fukazawa A. et al.* Insulin potentiates the response to capsaicin in dorsal root ganglion neurons in vitro and muscle afferents ex vivo in normal healthy rodents // *J. Physiology*. 2022. V. 600. № 3. P. 531–545. <https://doi.org/10.1113/JP282740>
61. *Hussain Z., Park H.* Inflammation and impaired gut physiology in post-operative ileus: mechanisms and the treatment options // *J. Neurogastroenterology and Motility*. 2022. V. 28. № 4. P. 517–530. <https://doi.org/10.5056/jnm22100>
62. *Ilie M., Caruntu C., Tampa M., et al.* Capsaicin: Physicochemical properties, cutaneous reactions and potential applications in painful and inflammatory conditions (Review) // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019. V. 18. № 2. P. 916–925. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7513>
63. *Izbéki F., Wittmann T., Jancsó G., Csáti S., Lonovics J.* Inhibition of astric emptying and small intestinal transit by ethanol is mediated by capsaicin-sensitive afferent nerves // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2002. V. 365. № 1. P. 17–21. <https://doi.org/10.1007/s00210-001-0491-0>
64. *Jamieson B.B., Kim J.S., Iremonger K.J.* Cannabinoid and vanilloid pathways mediate opposing forms of synaptic plasticity in corticotropin-releasing hormone neurons // *J. Neuroendocrinology*. 2022. V. 34. № 4. P. e13084. <https://doi.org/10.1111/jne.13084>
65. *Kang J.Y., Alexander B., Math M.V., Williamson R.C.* The effect of chilli and its pungent ingredient capsaicin on gastrointestinal transit in the rat // *J. Gastroenterology and Hepatology*. 1993. V. 8. № 6. P. 513–516. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.1993.tb01644.x>
66. *Kiank C., Taché Y., Larauche M.* Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: role of corticotropin-releasing factor receptors // *Brain, Behavior, and Immunity*. 2010. V. 24. № 1. P. 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.08.006>
67. *Kishimoto T., Pearse R.V. 2nd., Lin C.R., Rosenfeld M.G.* A sauvagine/corticotropin-releasing factor receptor expressed in heart and skeletal muscle // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1995. V. 92. № 4. P. 1108–1112. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.4.1108>
68. *Korosi A., Kozicz T., Richter J. et al.* Corticotropin-releasing factor, urocortin 1, and their receptors in the mouse spinal cord // *The J. Comparative Neurology*. 2007. V. 502. № 6. P. 973–989. <https://doi.org/10.1002/cne.21347>
69. *Kozakai Y., Hori K., Aye-Mon A. et al.* The role of peripheral corticotropin-releasing factor signaling in a rat model of stress-induced gastric hyperalgesia // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2019. V. 519. № 4. P. 797–802. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.09.040>
70. *Kruseman A.C.N., Linton E.A., Lowry P.J., Rees L.H., Besser G.M.* Corticotropin-releasing factor immunoreactivity in human gastrointestinal tract // *Lancet*. 1982. V. 2. № 8310. P. 1245–1246. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(82\)90105-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(82)90105-2)
71. *Kubo Y., Kumano A., Kamei K. et al.* Urocortin prevents indomethacin-induced small intestinal lesions in rats through activation of CRF2 receptors. // *Digestive Diseases and Sciences*. 2010. V. 55. № 6. P. 1570–80. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0930-1>
72. *Kumar V., Kumar V., Devi K. et al.* Intrarectal Capsazepine Administration Modulates Colonic Mucosal Health in Mice // *International J. Molecular Sciences*. 2022. V. 23. № 17. P. 9577. <https://doi.org/10.3390/ijms23179577>
73. *Larauche M., Gourcerol G., Wang L. et al.* Cortagine, a CRF1 agonist, induces stresslike alterations of colonic function and visceral hypersensitivity in rodents primarily through peripheral pathways // *American J. Physiology—Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2009. V. 297. № 1. P. G215–G227. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00072.2009>
74. *Larauche M., Moussaoui N., Biraud M., et al.* Brain corticotropin-releasing factor signaling: Involvement in acute stress-induced visceral analgesia in male rats // *Neurogastroenterology and Motility*. 2019. V. 31. № 2. P. e13489. <https://doi.org/10.1111/nmo.13489>
75. *Lázár Z., Benkó R., Bölcskei K. et al.* Actions of endothelin and corticotropin releasing factor in the guinea-pig ileum: no evidence for an interaction with capsaicin-sensitive neurons // *Neuropeptides*. 2003. V. 37. № 4. P. 220–232. [https://doi.org/10.1016/s0143-4179\(03\)00048-9](https://doi.org/10.1016/s0143-4179(03)00048-9)
76. *Lenz H.J., Raedler A., Greten H., Vale W.W., Rivier J.E.* Stress-induced gastrointestinal secretory and motor responses in rats are mediated by endogenous corticotropin-releasing factor // *Gastroenterology*. 1988. V. 95. № 6. P. 1510–1517. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(88\)80070-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(88)80070-2)
77. *Lenz H.J., Hester S.E., Brown M.R.* Corticotropin-releasing factor. Mechanisms to inhibit gastric acid secretion in conscious dogs // *J. Clinical Investigation*. 1985. V. 75. № 3. P. 889–895. <https://doi.org/10.1172/JC1111788>
78. *Lewis M.W., Hermann G.E., Rogers R.C., Travagli R.A.* In vitro and in vivo analysis of the effects of corticotropin releasing factor on rat dorsal vagal complex // *J. Physiology*. 2002. V. 543. № Pt 1. P. 135–146. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.019281>
79. *Liu T., Wan Y., Meng Y. et al.* Capsaicin: A Novel Approach to the Treatment of Functional Dyspepsia // *Molecular Nutrition & Food Research*. 2023. V. 67. № 9. P. 2200793. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202200793>

80. Liu S., Chang J., Long N. et al. Endogenous CRF in rat large intestine mediates motor and secretory responses to stress // *Neurogastroenterology and Motility*. 2016. V. 28. № 2. P. 281–291.
<https://doi.org/10.1111/nmo.12725>
81. Lippe I.T., Pabst M.A., Holzer P. Intragastric capsaicin enhances rat gastric acid elimination and mucosal blood flow by afferent nerve stimulation // *British Journal of Pharmacology*. 1989. V. 96. № 1. P. 91–100.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1989.tb11788.x>
82. Lv Y., Wen J., Fang Y., Zhang H., Zhang J. Corticotropin-releasing factor receptor 1 (CRF-R1) antagonists: Promising agents to prevent visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome // *Peptides*. 2022. V. 147. P. 170705.
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170705>
83. Lytinas M., Kempuraj D., Huang M., et al. Acute stress results in skin corticotropin-releasing hormone secretion, mast cell activation and vascular permeability, an effect mimicked by intradermal corticotropin-releasing hormone and inhibited by histamine-1 receptor antagonists // *International Archives of Allergy and Immunology*. 2003. V. 130. № 3. P. 224–231.
<https://doi.org/10.1159/000069516>
84. Martínez V., Rivier J., Wang L., Taché Y. Central injection of a new corticotropin-releasing factor (CRF) antagonist, astressin, blocks CRF- and stress-related alterations of gastric and colonic motor function // *The J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997. V. 280. № 2. P. 754–760.
85. Martínez V., Wang L., Rivier J.E., Vale W., Taché Y. Differential actions of peripheral corticotropin-releasing factor (CRF), urocortin II, and urocortin III on gastric emptying and colonic transit in mice: role of CRF receptor subtypes 1 and 2 // *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002. V. 301. № 2. P. 611–617.
<https://doi.org/10.1124/jpet.301.2.611>
86. Martínez V., Wang L., Rivier J., Grigoriadis D., Taché Y. Central CRF, urocortins and stress increase colonic transit via CRF1 receptors while activation of CRF2 receptors delays gastric transit in mice. // *J. Physiology*. 2004. V. 556. № Pt 1. P. 221–34.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.059659>
87. Matsumoto J., Takeuchi K., Ueshima K., Okabe S. Role of capsaicin-sensitive afferent neurons in mucosal blood flow response of rat stomach induced by mild irritants // *Digestive Diseases and Sciences*. 1992. V. 37. № 9. P. 1336–1344.
<https://doi.org/10.1007/BF01296001>
88. Matsumoto J., Takeuchi K., Okabe S. Characterization of gastric mucosal blood flow response induced by intragastric capsaicin in rats // *Japanese J. Pharmacology*. 1991. № 2(57). C. 205–213.
<https://doi.org/10.1254/jjp.57.205>
89. Matsumoto K., Kurosawa E., Terui H., et al. Localization of TRPV1 and contractile effect of capsaicin in mouse large intestine: high abundance and sensitivity in rectum and distal colon // *American J. Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2009. V. 297. № 2. P. G348–60.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.90578.2008>
90. Merchant N.B., Goodman J., Dempsey D.T., Milner R.E., Ritchie W.P.Jr. The role of calcitonin gene-related peptide and nitric oxide in gastric mucosal hyperemia and protection // *J. Surgical Research*. 1995. V. 58. № 3. P. 344–350.
<https://doi.org/10.1006/jsre.1995.1053>
91. Million M., Maillot C., Saunders P. et al. Human urocortin II, a new CRF-related peptide, displays selective CRF(2)-mediated action on gastric transit in rats // *American J. Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2002. V. 282. № 1. P. G34–40.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00283.2001>
92. Monnikes H., Schmidt B.G., Raybould H.E., Taché Y. CRF in the paraventricular nucleus mediates gastric and colonic motor response to restraint stress // *American J. Physiology*. 1992. V. 262. № 1. Pt 1. P. G137–43.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.1992.262.1.G137>
93. Mousa S.A., Bopaiah C.P., Richter J.F., Yamdeu R.S., Schäfer M. Inhibition of inflammatory pain by CRF at peripheral, spinal and supraspinal sites: Involvement of areas coexpressing CRF receptors and opioid peptides // *Neuropsychopharmacology*. 2007. V. 32. № 12. P. 2530–2542.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301393>
94. Mousa S.A., Khalefa B.I., Shaqura M. et al. Superior control of inflammatory pain by corticotropin-releasing factor receptor 1 via opioid peptides in distinct pain-relevant brain areas // *J. Neuroinflammation*. 2022. V. 19. № 1. P. 148.
<https://doi.org/10.1186/s12974-022-02498-8>
95. Mózsik G. Capsaicin as new orally applicable gastroprotective and therapeutic drug alone or in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in healthy human subjects and in patients // *Progress in drug research. Fortschritte der Arzneimittelforschung. Progres des recherches pharmaceutiques*. 2014. V. 68. P. 209–258.
https://doi.org/10.1007/978-3-0348-0828-6_9
96. Mózsik G., Szolcsányi J., Dömötör A. Capsaicin research as a new tool to approach of the human gastrointestinal physiology, pathology and pharmacology // *Inflammopharmacology*. 2007. V. 15. № 6. P. 232–245.
<https://doi.org/10.1007/s10787-007-1584-2>
97. Mózsik G., Szolcsányi J., Rácz I. Gastroprotection induced by capsaicin in healthy human subjects // *World J. Gastroenterology*. 2005. V. 11. № 33. P. 5180–5184.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i33.5180>
98. Nakade Y., Fukuda H., Iwa M. et al. Restraint stress stimulates colonic motility via central corticotropin-releasing factor and peripheral 5-HT₃ receptors in conscious rats // *American J. Physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 2007. V. 292. № 4. P. G1037–44.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00419.2006>
99. Nozu T., Martinez V., Rivier J., Taché Y. Peripheral urocortin delays gastric emptying: role of CRF receptor 2 // *American J. physiology*. 1999. V. 276. № 4. P. G867–74.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.1999.276.4.G867>
100. Nozu T., Okumura T. Corticotropin-releasing factor receptor type 1 and type 2 interaction in irritable bowel syndrome // *J. Gastroenterology*. 2015. V. 50. № 8. P. 819–30.
<https://doi.org/10.1007/s00535-015-1086-8>

101. Okumi H., Tashima K., Matsumoto K. et al. Dietary agonists of TRPV1 inhibit gastric acid secretion in mice // *Planta Medica*. 2012. V. 78. № 17. P. 1801–1806. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1315387>
102. Pett K., Van Vliet V., Bittencourt J.C. et al. Distribution of mRNAs encoding CRF receptors in brain and pituitary of rat and mouse // *J. Comparative Neurology*. 2000. V. 428. № 2. P. 191–212. [https://doi.org/10.1002/1096-9861\(20001211\)428:2<191::aid-cne1>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1096-9861(20001211)428:2<191::aid-cne1>3.0.co;2-u)
103. Qin C., Wang Y., Li S., Tang Y., Gao Y. The Involvement of Endothelin Pathway in Chronic Psychological Stress-Induced Bladder Hyperalgesia Through Capsaicin-Sensitive C-Fiber Afferents // *J. Inflammation Research*. 2022. V. 15. P. 1209–1226. <https://doi.org/10.2147/JIR.S346855>
104. Quintana E., García-Zaragoza E., Martínez-Cuesta M.A. et al. A cerebral nitrenergic pathway modulates endotoxin-induced changes in gastric motility // *British J. Pharmacology*. 2001. V. 134. № 2. P. 325–332. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704258>
105. Ray A., Henke P.G., Gulati K., Sen P. The amygdaloid complex, corticotropin releasing factor and stress-induced gastric ulcerogenesis in rats // *Brain Research*. 1993. V. 624. № 1–2. P. 286–290. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(93\)90089-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(93)90089-6)
106. Raybould H.E., Hölzer H. Dual capsaicin-sensitive afferent pathways mediate inhibition of gastric emptying in rat induced by intestinal carbohydrate // *Neuroscience Letters*. 1992. V. 141. № 2. P. 236–238. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(92\)90902-j](https://doi.org/10.1016/0304-3940(92)90902-j)
107. Rieger N.S., Varela J.A., Ng A.J. et al. Insular cortex corticotropin-releasing factor integrates stress signaling with social affective behavior // *Neuropsychopharmacology*. 2022. V. 47. № 6. P. 1156–1168. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01292-7>
108. Rosca A.E., Iesanu M.I., Zahiu C.D.M. et al. Capsaicin and Gut Microbiota in Health and Disease // *Molecules*. 2020. V. 25. № 23. P. 5681. <https://doi.org/10.3390/molecules25235681>
109. Satoh H., Akiba Y., Urushidani T. Proton pump inhibitors prevent gastric antral ulcers induced by NSAIDs via activation of capsaicin-sensitive afferent nerves in mice // *Digestive Diseases and Sciences*. 2020. V. 65. № 9. P. 2580–2594. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06157-x>
110. Satyanarayana M.N. Capsaicin and gastric ulcers // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2006. V. 46. № 4. P. 275–328. <https://doi.org/10.1080/1040-830491379236>
111. De Schepper H.U., De Man J.G., Ruysers N.E. et al. TRPV1 receptor signaling mediates afferent nerve sensitization during colitis-induced motility disorders in rats // *American J. Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2008. V. 294. № 1. P. G245–53. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00351.2007>
112. Shi M., Jones A.R., Niedringhaus M.S. et al. Glucose acts in the CNS to regulate gastric motility during hypoglycemia // *American J. Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2003. V. 285. № 5. P. R1192–202. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00179.2003>
113. Shibasaki T., Yamauchi N., Hotta M. et al. Brain corticotropin-releasing factor acts as inhibitor of stress-induced gastric erosion in rats // *Life Sciences*. 1990. V. 47. № 11. P. 925–932. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(90\)90539-4](https://doi.org/10.1016/0024-3205(90)90539-4)
114. Silverman H.A., Chen A., Kravatz N.L., Chavan S.S., Chang E.H. Involvement of neural transient receptor potential channels in peripheral inflammation // *Frontiers in Immunology*. 2020. V. 11. P. 590261. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.590261>
115. Skofitsch G., Insel T.R., Jacobowitz D.M. Binding sites for corticotropin releasing factor in sensory areas of the rat hindbrain and spinal cord // *Brain Research Bulletin*. 1985. V. 15. № 5. P. 519–522. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(85\)90043-7](https://doi.org/10.1016/0361-9230(85)90043-7)
116. Skofitsch G., Jacobowitz D.M. Corticotropin releasing factor-like immunoreactive neurons in the rat retina // *Brain Research Bulletin*. 1984. V. 12. № 5. P. 539–542. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(84\)90169-2](https://doi.org/10.1016/0361-9230(84)90169-2)
117. Slominski A.T., Zmijewski M.A., Zbytek B. et al. Key role of CRF in the skin stress response system // *Endocrine Reviews*. 2013. V. 34. № 6. P. 827–884. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1092>
118. Stengel A., Goebel-Stengel M., Wang L., et al. Central administration of pan-somatostatin agonist ODT8-SST prevents abdominal surgery-induced inhibition of circulating ghrelin, food intake and gastric emptying in rats // *Neurogastroenterology and Motility*. 2011. V. 23. № 7. P. 1–26. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01721.x>
119. Stengel A., Taché Y. Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight // *Annual Review of Physiology*. 2009. V. 71. P. 219–239. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163221>
120. Stengel A., Taché Y. Corticotropin-releasing factor signaling and visceral response to stress // *Experimental Biology and Medicine*. 2010. V. 235. № 10. P. 1168–1178. <https://doi.org/10.1258/ebm.2010.009347>
121. Stengel A., Taché Y. CRF and urocortin peptides as modulators of energy balance and feeding behavior during stress // *Frontiers in Neuroscience*. 2014. № 8. P. 52. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00052>
122. Stengel A., Taché Y. Brain peptides and the modulation of postoperative gastric ileus // *Current Opinion in Pharmacology*. 2014. V. 19. P. 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2014.06.006>
123. Storzuk M.V., Moroz O.F., Zholos A.V. Multifunctional TRPV1 ion channels in physiology and pathology with focus on the brain, vasculature, and some visceral Systems // *BioMed Research International*. 2019. V. 2019. P. 5806321. <https://doi.org/10.1155/2019/5806321>
124. Sullivan T.R. Jr., Milner R., Dempsey D.T., Ritchie W.P. Jr. Effect of capsaicin on gastric mucosal injury and blood flow following bile acid exposure // *Journal of Surgical Research*. 1992. V. 52. № 6. P. 596–600. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(92\)90135-m](https://doi.org/10.1016/0022-4804(92)90135-m)
125. Szabados T., Gömöri K., Pálvölgyi L. et al. Capsaicin-sensitive sensory nerves and the trpv1 ion channel in

- cardiac physiology and pathologies // International J. Molecular Sciences. 2020. V. 21. № 12. P. 1–23. <https://doi.org/10.3390/ijms21124472>
126. Szallasi A., Blumberg P.M. Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. // Pharmacological Reviews. 1999. V. 51. № 2. P. 159–212.
 127. Szallasi A. The vanilloid (capsaicin) receptor TRPV1 in blood pressure regulation: a novel therapeutic target in hypertension? // International J. Molecular Sciences. 2023. V. 24. № 10. P. 8769. <https://doi.org/10.3390/ijms24108769>
 128. Szolcsányi J. Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology // Neuropeptides. 2004. V. 38. № 6. P. 377–384. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2004.07.005>
 129. Szolcsányi J., Barthó L. Capsaicin-sensitive afferents and their role in gastroprotection: An update // J. Physiology (Paris). 2001. V. 95. № 1–6. P. 181–188. [https://doi.org/10.1016/s0928-4257\(01\)00023-7](https://doi.org/10.1016/s0928-4257(01)00023-7)
 130. Tache Y., Larauche M., Yuan P.Q., Million M. Brain and gut CRF signaling: biological actions and role in the gastrointestinal tract // Current Molecular Pharmacology. 2018. V. 11. № 1. P. 51–71. <https://doi.org/10.2174/1874467210666170224095741>
 131. Taché Y., Gunion M., Lauffenberger M., Goto Y. Inhibition of gastric acid secretion by intracerebral injection of calcitonin gene related peptide in rats // Life Sciences. 1984. V. 35. № 8. P. 871–878. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(84\)90413-2](https://doi.org/10.1016/0024-3205(84)90413-2)
 132. Taché Y., Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function // J. Clinical Investigation. 2007. V. 117. № 1. P. 33–40. <https://doi.org/10.1172/JCI30085>
 133. Tache Y., Maeda-Hagiwara M., Turkelson C.M. Central nervous system action of corticotropin-releasing factor to inhibit gastric emptying in rats // American J. Physiology. 1987. V. 253. № 2 Pt 1. P. G241–5. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1987.253.2.G241>
 134. Taché Y., Million M. Role of corticotropin-releasing factor signaling in stress-related alterations of colonic motility and hyperalgesia // J. Neurogastroenterology and Motility. 2015. V. 21. № 1. P. 8–24. <https://doi.org/10.5056/jnm14162>
 135. Takeuchi K., Tanaka A., Suzuki K., Mizoguchi H. Gastrointestinal sparing anti-inflammatory drugs-effects on ulcerogenic and healing responses // Current Pharmaceutical Design. 2001. V. 7. № 1. P. 49–69. <https://doi.org/10.2174/1381612013398464>
 136. Takeuchi K., Ueshima K., Matsumoto J., Okabe S. Role of capsaicin-sensitive sensory nerves in acid-induced bicarbonate secretion in rat stomach // Digestive Diseases and Sciences. 1992. V. 37. № 5. P. 737–743. <https://doi.org/10.1007/BF01296432>
 137. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility // World J. Gastroenterology. 2012. V. 18. № 18. P. 2147–2160. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i18.2147>
 138. Takeuchi K., Abe N., Kumano A. Influence of adrenalectomy on protective effects of urocortin I, a corticotropin-releasing factor, against indomethacin-induced enteropathy in rats. // Current Neuropharmacology. 2016. V. 14. № 8. P. 866–875. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160701020807>
 139. Takeuchi K., Satoh H. NSAID-induced small intestinal damage – Roles of various pathogenic factors // Digestion. 2015. V. 91. № 3. P. 218–232. <https://doi.org/10.1159/000374106>
 140. Tebbe J.J., Mronga S., Schäfer M.K. et al. Stimulation of neurons in rat ARC inhibits gastric acid secretion via hypothalamic CRF1/2- and NPY-Y1 receptors // American J. Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology. 2003. V. 285. № 6. P. G1075–83. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00125.2003>
 141. Vale W., Spiess J., Rivier C., Rivier J. Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphin // Science. 1981. V. 213. № 4514. P. 1394–1397. <https://doi.org/10.1126/science.6267699>
 142. Vasconcelos M., Stein D.J., Gallas-Lopes M., Landau L., de Almeida R.M.M. Corticotropin-releasing factor receptor signaling and modulation: implications for stress response and resilience // Trends in Psychiatry and Psychotherapy. 2020. V. 42. № 2. P. 195–206. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2018-0027>
 143. Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: The second hundred years // Gastroenterology. 1997. V. 112. № 3. P. 1000–1016. <https://doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9041264>
 144. Wang L., Cardin S., Martínez V., Taché Y. Intracerebroventricular CRF inhibits cold restraint-induced c-fos expression in the dorsal motor nucleus of the vagus and gastric erosions in rats // Brain Research. 1996. V. 736. № 1–2. P. 44–53. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00726-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00726-3)
 145. Ward S.M., Bayguinov J., Won K.J., Grundy D., Berthoud H.R. Distribution of the vanilloid receptor (VR1) in the gastrointestinal tract. // J. Comparative Neurology. 2003. V. 465. № 1. P. 121–35. <https://doi.org/10.1002/cne.10801>
 146. Wei P., Keller C., Li L. Neuropeptides in gut-brain axis and their influence on host immunity and stress // Computational and Structural Biotechnology J. 2020. V. 18. P. 843–851. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.02.018>
 147. Whittle B.J.R., Lopez-Belmonte J., Moncada S. Regulation of gastric mucosal integrity by endogenous nitric oxide: interactions with prostanoids and sensory neuropeptides in the rat // British J. Pharmacology. 1990. V. 99. № 3. P. 607–611. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb12977.x>
 148. Williams C.L., Peterson J.M., Villar R.G., Burks T.F. Corticotropin-releasing factor directly mediates colonic responses to stress // American J. Physiology. 1987. V. 253. № 4 Pt 1. P. G582–6. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1987.253.4.G582>
 149. De Winter B.Y., Bredenoord A.J., Van Nassauw L. et al. Involvement of afferent neurons in the pathogenesis of endotoxin-induced ileus in mice: Role of CGRP and TRPV1 receptors // European J. Pharmacology. 2009. V. 615. № 1–3. P. 177–184. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.04.055>

150. *Wolter H.J.* Corticotropin-releasing factor is contained within perikarya and nerve fibres of rat duodenum // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1984. V. 122. № 1. P. 381–387. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(84\)90486-8](https://doi.org/10.1016/0006-291x(84)90486-8)
151. *Xiang Y., Xu X., Zhang T. et al.* Beneficial effects of dietary capsaicin in gastrointestinal health and disease // *Experimental Cell Research*. 2022. V. 417. № 2. P. 113227. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2022.113227>
152. *Yang D., Luo Z., Ma S. et al.* Activation of TRPV1 by dietary capsaicin improves endothelium-dependent vasorelaxation and prevents hypertension // *Cell Metabolism*. 2010. V. 12. № 2. P. 130–141. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.05.015>
153. *Yang L.Z., Tovote P., Rayner M. et al.* Corticotropin-releasing factor receptors and urocortins, links between the brain and the heart // *European J. Pharmacology*. 2010. V. 632. № 1–3. P. 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.01.027>
154. *Yarushkina N.I., Bagaeva T.R., Filaretova L.P.* Involvement of corticotropin-releasing factor receptors type 2, located in periaqueductal gray matter, in central and peripheral CRF-induced analgesic effect on somatic pain sensitivity in rats. // *J. Physiology and Pharmacology*. 2016. V. 67. № 4. P. 595–603.
155. *Yarushkina N.I., Filaretova L.P.* The peripheral corticotropin-releasing factor (CRF)-induced analgesic effect on somatic pain sensitivity in conscious rats: involving CRF, opioid and glucocorticoid receptors // *Inflammopharmacology*. 2018. V. 26. № 2. P. 305–318. <https://doi.org/10.1007/s10787-018-0445-5>
156. *Yuan P.Q., Wu S.V., Stengel A., Sato K., Taché Y.* Activation of CRF1 receptors expressed in brainstem autonomic nuclei stimulates colonic enteric neurons and secreto-motor function in male rats // *Neurogastroenterology and Motility*. 2021. V. 33. № 11. P. e14189. <https://doi.org/10.1111/nmo.14189>
157. *Zhang S., Tang L., Xu F. et al.* TRPV1 receptor-mediated hypoglycemic mechanism of capsaicin in streptozotocin-induced diabetic rats // *Frontiers in Nutrition*. 2021. V. 8. P. 750355. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.750355>
158. *Zhou S.Y., Lu Y., Song I., Owyang C.* Inhibition of gastric motility by hyperglycemia is mediated by nodose ganglia KATP channels // *American J. Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2011. V. 300. № 3. P. 394–400. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00493.2010>
159. *Zittel T.T., Meile T., Hugel A. et al.* Preoperative intraluminal application of capsaicin increases postoperative gastric and colonic motility in rats // *J. Gastrointestinal Surgery*. 2001. V. 5. P. 503–13. [https://doi.org/10.1016/s1091-255x\(01\)80088-3](https://doi.org/10.1016/s1091-255x(01)80088-3)

Interaction of Corticotropin-Releasing Factor and Capsaicin-Sensitive Afferent Neurons in Gastroprotection

N. I. Yarushkina^{1, *}, T. T. Podvigina^{1, **}, O. Yu. Morozova^{1, ***}, and L. P. Filaretova^{1, ****}

¹*Pavlov Institute of Physiology RAS, Laboratory of Experimental Endocrinology, Saint Petersburg, 199034 Russia*

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

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

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

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

Abstract—Corticotropin-releasing factor (CRF) and capsaicin-sensitive afferent neurons with efferent-like function (CSN) make an important contribution to the regulation of the functions of the gastrointestinal tract (GIT) and gastroprotection. The aim of the review was to analyze the data of literature, including the results of our own studies on the interaction of CRF and CSN in the gastroprotection and regulation of the functions of the gastrointestinal tract, with a focus on their most studied interaction in the regulation of the motor function of the gastrointestinal tract. Based on the results obtained by the authors of the review, the contribution of CSN to the implementation of the gastroprotective effect of CRF and, conversely, the participation of CRF in the gastroprotective effect of capsaicin, which activates CSN, is discussed. The contribution of glucocorticoid hormones to the implementation of the gastroprotective action of CRF and the compensatory gastroprotective role of these hormones under conditions of shutdown of CSN functioning are considered.

Keywords: gastrointestinal tract, corticotropin-releasing factor, capsaicin-sensitive afferent neurons, glucocorticoid hormones, gastroprotection, gastrointestinal motility

УДК 612.87+612.82

СЛАДКИЙ ВКУС: ОТ РЕЦЕПЦИИ К ВОСПРИЯТИЮ

© 2023 г. В. О. Муровец^{а, *}, Е. А. Лукина^{а, **}, В. А. Золотарев^{а, ***}

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

*e-mail: murovetsvo@infran.ru

**e-mail: lukinaea@infran.ru

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

Поступила в редакцию 20.04.2023 г.

После доработки 25.04.2023 г.

Принята к публикации 30.04.2023 г.

Сладкое – наиболее сильная вкусовая модальность, формирующая пищевое поведение и влияющая на гомеостаз. В обзоре суммированы сведения о рецепции и кодировании вкусовых сигналов на уровне вкусовых почек и центров головного мозга при потреблении сладких веществ. Основное внимание уделено молекулярно-клеточным механизмам идентификации сладкого вкуса и детекции калорийного состава пищи, включая роль мембранных белковых рецепторов T1R2/T1R3 и связанного с ними внутриклеточного ферментативного каскада, а также метаболического механизма оценки концентрации поступающей в цитоплазму глюкозы. Описаны генетические аспекты чувствительности к сладкому и влияние полиморфизма генов рецептора сладкого вкуса на чувствительность к сахарам и низкокалорийным сахарозаменителям. В обзоре приведены результаты современных исследований эндокринной, паракринной и аутокринной модуляции рецепции и восприятия сладкого вкуса в зависимости от метаболического статуса организма. Сделано предположение о перспективном направлении исследований по проблеме.

Ключевые слова: вкусовые рецепторы сладкого, белки T1R2 и T1R3, головной мозг, нейропептиды, гомеостаз

DOI: 10.31857/S0301179823040057, **EDN:** WKBUQT

Сокращения:

АМИ	миндалевидное тело <i>corpus amygdala</i>	GalR2	рецептор к галанину
БШ	вентральное ядро бледного шара	GG	коленчатый ганглий
ВЯП	вентральное ядро покрышки	GLP-1	глюкагоноподобный пептид 1
ГВ	глюкозозбудимые нейроны	GLP-1R	рецепторы к GLP-1
ГТ	глюкозотормозные нейроны	GLU	глутаминовая кислота
ДА	дофаминовая система	GLUT2, GLUT4 и т.д.	изоформа 2, 4 и т.д. белка-транспортера глюкозы
ИК	инсулярная кора	GN	узловатый ганглий
ЛГ	латеральный гипоталамус	GP	каменистый ганглий
ПБЯ	парабрахияльное ядро моста	Gα	гаструцин
ПМТЯ	вентральное постеромедиальное таламическое ядро	K _{ATФ}	АТФ-чувствительный калиевый канал
ПФК	префронтальная кора	L-Asp	аспарагиновая кислота
ПЯ	прилежащее ядро	L-Glu	глутаминовая кислота
ЯОТ	ядро одиночного тракта	mGLUR	метаботропный рецептор глутамата
ССК	холецистокинин	NPY	нейропептид Y
Cdh4, Cdh13	кадгерин 4 и 13	OP	опиоиды
ДА	допамин	PC1/3	протеин конвертаза
DPP-IV	дипептидаза IV	Perk	ген проэнкефалина
GABA	γ-аминомасляная кислота	PLCβ	фосфолипаза C _β
		POMC	проопиомеланокортин

SGLT1	натрий-глюкозный котранспортер 1
SNP	единичная нуклеотидная замена
spon1	спондин-1
T1R1, T1R2, T1R3	вкусовой рецептор первого типа подтипа 1–3
T2R	вкусовой рецептор второго типа
<i>Tas1r1</i> , <i>Tas1r2</i> , <i>Tas1r3</i>	ген вкусового рецептора первого типа подтипа 1–3
<i>Tas2r</i>	ген вкусового рецептора второго типа
VIP	вазоактивный кишечный полипептид
VPAC1 и VPAC2	рецепторы к VIP
Y1, 2, 4, 5	рецепторы NPY

ВВЕДЕНИЕ

Углеводы — основной легко метаболизируемый источник энергии, а также источник глюкозы, метаболита, необходимого для работы мозга, в связи с чем, очевидно, сладкий вкус приобрел наибольшую гедонистическую привлекательность [41, 171]. Эмоции, сопровождающие потребление сладкого, отражают сложные процессы, опосредованные вкусовыми рецепторами на периферии и многочисленными структурами мозга, которые у позвоночных очень хорошо прослеживаются филогенетически [19].

В настоящее время выявлены значительные вариации в восприятии и предпочтении сладкого вкуса как внутри, так и между видами. Хотя обучение и гомеостатические механизмы [133, 184, 199] вносят свой вклад в реакции на сладкое, большая их часть имеет наследственную природу. Недавние исследования показали, что полиморфизм генов *Tas1r*, кодирующих субъединицы димерных рецепторов сладкого вкуса, лежит в основе многих внутривидовых и межвидовых различий в восприятии сладкого [2, 4, 5, 203]. В работах с использованием инбредных линий мышей установлено, что некоторая часть вариаций в предпочтениях сахаров и некалорийных подсластителей зависит также от генов, которые непосредственно не вовлечены в периферическую обработку вкусового сигнала, но, вероятно, влияют на центральные механизмы анализа, вознаграждения и/или мотивации [4].

Центральная нервная система играет фундаментальную роль в сенсорном восприятии, тем не менее все больше данных указывает, что вкусовая информация подвергается значительной трансформации на периферии — во вкусовой почке. Чувствительные вкусовые клетки млекопитающих экспрессируют ряд пептидных рецепторов и часто их лиганды. Пептиды, которые вырабатываются во вкусовой почке или в отдаленных тканях, влияют на периферическую вкусовую чув-

ствительность через аутокринную, паракринную и даже эндокринную сигнализацию, модулируя вкусовые функции в зависимости от состояния животного [46, 68, 168, 178, 195].

Таким образом, вкусовое восприятие сладкого не является точным отображением качественных и количественных характеристик стимула, поступившего из окружающей среды, но формируется в результате нескольких уровней обработки информации, начиная со вкусовой клетки и далее в отделах периферической и центральной нервной системы и может иметь значение в контексте другой сенсорной информации, а также опыта, мотивации и физиологического состояния животного [42].

На протяжении последних десятилетий особое значение придается патофизиологическому аспекту изучения молекулярно-клеточных и нейрофизиологических механизмов ощущения и восприятия сладкого вкуса. Повсеместная доступность рафинированных сахаров привела к тому, что у современного человека вкусовая сенсорная система, обеспечивающая идентификацию и восприятие сладкого, используется в основном как система вознаграждения, т.е. стимулирует потребление сахаров и некалорийных сахарозаменителей. При неограниченном доступе к простым сахарам врожденное предпочтение сладкого вкуса становится важным фактором переедания, ожирения и известных сопутствующих заболеваний [22].

В предлагаемом обзоре суммированы сведения о рецепции и кодировании вкусовых сигналов, сопровождающих потребление сладких веществ, на уровне вкусовых почек, проводящих путей и центров головного мозга. Основное внимание уделено молекулярно-клеточным механизмам идентификации сладкого и детекции калорийного состава пищи, включая роль мембранных белковых рецепторов сладкого вкуса T1R2/T1R3, а также метаболического механизма оценки концентрации поступающей в цитоплазму глюкозы. Выделены генетические аспекты чувствительности к сладкому и влияние полиморфизма генов рецептора сладкого вкуса на чувствительность к сахарам и низкокалорийным сахарозаменителям. В обзоре раскрыты известные на сегодняшний день пути эндокринной, паракринной и аутокринной модуляции рецепции и восприятия сладкого вкуса. Сделано предположение о дальнейшем направлении исследований по проблеме.

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАСПОЗНАВАНИЯ СЛАДКОГО ВКУСА

Позвоночные животные в целом способны различать пять основных модальностей вкуса, а

именно сладкий, соленый, умами (вкус аминокислот), горький и кислый [5, 29, 68, 186]. Также обсуждается наличие специализированных рецепторов для кальция, жиров и крахмала [102, 182, 192].

Существование молекулярных рецепторов, непосредственно реагирующих на присутствие веществ сладкого вкуса, предполагалось довольно давно. Сама реакция на мало- или некалорийные сахарозаменители предполагает наличие рецепции, независимой от метаболизма. В 1960-е годы были выделены белковые комплексы с сахарами, однако окончательно рецепторы были клонированы лишь в 21 веке [5, 7, 113, 131]. Установлено, что у всех позвоночных главную роль во вкусовой чувствительности к сахарам и определенной мере к аминокислотам играет семейство мембранных рецепторов, связанных с G-белками, T1R, которое кодируется генами *Tas* (от taste – вкус). На данный момент выявлено не менее пяти рецепторных белков данного семейства, из которых у высших позвоночных встречаются три, TR1–3 (гены *Tas1r1–3*). Другое родственное семейство мембранных вкусовых рецепторов, T2R (гены *Tas2r*), отвечающее за восприятие горького вкуса, гораздо разнообразнее и содержит десятки белков [5, 186].

Обработка и кодирование первичной сенсорной информации начинается со вкусовых рецепторных клеток четырех типов, объединенных в эпителии языка и глотки во вкусовые почки, расположенные поодиночке или, что чаще, во вкусовых сосочках нескольких типов (грибовидные, желобовидные, листовидные). Глияподобные клетки I-го типа распознают соленый вкус. Клетки II-го типа экспрессируют рецепторы, связанные с G-белками, реагирующие на молекулы сладких, умами и горьких веществ. В тип III включают клетки, отвечающие на кислые стимулы. К IV типу относятся стволовые клетки – предшественники других типов вкусовых клеток [96].

Чувствительность вкусовых клеток II типа к сладким веществам обеспечивается мембранными белками T1R2 и T1R3. Они имеют типичное строение для рецепторов, связанных с G-белками: 7-витковый трансмембранный домен молекулы объединяет большой экстраклеточный домен (N-конец) с характерной конфигурацией, названной Venus flytrap, который в основном ответственен за рецепторную функцию, и внутриклеточный C-конец, который обеспечивает взаимодействие с G-белками [5, 7, 29, 68, 124, 186]. Восприятие сладкого вкуса осуществляется главным образом гетеродимером из субъединиц T1R2 и T1R3 [29]. Более 50 субстанций различной химической структуры вызывают у людей ощущение сладкого вкуса, этот набор включает моно- и дисахариды природного происхождения, спирты, широкий

набор искусственных малокалорийных сахарозаменителей, некоторые алкалоиды, а также дивалентные соли металлов, такие как FeSO_4 и ZnSO_4 [43, 68, 148, 186].

Глюкоза, сахароза, синтетический подсластитель сукралоза, аминокислоты взаимодействуют с экстраклеточными доменами рецептора, при этом T1R3 имеет большую аффинность к сахарозе, а T1R2 – к глюкозе. Циклакат и сладкий пептид монеллин взаимодействуют с трансмембранным доменом T1R3 [132]. Однако не все стимуляторы сладкого вкуса связываются с рецепторным участком Venus flytrap. Белок тауматин связывается с обогащенным цистеином коротким участком, соединяющим трансмембранный и N-концевой домены hT1R3 [43]. Наконец, белок браззеин взаимодействует сразу с многими сайтами обеих субъединиц hT1R2/hT1R3 [34, 132]. Особая популяция вкусовых клеток II типа (около 6%), локализованная в грибовидных сосочках, экспрессирует только T1R3 белок, в связи с чем в мембране этих клеток формируется низкоаффинный гомодимер T1R3/T1R3, реагирующий по всей видимости на высокие концентрации моно- и дисахаридов [16, 131]. Предполагается, что сенсорные функции могут выполнять и гомодимерные рецепторы T1R2/T1R2 [35, 203]. Известны межвидовые различия в чувствительности к сладким веществам, в частности мыши не реагируют на сахарозаменитель циклакат и некоторые аминокислоты [179].

Белок T1R3 также входит в состав рецептора (T1R1/T1R3), реагирующего на аминокислоты и такие усилители вкуса, как инозин и гуанозин монофосфат [5, 29]. Человеческая форма hT1R1/hT1R3 распознает глутаминовую L-Glu и аспарагиновую L-Asp кислоты, а мышиная mT1R1/mT1R3 – другие L-аминокислоты: аланин, серин, глутамин, треонин, глицин, метионин, аргинин, аспарагин [179].

Во вкусовых клетках II типа рецептор T1R2/T1R3 связан с гетеродимером G-белков, состоящим из $G\alpha$ субъединицы гастродуцина $G\alpha_{\text{gust}}$ ($G\alpha_3$), которая относится к подсемейству $G\alpha_i/o$ (ген GNAT3) специфическому для вкусовой системы, β -субъединицы $G_{\beta 1}$ или $G_{\beta 3}$ (GNB1/3) и γ -субъединицы $G\gamma_{13}$ (GNG13) [120, 153, 186]. Внутриклеточный сигнальный каскад реагирует при взаимодействии рецептора с лигандом, что приводит к диссоциации $G\beta\gamma$ -димера и активации α -гастродуцина, который стимулирует фосфолипазу C- $\beta 2$, расщепляющую мембранный фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат на две молекулы, инозитол 1,4,5-трифосфат и диацилглицерол. Инозитол 1,4,5-трифосфат активирует рианодиновые рецепторы, что ведет к высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточных депо. Повышение $[\text{Ca}^{2+}]_i$ стимулирует на базолатеральной мембране

клеток неселективные катионные каналы транзиторного рецепторного потенциала TRPM5 и по новым данным TRPM4 [13], что позволяет Na^+ поступать в клетку и приводит к генерации потенциала действия и выходу медиатора (АТФ) из специализированных каналов, сформированных из двух молекул белка *rappeixin 1* [52, 29, 84, 120, 151, 152, 186]. АТФ взаимодействует с пуриновыми рецепторами P2X2/P2X3 на афферентных нервных окончаниях, передающих в ЦНС сигнал о контакте с тастантом [53]. Помимо α -гастродуцина, T1R могут быть связаны с другими α -субъединицами, представителями *Gai/o*, в частности α -трансдуцином, *Gai2*, *Gai3*, так и других подсемейств — *Gaq*, *Ga12/13* или *GaS* [120, 153, 186, 200]. В частности, белок *Ga14* из подсемейства *Gaq* экспрессирован в корневых отделах языка вместо гастродуцина [186]. За счет этого может образовываться связь с другими внутриклеточными сигнальными каскадами, как это бывает при передаче сигнала от разных сахарозаменителей. Так, T1R рецепторы способны активировать и аденилатциклазу, что приводит к росту концентрации цАМФ [120, 186].

Вкусовые клетки II типа также выделяют ацетилхолин [36, 134]. В то время как АТФ выполняет основную медиаторную функцию, передавая сигнал от вкусовых клеток к афферентным нервам, другие медиаторы скорее всего модулируют активность вкусовых клеток через аутокринные и паракринные пути [30]. Ряд недавних работ показывает, что экспрессия вкусовых рецепторов связана с уровнем нутриентов в крови, это показано как для глюкозы, так и для аминокислот, солей и других классов вкусовых веществ [31, 161].

Действие ряда растительных алкалоидов направлено на систему T1R. Например, в южноамериканских растениях рода *Stevia*, в особенности *S. rebaudiana*, содержатся сладкие гликозиды — стевииозиды, широко используемые сейчас как природный сахарозаменители [111]. Обратное действие показано у протеина гурмарина, выделенного из прорастающего в Индии растения *Gymnema sylvestre*, который является ингибитором рецепторов сладкого вкуса у грызунов [172]. Для человека найден и уже активно применяется в пищевой индустрии ингибитор сладкого вкуса лактизол (2,4-метоксифенол-пропионовая кислота), встречающийся в обжаренных кофейных зернах [70, 85].

ВОСПРИЯТИЕ СЛАДКОГО ВКУСА — ПОЛИМОРФНЫЙ ПРИЗНАК

В ранних психофизических экспериментах было показано, что по отношению к сладкому люди разделяются на так называемых “любителей” (“sweet-likers”), у которых предпочтение (гедоническая реакция) растет с концентрацией тастанта, и “нелюбителей” (“sweet-dislikers”), у которых с

ростом концентрации возникает неприятие [116]. Отмечались и более комплексные реакции, когда рост предпочтения с концентрацией замедляется и после достижения максимума спадает почти до нейтрального уровня [117]. Недавнее тестирование широкого набора концентраций сахарозы (1–35%) показало, что именно этот тип реакции характерен для большей части (50%) испытуемых [80, 81].

Инбредные линии лабораторных мышей также различаются по порогам чувствительности и уровню потребления сладкого, что достаточно давно позволило охарактеризовать их как имеющих так называемые чувствительные и нечувствительные (“taster” и “nontaster”) аллели гена предполагаемого рецептора [4, 8, 9]. В конце 1970-х гг. было показано, что у мышей предпочтение растворов сахараина определяется аллельными вариантами одного аутосомного локуса, названного по лиганду *Sac* (saccharine). Его доминантная аллель *Sac^b*, первоначально обнаруженная у мышей линии C57BL/6, определяет повышенное предпочтение сахараина и, как затем было показано, других сладких веществ, а также аминокислот, а рецессивная аллель *Sac^d*, имеющаяся у линий DBA/2, 129P3/J и др., ассоциируется с их меньшим потреблением [9]. Накопленные за годы исследований данные позволили нескольким исследовательским коллективам к началу XXI века независимо показать, что локус *Sac* идентичен гену *Tas1r3*, расположенному в дистальной части короткого плеча 4-ой хромосомы мыши и кодирующему рецепторный белок T1R3 [7, 113, 131]. У человека ортолог этого гена *TAS1R3* находится в коротком плече хромосомы 1 [4].

Случаи выпадения генов *Tas1r* или нарушения транскрипции (псевдогенезация) выявлены в разных таксонах: панды, куриные, китообразные, ластоногие и кошачьи, что подтверждает связь видовых особенностей предпочтений сладкого и вкуса аминокислот с потерей этих генов [2, 4]. Так, широко известное исчезновение чувствительности к сладкому у кошачьих является результатом псевдогенезации *Tas1r2* [4]. Специфическую диету большой панды *Ailuropoda melanoleuca*, состоящую на 99% из побегов бамбука, связывают с выпадением чувствительности к аминокислотам, вызванным псевдогенезацией гена *Tas1r1* [4, 5]. Пищевые предпочтения таких облигатных хищников, как морские львы, тюлени, усатые и зубатые киты [86], а также пингвины [201] сочетаются с инактивацией всех трех генов *Tas1r1–3*. Наконец, у некоторых лягушек гены рецепторов семейства T1R вообще не обнаружены [4, 5]. Хорошей иллюстрацией биологической значимости системы T1 рецепторов является то, что на фоне утраты T1R2 рецепторного белка у большинства современных птиц, питающиеся

нектаром колибри *Archilochus colibris* восполнили его функцию за счет мутации гена *Tas1r1* рецептора T1R1, который перестал реагировать на аминокислоты и приобрел аффинность к сахарам [12].

Показано, что у мышей удаление генов *Tas1r2* и *Tas1r3* угнетает нейрональные реакции на сладкие вещества в тесте краткого доступа и полностью подавляет поведенческое предпочтение натуральных сахаров и низкокалорийных искусственных сахарозаменителей. При длительной экспозиции к сладким веществам нокаут генов исключает потребление некалорийных сахарозаменителей и снижает потребление низких, но не высоких концентраций натуральных сахаров, повышая гедонический порог реакции [35, 63, 127, 203]. Отличие эффектов сахарозаменителей от сахаров обусловлены тем, что помимо T1R-опосредованных, существуют и альтернативные пути чувствительности [135, 186]. Кроме того, постабсорбционные эффекты пищи не менее важны, чем ее первоначальное вкусовое восприятие, и способны обуславливать потребление изначально не предпочитаемых калорийных продуктов без выраженного сладкого или иного привлекательного вкуса [157, 158]. В то же время удаление *Tas1r1* изменяет пищевое предпочтение аминокислот, но не исключает его полностью, так как имеются другие пути сигнализации, предположительно связанные с метаболитными рецепторами глутамата (mGLUR) [5, 29, 123].

Варьирование аминокислотной последовательности субъединиц рецепторного гетеродимера T1R2/T1R3 оказывает существенное влияние на качественное и количественное восприятие сладких веществ. Хотя структура T1-рецепторов филогенетически относительно постоянна у разных видов, в частности 70% гомология обнаруживается у грызунов и людей [131], имеющиеся различия оказываются достаточными, чтобы менять восприятие сладкого вкуса. Так, грызуны практически нечувствительны ко многим искусственным подсластителям, воспринимаемым людьми как сладкие, таким как аспартам, неотам, цикламат, неогесперидин дигидрохалкон, а также сладким белкам браззеину, монеллину и тауматину. Точно так же грызуны не так активно предпочитают сукралозу как люди [115]. Вероятно, эти изменения в структуре вкусовых генов закреплялись эволюционно как адаптация к рациону питания [2].

Эволюционно закрепленные аллельные варианты *Tas1r2* и *Tas1r3* предопределяют внутривидовые количественные различия в чувствительности и предпочтении сладкого. Анализ предпочтения сахара на 30 линий лабораторных мышей показал, что полиморфизм *Tas1r3* связан с тремя несинонимичными единичными нуклеотидными заменами (SNP), среди которых T179C, приводящая к замещению изолейцина на треонин в поло-

жении 60 в экстраклеточном N домене белка T1R3, оказывала наибольшее влияние на поведенческое предпочтение сладкого за счет формирования рецессивной (малочувствительной) аллели, и по всей видимости является причиной выявленного ранее *Sac*-полиморфизма [146]. Фенотипические проявления полиморфизма *Tas1r3* изучены *in vitro* и *in vivo*. Замена T179C, как показано *in vitro*, ограничивает конформационные изменения и снижает аффинность рецептора T1R3 при связывании с сахарозой, глюкозой и сукралозой, что существенно (до 10 кратного уровня для сахарозы) увеличивает эффективную дозу тастанта [132]. В исследованиях *in vivo* конгенные линии мышей 129P3/J.C57BL/6-*Tas1r3* [83] либо гибриды 129S2B6F1 [128], несущие доминантный ген B6-*Tas1r3*, демонстрировали большее предпочтение сахаров и искусственных сахарозаменителей по сравнению с носителями только рецессивной аллели.

В *TAS1R* генах человека также выявлены синонимичные и несинонимичные SNP, равно как и гаплотипы характерные для отдельных популяций, при этом ген *TAS1R3* оказался более эволюционно консервативным, а максимальная изменчивость выявляется у *TAS1R2*. Отмечается, что большее число SNP в *TAS1R3* свойственно африканской популяции [95]. Два выявленных SNP-полиморфизма в промоторе рецептора *TAS1R3* [59] влияют на оценку сладости сахарозы и встречаются в разных регионах земли с разной частотой, объясняя 16% вариации восприятия сахарозы в популяции. При этом проявление так называемых C-замен, определяющих усиленную реакцию, встречается во всех регионах за исключением Африки, а частота T-аллели с низкой оценкой наименьшая в Европейской популяции. Выявленные полиморфизмы *TAS1R2* влияют на потребление углеводов и пороги различения сахарозы в зависимости от индекса массы тела [39, 47], а также на концентрацию триглицеридов в крови [144]. Кроме того, показана связь между полиморфизмом *TAS1R2* и *GLUT2* с частотой кариеса зубов [149].

Таким образом, полученный к настоящему времени значительный объем экспериментальных данных позволяет с уверенностью судить, что вкусовые предпочтения позвоночных животных в большой степени зависят от наличия у них генов *Tas*, кодирующих разнообразные рецепторы вкуса, а чувствительность рецепторов прямо связана с полиморфизмом этих генов.

СЛАДКИЙ КОМПОНЕНТ ВКУСА ЭТАНОЛА

Низкие концентрации этанола можно рассматривать как естественный химический стимул, который появляется в процессе брожения и может быть индикатором созревания плодов [44].

Этанол является комплексным химическим раздражителем, действующим на вкусовые, обонятельные и соматосенсорные (ощущение нагрева и жжения) рецепторы [6]. При первых контактах с алкоголем влияние врожденных хеморецепторных реакций должно быть максимальным и в ряде случаев, например при слабом воздействии социальных факторов, таких как подражание, должно иметь определяющее влияние на дальнейшее потребление и реакцию отвергания. Связь вкусового восприятия и предпочтения сладкого и развития алкоголизма была обоснована в ранних работах, в которых показано, что алкогольная зависимость коррелирует с гедоническими реакциями на сладкие, но не горькие, растворы [87–89]. У инбредных линий мышей также была выявлена наследственная связь между склонностью к потреблению сладкого и повышенным потреблением растворов алкоголя [6, 8, 20]. Достаточно давно было установлено, что некоторые виды млекопитающих, включая людей, способны выделить сладкий и горький компоненты во вкусе этанола [140]. Мыши линии C57BL/6J [21] и крысы переносили выработанное условно-вкусовое избегание этанола на сахарозу и смеси сладких и горьких растворов, т.е. сладкий компонент вкуса этанола имеет для них сигнальное значение [93, 94, 105]. Показано, что аппликация раствора этанола на язык у мышей вызывает усиление импульсной активности прежде всего в чувствительных к сладкому волокнах вкусовых нервов [73, 154] и нейронах ядра одиночного тракта, которая может быть блокирована гурмарином, специфическим ингибитором сладкого вкуса у грызунов [40, 109]. Кроме того, выявлено определенное наложение друг на друга центральных механизмов гедонических ответов на этанол и подсластители, включая опийные, серотонинергические и дофаминергические пути [27, 56, 62, 66, 78, 143]. Сравнительный анализ предпочтения этанола у двух десятков инбредных линий мышей и их гибридов F1 и F2 показал, что мыши линии C57BL/6, для которой характерна высокая чувствительность к сладкому (носители тастер-аллели *Sac^b*) демонстрируют максимальное предпочтение этанола, а линий DBA и 129 с более слабым предпочтением подсластителей (нонтастер-аллель *Sac^d*) – минимальное [6, 8, 17, 129]. Генетический анализ гибридов от скрещивания мышей C57BL6/ByJ с линией 129P3/J показал, что различия в потреблении сладкого и этанола обусловлены сравнительно небольшой и частично перекрывающейся группой генов [8]. Один из таких генетических локусов, *Ar3q*, был картирован в 4-ой хромосоме и перекрывался с геном *Tas1r3*, на основе чего был сделан вывод об их идентичности. Позднее поведенческое тестирование показало, что аллельные варианты гена *Tas1r3* у конгенных и нокаутных мышей оказывают плейотропное действие на

восприятие и потребление подсластителей и этанола [4].

В то же время необходимо учитывать влияние ольфакторной составляющей действия этанола. Запах алкоголя и его раздражающее влияние для большинства животных являются безусловно отвергаемыми стимулами [93, 94]. Опыты с нарушением обоняния показали, что роль запаха в реакции на этанол меняется в зависимости от *Tas1r3*-генотипа. Мыши 129P3/J со слабой чувствительностью к сладкому воспринимают низкие концентрации этанола по запаху и избегают высокие концентрации, ориентируясь на запах, а не вкус. Для высокочувствительной линии C57BL/6ByJ негативный ольфакторный эффект этанола был значительно меньше [1].

ВКУСОВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К СЛАДКОМУ, НЕ СВЯЗАННАЯ С РЕЦЕПТОРАМИ T1R

Ряд процессов, происходящих в рецепторных клетках II типа при контакте с простыми сахарами, непосредственно не связаны с активностью T1R рецепторов. Экспрессирующийся в T1R3-позитивных вкусовых клетках II типа фермент сахараза-изомальтаза расщепляет на поверхности эпителия языка дисахариды, например, сахарозу до глюкозы и фруктозы [176]. Образовавшаяся глюкоза по крайней мере частично переносится в сенсорную клетку глюкозными транспортерами, выявленный набор которых схож с таковым у всасывающей клетки кишечника: высокоаффинный натрий-глюкозным котранспортер 1 (SGLT1), инсулин-независимый и зависимый транспортеры глюкозы 2-го и 4 типа (GLUT2, 4) и ряд других [125, 194]. Последние работы показывают, что SGLT1 во вкусовых клетках может непосредственно участвовать в рецепции глюкозы, что объясняет известный феномен потенциации реакции на сладкое солью [193]. У человека полиморфизм переносчиков GLUT2, GLUT4 коррелирует со вкусовым предпочтением сладкого и порогами чувствительности, а также с потреблением сладких продуктов и кариесом [50].

Увеличение концентрации глюкозы в цитоплазме рецепторной клетки, имеющей особую форму глюкокиназы (гексокиназа IV), стимулирует синтез АТФ, которая связывается с K_{ATP} каналом и вызывает его закрытие, вследствие чего рецепторная клетка деполяризуется. Этот процесс рассматривается как T1R-независимый механизм чувствительности к глюкозе [35, 125, 194]. Независимая от T1R реакция рецепторных клеток на сахара оказалась более выраженной при аппликации моносахаридов, что подтверждает участие в рецепции транспортеров глюкозы и/или K_{ATP} каналов [194]. Все это позволяет объ-

яснить, почему нокаут *Tas1r3* гена у мышей не устраняет полностью нейрональные реакции на сладкое. Так, при аппликации на язык калорийных сахаров в барабанной струне и языкоглоточном нерве, а также в нейронах ядра одиночного тракта, наблюдается рост импульсной активности и смена ее паттерна, что трактуется как наличие остаточной чувствительности к сахарам [35, 110, 186, 203]. Необходимо отметить, что это предполагает влияние уровня глюкозы крови на чувствительность рецепторов. Показано, что сами реакции вкусовых клеток требуют присутствия определенной концентрации глюкозы во внеклеточной среде, при котором K_{ATP} система поддерживает оптимальный уровень деполяризации мембраны. В то же время повышенная концентрация глюкозы при ее длительном действии может вызвать деполяризационный блок и нарушение реакции вкусовой клетки [194].

Таким образом, в рецепторных клетках вкусовых лукович присутствует еще и калорийный сенсор, в работе которого участвуют глюкозные транспортеры [38, 159]. Этот механизм позволяет различать уже на рецепторном уровне калорийный субстрат и искусственные некалорийные подсластители [176]. Известно, что именно T1R – независимые глюкозные транспортеры во вкусовых клетках запускают рефлекс мозговой фазы секреции инсулина. Апплицированные в ротовую полость сахара в течении 5 мин, т.е. задолго до всасывания глюкозы в кишечнике, стимулируют небольшой подъем концентрации инсулина в плазме крови. При этом мозговая фаза инсулиновой секреции сохраняется и у *Tas1r3*-нокаутных мышей [64]. Мыши, лишенные восприятия сладкого вкуса вследствие нокаута TRPM5, также сохраняют предпочтение калорийной сахарозы [37].

ПЕПТИДНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ВКУСОВЫХ СЕНСОРНЫХ КЛЕТОК

Вкусовая информация подвергается начальной обработке уже во вкусовых почках, в том числе при синаптической передаче. Установлено, что вкусовые клетки млекопитающих экспрессируют целый ряд пептидных гормонов и рецепторов, которые прежде рассматривались как относящиеся исключительно к работе нервной или пищеварительной систем. Роль этих пептидов в аутокринной регуляции и межклеточной коммуникации во вкусовых луковичах обсуждается достаточно подробно [76]. Возможно некоторые пептиды из вкусовых почек поступают в головной мозг или в периферические органы, а рецепторы вкусовых клеток реагируют на циркулирующие гормоны, т.е. вкусовые реакции могут зависеть от метаболического статуса организма или готовить организм к переработке потребленных нутриентов или токсинов [31, 92, 106, 130, 168, 169, 183].

Глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) обнаружен у мышей, крыс и макак в части вкусовых клеток II и III типа, в которых также присутствует фермент, необходимый для его автономного синтеза, протеин конвертаза PC1/3 [51, 168]. В желобовидных сочках на языке у мышей приблизительно половина GLP-1-содержащих клеток показывает иммунную реактивность к α -гаструдину и T1R3. Рецепторы GLP-1R отсутствуют на мембране вкусовых клеток, но находятся на нервных терминалях внутри вкусовой луковичи, что говорит в пользу паракринного действия синтезируемого в рецепторной клетке гормона, хотя можно допустить и попадание пептида в кровотоки. При этом, в отличие от крови и ткани кишечника, во вкусовых луковичах GLP-1 инактивируется медленно в связи с незначительным присутствием там дипептидазы DPP-IV [168]. Наличие GLP-1R во вкусовых луковичах заставляет задуматься об их роли в формировании вкусовой реакции. Показано, что у GLP-1-нокаутных мышей ослаблены поведенческие реакции на натуральные и искусственные подсластители, но реакция на вкус умами удивительным образом усиливалась [121, 168].

Глюкагон продуцируется в клетках II типа листовидных, грибовидных и желобовидных вкусовых сосочков, где он сосуществует с рецепторами глюкагона. В этих клетках всегда присутствует протеин конвертаза PC2, превращающая проглюкагон в глюкагон, и ее кофактор 7B2 [46, 168]. Подавляющее большинство клеток (95%), содержащих глюкагон, экспрессируют фосфолипазу C β 2 (PLC β 2), а 93% – белок T1R3 [46]. Таким образом, глюкагон и GLP-1 синтезируются в частично перекрывающихся популяциях вкусовых клеток. Фармакологическое или генетическое подавление синтеза глюкагона, как и GLP-1, приводило к ослаблению вкусовых реакций на сладкие вещества, хотя эффект глюкагона в отличие от GLP-1 определяется его аутокринным действием [168].

Экспрессия еще одного гормона ЖКТ, холецистокинина (ССК), была впервые выявлена во вкусовых клетках листовидных и желобовидных сосочков [75], при этом около 50% клеток были также иммунопозитивны к α -гаструдину, но только 15% экспрессировали T1R2 [162]. Эти данные позволяют считать, что ССК также оказывает влияние на периферическое восприятие сладкого и горького вкуса. Колокализация ССК и рецепторов ССК_A указывает на то, что пептид действует в основном аутокринно в пределах вкусовой почки, усиливая через фосфоинозитидный путь возбудимость рецепторов сладкого посредством продления деполяризации [69, 75, 76].

Листовидные и желобовидные сосочки языка крыс [74] и желобовидные сосочки человека [101], содержат большое количество клеток иммунореактивных к вазоактивному кишечному полипептиду (VIP). Причем у крыс около 60% со-

державших VIP клеток синтезируют α -гаструцин, а 19% – экспрессируют T1R2 [162]. Локализация рецепторов VIP (VPAC1 и VPAC2) в группе иммунореактивных к PLC β 2 вкусовых клеток [122] указывает на то, что VIP сигнализация реализуется в пределах вкусовой почки, при этом пока неизвестно, действует ли VIP как аутокринный или паракринный фактор [202]. Физиологическая роль VIP во вкусовых рецепторах не вполне ясна. VIP-нокаутные мыши в тесте краткого доступа показали небольшие отклонения в реакциях на сахарозу, а также горькие и кислые вещества, хотя присутствие VIP рецепторов во вкусовых клетках III типа пока не подтверждено [122].

Нейропептид Y (NPY)-позитивные вкусовые клетки присутствуют в листовидных, грибовидных и желобовидных вкусовых сосочках, а также в эпителии носонебного канала (резцового протока), причем NPY практически полностью локализован с CCK и VIP. Также в мембране вкусовых клеток мыши были найдены Y1, 2, 4, 5 рецепторы NPY [76]. У мышей рецептор Y4 обнаружен еще и в нервных окончаниях внутри вкусовой луковицы [79]. В то же время знания о функциях NPY во вкусовой системе недостаточны. Экзогенный NPY усиливает калиевые токи в изолированных вкусовых клетках, что в основном опосредуется рецепторами Y1 [202]. По аналогии с обонятельной системой делается предположение, что NPY может быть фактором пролиферации во вкусовых луковицах [72].

Во вкусовых луковицах также присутствует несколько компонентов сигнальной системы грелина. Грелин и его предшественник препрогрелин, а также участвующий в процессинге фермент протеин конвертаза PC1/3 коэкспрессируются в примерно 13% всех типов вкусовых клеток (I–IV) в желобовидных сосочках. Делеция грелина приводила к небольшому усилению реакции на кислые и соленые растворы в тесте краткого доступа, но никак не влияла на реакции на сладкие и горькие стимулы [169].

Галанин экспрессируется во многих вкусовых клетках желобовидных сосочков вместе с PLC β , α -гаструцином и адгезионным фактором нервных клеток. Последний известен как маркер III типа клеток. Там же выявлены рецепторы галанина – GalR2. Предполагается, что во вкусовой системе галанин является нейротрофическим фактором [119, 160].

КОДИРОВАНИЕ МОДАЛЬНОСТИ, ИНТЕНСИВНОСТИ И ГЕДОНИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ СЛАДКОГО ВКУСА

Раздражение вкусовых рецепторов сладкого приводит к генерации нейрональной активности на разных уровнях периферической и центральной нервной системы. Сигнал с периферии, распространяясь в ЦНС, в конечном итоге трансформируется в сенсорные образы, которые несут

информацию о различных характеристиках вкусового агента, таких как вкусовое качество (модальность), привлекательность (гедоническая ценность) и интенсивность (концентрация стимула) [48, 49].

На периферии качество вкуса (сладкий, умами и горький), по крайней мере в низкой концентрации, идентифицируют многочисленные, но не все, узко настроенные рецепторные вкусовые клетки II типа [181], т.е. происходит кодирование по принципу меченой линии [48]. Повышение концентрации тастанта может расширить настройку некоторых специализированных клеток, которые принято классифицировать как непостоянную меченую линию [136]. В грибовидных вкусовых сосочках до 70% чувствительных клеток II типа являются специализированными, в то время как 30% имеют широкую настройку и чаще всего реагируют на два вкусовых качества, сладкий/умами (10%) и соленый/другое (20%). Интересно, что сенсорные клетки II типа, реагирующие одновременно на сладкий и горький сигналы, во вкусовых почках не обнаружены, в то же время нейроны с такими настройками встречаются в коленчатом ганглии (Ganglion geniculi) и в коре больших полушарий [71].

Кодирование сладкой модальности вкусового стимула обеспечивается популяцией чувствительных клеток II типа, содержащих комбинацию T1R2 и T1R3 белков [131]. Ряд вопросов пока остаются без ответа. Так, не ясно, может ли возбуждение небольшой популяции вкусовых клеток II типа, экспрессирующих только T1R3, что предполагает существование во вкусовой системе низкоаффинного рецептора T1R3/T1R3 [16, 131], индуцировать положительную поведенческую реакцию на сладкое. Не выяснено также, реагирует ли эта группа клеток на вкус умами.

Обоснование кодирования по принципу меченой линии наглядно продемонстрировали Zhao и соавт. [203], которым удалось экспрессировать во вкусовых клетках вместе с белком T1R2 опиатный рецептор RASSL, активируемый безвкусным спирадолином. В результате предъявление трансгенным мышам спирадолина вызывало такие же положительные поведенческие реакции, как и на сладкие растворы. В другом не менее изящном эксперименте, экспрессия рецепторов горького (hT2R16) во вкусовых клетках, чувствительных к сладкому (T1R2-позитивных) стимулировала активное потребление животным ранее отвергаемого горького вещества [126].

Сигнал от основных первичных сенсоров сладкого вкуса, клеток II типа, имеющих рецептор T1R2/T1R3, передается первичным афферентным нейронам, которые относят к “лучше воспринимающим сладкое” (“sweet-best”), они же “селективные к сладкому” (“sweet-selective”) [57, 152, 180, 190]. Эти нейроны усиленно реагируют на сладкие воздействия в ряду вкусовых стимулов, либо реагируют исключительно на сладкое.

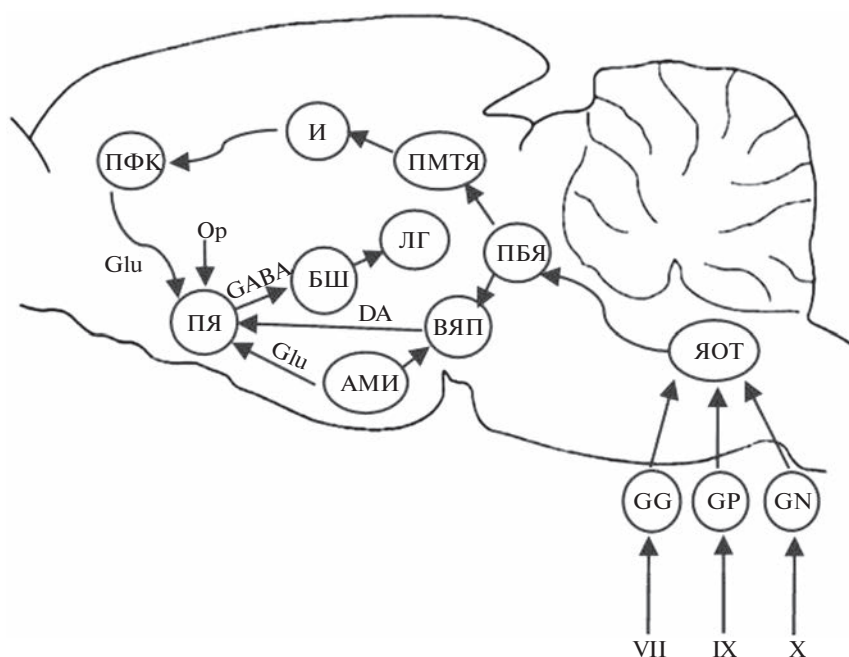


Рис. 1. Взаимодействие нервных центров вкусовой сенсорной системы с системой подкрепления и гомеостатическими центрами.

VII – ветвь лицевого нерва (*Chorda tympani*), IX – языкоглоточный нерв, X – блуждающий нерв, GG – коленчатый ганглий (*Ganglion geniculi*), GP – каменный ганглий (*Ganglion petrosum*), GN – узловатый ганглий (*Ganglion nodosum*), ЯОТ – ядро одиночного тракта (*n. tractus solitarius*); ПБЯ – парабрахияльное ядро (*n. parabrachiales*); ПМТЯ – вентральное постеромедиальное таламическое ядро (*n. ventralis posteromedialis*); ВЯП – вентральное ядро покрывки (*Area tegmentalis ventralis*); ПЯ – прилежащее ядро (*n. accumbens*); ПФК – префронтальная кора (*Cortex prefrontalis*); ИК – инсулярная кора (*Cortex insularis*); АМИ – миндалевидное тело (*Corpus amygdaloideum*); БШ – вентральное ядро бледного шара (*Globus pallidus*); ЛГ – латеральный гипоталамус (*Hypothalamus lateralis*); DA – дофамин; GABA – γ -аминомасляная кислота; Glu – глутаминовая кислота; Ор – опиоиды.

От вкусовых почек грибовидных сосочков и от сосредоточенных в передней части языка листовидных сосочков берут начало афферентные волокна, идущие в составе барабанной струны *Chorda tympani* – ветви лицевого нерва (VII пара черепномозговых нервов). Тела этих сенсорных нейронов находятся в коленчатом ганглии (*Ganglion geniculi*, GG). Листовидные сосочки задней части языка и желобовидные сосочки иннервируются сенсорной ветвью языкоглоточного нерва (IX). Тела этих афферентных нейронов находятся в *Ganglion petrosum*. Корень языка, надгортанник и гортань иннервируются верхней гортанной ветвью блуждающего нерва (X). Верхняя гортанная ветвь и языкоглоточный нерв также участвуют в рефлексах глотания и рвоты [138, 173]. Перечисленные вкусовые нервные волокна проецируются в первый релейный центр вкусовой системы (рис. 1) – ростральную часть ядра одиночного тракта (*Nucleus tractus solitarius*; ЯОТ). Вторым релейным узлом восходящих вкусовых путей у грызунов является парабрахияльное ядро моста (*Nucleus parabrachiales*; ПБЯ). Третий центральный нейрон вкусовой сенсорной системы лежит в паравентрикулярной части вентрального постеромедиального таламического ядра (ПМТЯ). Это таламическое ядро посылает проекции во вку-

совую зону инсулярной коры (ИК). У обезьян, однако, вкусовые восходящие волокна от ЯОТ направляются прямо в ПМТЯ, минуя ПБЯ [15].

Оценка импульсных реакций вкусовых нервов, а также данные кальциевой визуализации для нейронов GG показали, что они похожи на реакции вкусовых клеток II типа, т.е. большинство нервных единиц на этом уровне являются специализированными и реагируют на определенное вкусовое качество, а меньшая часть характеризуется генерализованными ответами сразу на несколько модальностей [14]. В частности, делеция T1R3 у мышей нарушает реакции меченой линии на сладкий и умами вкусы [32]. Однако уже на таком низком уровне обработки сенсорной вкусовой информации присутствуют нейроны с широкой настройкой. Увеличение концентрации тастанта (интенсивности стимула) превращает исходно узкую настройку сенсорных клеток GG в широкую [189]. Интересно, что относительно недавно в нейронах этого ганглия были обнаружены генные маркеры пяти основных вкусовых модальностей. Нейроны GG, предпочтительно реагирующие на вкус умами, экспрессировали ген кадгерина 4 (*Cdh4*), чувствительные к горькому – кадгерина 13 (*Cdh13*); ген *spon1* (спондин-1) выявили в нейронах, дифференцирующих сладкий

вкус; для единиц, реагирующих на соленый вкус, был характерен ген транскрипционного фактора *Egr*, а ген проэнкефалина (*Perk*) – для клеток, реагирующих на кислое [198].

В высших мозговых центрах обработки вкусовой сенсорной информации преобладают нейроны с широкой настройкой, реагирующие на разные качества вкусового стимула, хотя присутствуют и специализированные единицы. В то же время остается неясным, какая из нейронных реакций необходима для восприятия качества вкусового сигнала, в частности сладкого вкуса. Chen и соавт. [32] составили густотопическую карту инсулярной коры мыши под наркозом, которая отчетливо демонстрирует концентрацию ответов на горький вкус в задней области данной зоны коры, а реакций на сладкие стимулы – в передней, т.е. пространственное разделение нейронных кластеров. У линий мышей с нокаутом генов вкусовых рецепторов вместе с исчезновением специализированных вкусовых рецепторов исчезали зоны преимущественного реагирования на вкусовое качество, что позволяет считать такие зоны продолжением меченой линии [32]. Тем не менее не все исследователи подтверждают наличие специализированных зон в первичной вкусовой коре. Методами кальциевой визуализации и электрофизиологических отведений в задней части инсулярной коры были выявлены лишь нейроны с широкой настройкой [54, 55, 103, 112, 114]. Более того, было показано, что большинство нейронов задней инсулярной коры являются мультисенсорными, реагирующими скорее на аверзивные стимулы – болевые раздражители и горькие вещества [61].

Густотопическая концепция представительства вкусовых модальностей у человека не получила достаточного подтверждения. Регистрация первичных вкусовых ответов в коре у человека с помощью функциональной магниторезонансной томографии раскрыла более сложную, чем у мышей, картину со значительным перекрытием зон, в которых представлены различные вкусовые качества, и с большой индивидуальной вариабельностью [3]. Иногда изменение концентрации тастанта полностью меняло локализацию вкусовых зон [26, 142]. Как в первичной вкусовой инсулярной коре человека, так и в зонах, определяющих гедонические и аверзивные реакции на вкус, модальности не были представлены густотопически, но реализовывались через комбинаторный сетевой код [3].

Инсулярная кора имеет большое значение для формирования гедонических реакций. Оптогенетическая стимуляция сладких и горьких вкусовых кластеров в инсулярной коре мыши вызывает как поведенческие реакции предпочтения (аппетитивные), так аверзивные и тревожные ответы, независимо от наличия самих вкусовых стимулов [61, 141].

Восприятие сладкого вкуса имеет выраженный эмоциональный аспект, связанный с активностью лимбической системы, и сопровождается гедонической или аппетитивной (palatable) реакцией, что является одной из главных причин избыточного потребления сахаров у подавляющего большинства видов [19, 68]. Поведенческим коррелятом гедонической значимости стимула является изменение пищевого поведения, например, инициация реакции, ее усиление, прекращение еды или питья. Наиболее часто используемым экспериментальным показателем предпочтения раствора тастанта является оромоторная реакция: ускорение или замедление лакания в зависимости от концентрации [174]. Обычно регистрация оромоторного ответа производится в тесте краткого доступа, когда контакт с раствором определенного вкуса непродолжителен (обычно ≤ 5 с), что исключает сильный постабсорбционный эффект [196].

Хотя сладкий вкус обычно вызывает положительную аппетитивную реакцию, вкусовые ощущения и данный тип реакции не всегда развиваются параллельно. Аппетитивные реакции могут изменяться с опытом, например, когда развивается условнорефлекторная вкусовая аверзия. В этом случае животное продолжают ощущать сладкий вкус вещества, но выученно снижает его потребление [60].

Важнейшей нервной структурой в реализации эмоциональной составляющей вкусовых реакций является вентральное ядро покрышки (Area tegmentalis ventralis; ВЯП), входящее в мезолимбическую дофаминовую (ДА) систему (рис. 1). У грызунов импульсная активность более половины нейронов этого ядра коррелирует с реакциями вознаграждения при потреблении предпочитаемых растворов. В то же время реакция этих нейронов не отражает вкусовую модальность и остается такой же, как при контакте животного с водой [164]. На уровне ВЯП гиперфагия стимулируется взаимодействием бензодиазепиновой и опиоидной систем с дофаминовой системой. Разрушение ВЯП приводит к резкому уменьшению потребления раствора сахарозы, но не влияет на потребление менее предпочитаемых тастантов [164, 166].

Другой важной областью головного мозга в системе вкусового подкрепления является прилежащее ядро (Nucleus accumbens; ПЯ), которое осуществляет конвертацию мотивации (аппетитивной реакции) в потребление (питание) [175]. Наиболее выраженная гиперфагия, вызванная действием опиоидов, развивается после их инъекции в оболочку ПЯ [11]. К ПЯ приходят центральные вкусовые сенсорные пути из ЯОТ [147, 155] и инсулярной коры [24]. Описаны пути, идущие от вкусовой зоны коры к префронтальной коре (ПФК), а также известно, что нейроны дорсомедиальной ПФК отвечают на вкусовые стимулы [91, 118, 163]. У бодрствующих крыс нейроны ПФК активировались во время лакания [190].

ПФК связана с подкорковыми центрами питания, ВЯП и ПЯ [24, 100]. Миндалевидное тело (*Corpus amygdaloideum*; АМИ) и ПФК направляют к ПЯ глутаматергические нервные волокна [150]. Глутаматергические волокна в ПЯ образуют синапсы с ГАМК-эргическими нейронами, составляющими до 90% нервных клеток данного ядра, которые подавляют пищевое потребление за счет торможения активности клеток вентрального ядра бледного шара (*Globus pallidus*; БШ) [82]. Эфферентные волокна БШ направляются в латеральный гипоталамус (ЛГ) – центр регуляции потребления пищи. Микроинъекция блокаатора рецепторов ГАМК-А в БШ стимулирует потребление предпочитаемой пищи, но не влияет на потребление воды [165, 175].

Пищевое предпочтение имеет особое значение в регуляции потребления. Основной структурой, регулирующей пищевое поведение, является гипоталамус, главную роль в котором играют многочисленные нейропептиды, воздействующие на аппетит [156]. Установлено, что внутрижелудочковое введение орексина, NPY и меланин-концентрирующего гормона стимулирует потребление раствора сахара, а питье раствора сахара в свою очередь усиливало экспрессию иРНК орексина и NPY. Избыточное потребление сладкого раствора под действием нейропептидов гипоталамуса зависело также от уровня опиоидов [58]. В этой реакции участвуют эндогенные опиоиды, такие как эндорфин в аркуатном ядре гипоталамуса [191].

РЕЦЕПЦИЯ ГЛЮКОЗЫ В ЦНС

Глюкоза – основной источник энергии в структурах головного мозга. Из общего количества глюкозы, потребляемого взрослым человеком в состоянии покоя, в головном мозге расходуется около 75%. В активную фазу головной мозг расходует до 90% от ее суммарного оборота в организме. Молекулы глюкозы переносятся из кровотока через гематоэнцефалический барьер и поступают в нейроны и глиальные клетки, где либо накапливаются в виде гликогена, либо подвергаются гликолизу и окислительному фосфорилированию, в результате чего образуется АТФ и другие метаболиты [187].

Концентрация глюкозы в головном мозге поддерживается в достаточно узком диапазоне, что достигается за счет реакций популяции центральных глюкозочувствительных нейронов и глии, и сочетанной активности поджелудочной железы, печени, каротидного тела и жировой ткани [177]. Глюкозочувствительные клетки экспрессируют вкусовые рецепторы T1, разнообразные транспортеры глюкозы, а также имеют соответствующие сигнальные каскады, включая ферменты так называемого метаболического сенсора. Разнообразие этих молекул в значительной мере определяет способность головного мозга интегрировать

множество сигналов для поддержания на необходимом уровне физиологических процессов в организме. В частности, реакции на внеклеточную концентрацию глюкозы влияют на ее транспорт и метаболизм, и в конечном счете на продукцию энергии и необходимых субстратов, транскрипционную активность и экспрессию генов.

Глюкозочувствительные нейроны ЦНС реагируют на изменение внеклеточной концентрации глюкозы изменением импульсной активности [25, 97, 98]. Данная популяция нейронов делится на глюкозозовозбудимые (*glucose-excited*, ГВ), активность которых усиливается при повышении концентрации внеклеточной глюкозы и тормозится низкой концентрацией, и глюкозотормозные (*glucose-inhibited*, ГТ), реакция которых угнетается высокими концентрациями внеклеточной глюкозы и усиливается при низкой концентрации [97]. Эти нейроны, а также и чувствительные к глюкозе астроциты, локализируются в гипоталамусе (аркуатное ядро, латеральная и вентромедиальная зона), стволе мозга (*area postrema* и ЯОТ) [25, 98], прилежащем ядре и миндалине [97], перегородке [170] и в коре [107]. ГВ-нейроны аркуатного ядра содержат проопиомеланокортин, а в ЛГ продуцируют меланин-концентрирующий гормон. ГТ-нейроны представлены несколькими анатомически и функционально различимыми подгруппами, включающими орексин/гипокретиновые нейроны латерального гипоталамуса, NPY/AgRP клетки аркуатного ядра и SF-1 вентромедиального ядра [99]. Уменьшение мозгового уровня глюкозы активирует ГТ-нейроны гипоталамуса, перифорникальной области и ствола мозга и запускает последовательность нейрогуморальных реакций обратной связи, включающую симпатoadреналовую активацию, повышение уровня эпинефрина, норэпинефрина и глюкагона в плазме, что в свою очередь стимулирует глюконеогенез в печени и почках и ингибирует секрецию инсулина поджелудочной железой. Острое повышение уровня глюкозы приводит к угнетению глюкозотормозных нейронов и активации глюкозозовозбудимых единиц, с последующей стимуляцией выделения инсулина и подавлением печеночной продукции глюкозы путем снижения глюконеогенеза и гликогенолиза [99]. Очевидно, что присутствие глюкозочувствительных клеток в прилежащем ядре и миндалине создает дополнительный механизм вовлечения этих структур в реакции вознаграждения [97]. Также перечисленные отделы мозга координируют питание и энергозатраты [91]. В частности, аркуатное ядро играет ведущую роль в регуляции обмена глюкозы. Глюкоза и гормоны из кровотока имеют облегченный доступ к медиобазальной области гипоталамуса, где находится это ядро, поскольку здесь повышена проницаемость гематоэнцефалического барьера [18].

Важнейшую роль в запуске мозговых нейронных реакций на изменение внеклеточной концентрации глюкозы играет хорошо изучен-

ный механизм метаболической детекции, связанный с наличием особой изоформы фермента глюкокиназы и K_{ATP} каналов. Транспорт глюкозы в клетку при этом обеспечивается переносчиками GLUT2 и SGLT1 [25, 90]. Кроме того, в метаболическую реакцию на изменение концентрации глюкозы и сдвиги в уровне АТФ вовлечен ряд ферментов внутриклеточного сигнального каскада, например, цАМФ-активируемая протеинкиназа [33]. Однако если K_{ATP} каналы в целом широко экспрессированы в мозгу, то SUR1, субъединица панкреатического K_{ATP} канала β -клеток и глюкокиназа были обнаружены в некоторых, но не во всех глюкозозовозбудимых нейронах [65]. В то же время эти нейроны в переживающих срезах реагируют и на неметаболизируемый аналог глюкозы — 2-деокси-D-глюкозу. Эти и другие данные определенно свидетельствуют в пользу наличия неметаболических механизмов детекции, независимых от K_{ATP} . Предполагается, что выгода непосредственной мембранной рецепции глюкозы нейронами может состоять в том, что восприятие уровня глюкозы “открепляется” от энергетического статуса клетки [65].

Гипергликемия и гипогликемия влияют на экспрессию низкоаффинных глюкозных транспортеров GLUT2 [108] и SGLT3 [45, 139] в нейронах и астроцитах гипоталамуса и ствола головного мозга [18, 97, 98, 145], а также АМИ и ПЯ [97]. Максимальная экспрессия GLUT2 выявлена в астроцитах и таницитах, разновидностей эпендимальных и гипоталамических глиальных клеток [90, 177]. Действуя в ЯОТ и дорзальном моторном ядре блуждающего нерва, GLUT2 опосредует усиление импульсной активности парасимпатических волокон и секрецию глюкагона [177]. Известно о нарушении пищевого поведения у мышей с недостаточностью GLUT2 [10].

Натрий-глюкозный транспортер 1 (SGLT1) присутствует в глюкозочувствительных нейронах различных мозговых структур, в основном в гипоталамусе, среднем мозге и в стволе [90, 185, 188, 197]. Также есть данные, что в гипоталамусе функции глюкозного сенсора выполняет SGLT3 [137, 188]. Вход глюкозы в клетку через SGLT, который сопровождается входящим током Na^+ ионов с одновременной активацией Na^+/K^+ насоса и гиперполяризующих Cl^- токов, может сместить мембранный потенциал как в сторону гиперполяризации (ГТ-нейроны), так и деполяризации (ГВ-нейроны) [25, 38].

Особый интерес вызывает присутствие в нейронах и астроцитах головного мозга вкусовых рецепторов T1 [18, 28, 77, 97, 98, 104, 145]. Гены *Tas1r2* и *Tas1r3*, а также ген α -гастдуцина (*Gnat3*) экспрессируются во многих структурах головного мозга. Сообщается, что их экспрессия в гипоталамусе намного больше, чем в коре и гиппокампе [77, 145]. Интрацеребровентрикулярное введение мышам после 24-часового голодания сукралозы, синтетического лиганда рецептора сладкого вку-

са, приводило к дозозависимому сокращению потребления корма, что также сопровождалось увеличением концентрации кальция в цитоплазме клеток и экспрессией *c-Fos* в аркуатном ядре. Реакция примерно 70% ГВ-нейронов подавлялась в присутствии блокатора рецептора сладкого вкуса гурмарина. Большинство нейронов аркуатного ядра, реагирующих на сукралозу не экспрессировали проопиомеланокортин (ПОМС). Тем не менее примерно в 20% ПОМС нейронов все-таки присутствовали белки T1R2 и T1R3 [98].

Уровень экспрессии T1R2 и T1R3 в гипоталамусе связан с метаболическим статусом организма. Показано, что после голодания уровень иРНК T1R2 повышается, в то время как в гиппокампе и коре экспрессия T1R2 и T1R3 не меняется [145]. Уровень иРНК T1R2 и T1R3 в культуре гипоталамических клеток мыши mHypoA-2/12 уменьшался в ответ на введение гормона насыщения лептина [28]. Сходным образом, действие высоких концентраций экстраклеточной глюкозы приводит к снижению иРНК T1R2 в культуре мышинных гипоталамических клеток N38 и mHypoA-2/12 [77]. Было показано, что экспрессия T1R2 и T1R3 уменьшается у мышей на фоне высококалорийной диеты, а также она была ниже у лептин дефицитной линии ob/ob [77, 145]. В целом эти данные показывают, что экспрессия субъединиц рецептора сладкого вкуса T1R2 и T1R3 в гипоталамусе тесно связана с концентрацией лиганда и метаболическим статусом. Избыток лиганда в гипоталамусе приводит к снижению экспрессии рецептора сладкого вкуса и десенситизации связанных с ним нервных путей. При голодании, напротив, отмечается усиление экспрессии T1R2/T1R3. Уменьшение интенсивности сигнала от рецептора сладкого вкуса в гипоталамусе при ожирении может провоцировать гиперфагию и нарушение гомеостаза глюкозы. Исследования на животных показали, что гипоталамические рецепторы сладкого вкуса (T1R2 + T1R3) участвуют в регуляции центральной и периферической секреции инсулина. Делается предположение, что стимуляция этих рецепторов может быть использована в терапии нарушений гормональной секреции и нервной трансмиссии [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сладкое — наиболее сильная вкусовая модальность, формирующая в значительной степени пищевое поведение и влияющая на гомеостаз. Контакт вкусовой рецепторной клетки II типа с веществом, которое органолептически характеризуется человеком как сладкое, активирует сложный ансамбль нервных центров вкусового анализатора, мезолимбических и гомеостатических ядер головного мозга. В результате густотопических и комбинаторных реакций этих структур формируется образ сладкого вкусового стимула с характерной модальностью, интенсивностью и гедонической ценностью.

Современные исследования механизмов анализа вкусового сигнала получили значительный импульс в результате обнаружения у большинства млекопитающих белков гетеродимерного мембранного рецептора сладкого вкуса T1R2 и T1R3, а также кодирующих их генов *Tas1r2* и *Tas1r3*. За счет сложной структуры надмембранных и трансмембранных доменов рецептор T1R2/T1R3 приобрел чрезвычайно широкую настройку, т.е. аффинность к различным классам веществ (углеводам, аминокислотам, солям металлов, разнообразным синтетическим подсластителям и вероятно к спиртам), что позволяет наиболее полно использовать легко метаболизируемую высококалорийную пищу. При этом эволюционный отбор сохранил значительное варьирование чувствительности рецептора T1R2/T1R3, что отразилось, например, у грызунов и человека на обособлении популяций с большей или меньшей чувствительностью к низким концентрациям сладкого. Приспособительный смысл такого отбора не вполне ясен.

На всех уровнях вкусового анализатора мембранная T1R2/T1R3-опосредованная рецепция сладкого функционирует синергично с так называемым метаболическим сенсором глюкозы, глюкокиназа- K_{ATP} -зависимым процессом, приводящим к деполяризации мембраны клетки. Мембранная T1R2/T1R3-опосредованная рецепция сладкого преобладает на периферии, где метаболические механизмы обеспечивают только остаточное возбуждение вкусовых рецепторных клеток II типа. Значение метаболического механизма реагирования на поступление глюкозы в цитоплазму извне возрастает в нейронах и астроцитах ЦНС. Тем не менее характерные для вкусовой луковицы рецепторные белки T1R2 и T1R3 присутствуют в центральных ядрах, причем сообщается об их наибольшей концентрации в гипоталамусе. Обсуждается их роль в модуляции реакций орексигенных и анорексигенных нейронов гипоталамуса, влияние на продукцию инсулина и взаимодействие с лептином.

Важным с физиологической и патофизиологической точки зрения свойством реакций вкусовой системы на сладкое на всех уровнях является изменение их настройки в зависимости от метаболического статуса организма. Это достигается за счет эндокринных, паракринных и аутокринных воздействий со стороны главным образом нейропептидов пищеварительной системы.

О возможном направлении дальнейших исследований в этой области можно судить, исходя из современных работ, показавших присутствие вкусовых рецепторов сладкого, несмотря на их название, за пределами ротовой полости и головного мозга. Большая концентрация рецепторных белков T1R2 и T1R3 обнаружена в эпителии кишечника, поджелудочной железе, печени, жировой ткани, костях, где они играют роль в местной регуляции метаболизма и оказывают системное воздействие на гомеостаз глюкозы и жировой об-

мен, о чем авторы надеются представить следующий научный обзор.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Государственной программой РФ 47 ГП (2019–2030), Тема № FMUG-2019-0001 раздел 64.1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лукина Е.А., Муровец В.О., Золотарев В.А. Экспериментальная anosmia нарушает реакцию избегания растворов этанола у мышей инбредной линии 129P3/j // Журн. Эвол. Биохим. и Физиол. 2020. Т. 56. № 1. С. 77–80. <https://doi.org/10.31857/S0044452920010088>
2. Antinucci M., Rizzo D. A matter of taste: lineage-specific loss of function of taste receptor genes in vertebrates // Front. Mol. Biosci. 2017. V. 4. P. 81. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00081>
3. Avery J.A., Liu A.G., Ingeholm J.E. et al. Taste quality representation in the human brain // J. Neurosci. 2020. V. 40. P. 1042–1052. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1751-19.2019>
4. Bachmanov A.A., Bosak N.P., Floriano W.B. et al. Genetics of sweet taste preferences // Flavour and Fragr. J. 2011. V. 26. P. 286–294. <https://doi.org/10.1002/ffj.2074>
5. Bachmanov A. A., Bosak N. P., Lin C. et al. Genetics of Taste Receptors // Curr. Pharm. Des. 2014. V. 20. P. 2669–2683. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990566>
6. Bachmanov A.A., Kiefer S.W., Tordoff M.G. et al. Chemosensory factors influencing alcohol perception, preferences and consumption // Alcohol. Clin. Exp. Res. 2003. V. 27. P. 220–231. <https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000051021.99641.19>
7. Bachmanov A.A., Li X., Reed D.R. et al. Positional cloning of the mouse saccharin preference (Sac) locus // Chem. Senses. 2001a. V. 26. Iss. 7. P. 925–933. <https://doi.org/10.1093/chemse/26.7.925>
8. Bachmanov A.A., Reed D.R., Tordoff M.G., Price R.A., Beauchamp G.K. Intake of ethanol, sodium chloride, sucrose, citric acid, and quinine hydrochloride solutions by mice: a genetic analysis // Behav. Genet. 1996. V. 26. P. 563–573. <https://doi.org/10.1007/BF02361229>
9. Bachmanov A.A., Tordoff M.G., Beauchamp G.K. Sweetener preference of C57BL/6ByJ and 129P3/J mice // Chem. Senses. 2001b. V. 26. Iss. 7. P. 905–913. <https://doi.org/10.1093/chemse/26.7.905>
10. Bady I., Marty N., Dallaporta M. et al. Evidence from glut2-null mice that glucose is a critical physiological regulator of feeding // Diabetes. 2006. V. 55. P. 988–995. <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1386>
11. Bakshi V.P., Kelley A.E. Feeding induced by opioid stimulation of the ventral striatum: role of opiate receptor subtypes // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993. V. 265. P. 1253–1260.
12. Baldwin M.W., Toda Y., Nakagita T. et al. Evolution of sweet taste perception in hummingbirds by transformation of the ancestral umami receptor // Science. 2014. V. 345. Iss. 6199. P. 929–933. <https://doi.org/10.1126/science.1255097>

13. *Banik D.D., Martin L.E., Freichel M. et al.* TRPM4 and TRPM5 are both required for normal signaling in taste receptor cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2018. V. 115. P. 772–781.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1718802115>
14. *Barretto R.P.J., Gillis-Smith S., Chandrashekar J. et al.* The neural representation of taste quality at the periphery // *Nature.* 2015. V. 517. P. 373–376.
<https://doi.org/10.1038/nature13873>
15. *Beckstead R.M., Morse J.R., Norgren R.* The nucleus of the solitary tract in the monkey: projections to the thalamus and brain stem nuclei // *J. Comp. Neurol.* 1980. V. 190. P. 259–282.
<https://doi.org/10.1002/cne.901900205>
16. *Behrens M., Meyerhof W.* Gustatory and extragustatory functions of mammalian taste receptors // *Physiol. Behav.* 2011. V. 105. P. 4–13.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.02.010>
17. *Belknap J.K., Crabbe J.C., Young E.R.* Voluntary consumption of alcohol in 15 inbred mouse strains // *Psychopharmacology.* 1993. V. 112. № 4. P. 503–510.
<https://doi.org/10.1007/BF02244901>
18. *Benford H., Bolborea M., Pollatzek E. et al.* A sweet taste receptor-dependent mechanism of glucosensing in hypothalamic tanycytes // *Glia.* 2017. V. 65. Iss. 5. P. 773–789.
<https://doi.org/10.1002/glia.23125>
19. *Berridge K.C., Kringelbach M.L.* Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals // *Psychopharmacology (Berl).* 2008. V. 199. P. 457–80.
<https://doi.org/10.1007/s00213-008-1099-6>
20. *Blizard D.A.* Sweet and bitter taste of ethanol in C57BL/6 and DBA2/J mouse strains // *Behav. Genet.* 2007. V. 37. P. 146–159.
<https://doi.org/10.1007/s10519-006-9121-4>
21. *Blizard D.A., McClearn G.E.* Association between ethanol and sucrose intake in the laboratory mouse: exploration via congenic strains and conditioned taste aversion // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2000. V. 24. P. 253–258.
22. *Bray G.A., Popkin B.M.* Calorie-sweetened beverages and fructose: what have we learned 10 years later // *Pediatr. Obes.* 2013. V. 8. P. 242–248.
<https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2013.00171.x>
23. *Breslin P.A.S.* An evolutionary perspective on food and human taste // *Curr. Biol.* 2013. V. 23. P. 409–418.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.04.010>
24. *Brog J.S., Salyapongse A., Deutch A.Y., Zahm D.S.* The patterns of afferent innervation of the core and shell in the “accumbens” part of the rat ventral striatum: immunohistochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold // *J. Comp. Neurol.* 1993. V. 338. P. 255–278.
<https://doi.org/10.1002/cne.903380209>
25. *Burdakov D., Gerasimenko O., Verkhratsky A.* Physiological changes in glucose differentially modulate the excitability of hypothalamic melanin-concentrating hormone and orexin neurons in situ // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. P. 2429–2433.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4925-04.2005>
26. *Canna A., Prinster A., Cantone E. et al.* Intensity-related distribution of sweet and bitter taste fMRI responses in the insular cortex // *Hum. Brain. Mapp.* 2019. V. 40. P. 3631–3646. <https://doi.org/10.1002/hbm.24621>
27. *Carroll M.E., Morgan A.D., Anker J.J., Perry J.L., Dess N.K.* Selective breeding for differential saccharin intake as an animal model of drug abuse // *Behav. Pharmacol.* 2008. V. 19. P. 435–460.
<https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32830c3632>
28. *Chalmers J.A., Jang J.J., Belsham D.D.* Glucose sensing mechanisms in hypothalamic cell models: Glucose inhibition of AgRP synthesis and secretion // *Mol. Cell Endocrinol.* 2014. V. 382. P. 262–270
<https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.10.013>
29. *Chandrashekar J., Hoon M.A., Ryba N. et al.* The receptors and cells for mammalian taste // *Nature.* 2006. V. 444. P. 288–294.
<https://doi.org/10.1038/nature05401>
30. *Chaudhari N., Roper S.D.* The cell biology of taste // *J. Cell Biol.* 2010. V. 190. P. 285–296.
<https://doi.org/10.1083/jcb.201003144>
31. *Chen K., Yan J., Suo Y., Li J., Wang Q., Lv B.* Nutritional status alters saccharin intake and sweet receptor mRNA expression in rat taste buds // *Brain Research.* 2010. V. 1325. P. 53–62.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.02.026>
32. *Chen X., Gabitto M., Peng Y. et al.* A gustotopic map of taste qualities in the mammalian brain // *Science.* 2011. V. 333. P. 1262–1266.
<https://doi.org/10.1126/science.1204076>
33. *Claret M., Smith M.A., Batterham R.L. et al.* AMPK is essential for energy homeostasis regulation and glucose sensing by POMC and AgRP neurons // *J. Clin. Invest.* 2007. V. 117. P. 2325–2336.
<https://doi.org/10.1172/JCI15116>
34. *Cui M., Jiang P., Maillet E. et al.* The heterodimeric sweet taste receptor has multiple potential ligand binding sites // *Curr. Pharm. Des.* 2006. V. 12. P. 4591–4600.
<https://doi.org/10.2174/138161206779010350>
35. *Damak S., Rong M., Yasumatsu K. et al.* Detection of sweet and umami taste in the absence of taste receptor T1r3 // *Science.* 2003. V. 301. P. 850–853.
<https://doi.org/10.1126/science.1087155>
36. *Dando R., Roper S.D.* Acetylcholine is released from taste cells, enhancing taste signalling // *J. Physiol.* 2012. V. 590. P. 3009–3017.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.232009>
37. *de Araujo I.E., Oliveira-Maia A.J., Sotnikova T.D. et al.* Food reward in the absence of taste receptor signaling // *Neuron.* 2008. V. 57. P. 930–941.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.032>
38. *Delaere F., Duchampet A., Mounien L. et al.* The role of sodium-coupled glucose co-transporter 3 in the satiety effect of portal glucose sensing // *Mol. Metab.* 2012. V. 2. P. 47–53.
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2012.11.003>
39. *Dias A.G., Eny K.M., Cockburn M. et al.* Variation in the TAS1R2 gene, sweet taste perception and intake of sugars // *J. Nutrigenet. Nutrigenomics.* 2015. V. 8. № 2. P. 81–90.
<https://doi.org/10.1159/000430886>
40. *Di Lorenzo P.M., Kiefer S.W., Rice A.G., Garcia J.* Neural and behavioral responsiveness to ethyl alcohol as a tastant // *Alcohol.* 1986. V. 3. P. 55–61.
[https://doi.org/10.1016/0741-8329\(86\)90071-6](https://doi.org/10.1016/0741-8329(86)90071-6)
41. *DiNicolantonio J.J., O’Keefe J.H., Wilson W.L.* Sugar addiction: is it real? A narrative review // *Br. J. Sports Med.* 2018. V. 52. P. 910–913.
<https://doi.org/10.1136/bjsports2017-097971>
42. *Dotson C.D., Geraedts M.C., Munger S.D.* Peptide regulators of peripheral taste function // *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2013. V. 24. P. 232–239.
<https://doi.org/10.1016/j.semdb.2013.01.004>

43. *DuBois G.E.* Molecular mechanism of sweetness sensation // *Physiol. Behav.* 2016. V. 164. P. 453–463. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.03.015>
44. *Dudley R.* Ethanol, fruit ripening, and the historical origins of human alcoholism in primate frugivory // *Integr. Comp. Biology.* 2004. V. 44. P. 315–323. <https://doi.org/10.1093/icb/44.4.315>
45. *Dunham I., Shimizu N., Roe B.A. et al.* The DNA sequence of human chromosome 22 // *Nature.* 1999. V. 402. № 6761. P. 489–495. <https://doi.org/10.1038/990031>
46. *Elson A.E., Dotson C.D., Egan J.M., Munger S.D.* Glucagon signaling modulates sweet taste responsiveness // *FASEB J.* 2010. V. 24. P. 3960–3969. <https://doi.org/10.1096/fj.10-158105>
47. *Eny K.M., Wolever T.M., Corey P.N., El-Sohemy A.* Genetic variation in TAS1R2 (Ile191Val) is associated with consumption of sugars in overweight and obese individuals in 2 distinct populations // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. V. 92. Iss. 6. P. 1501–1510. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29836>
48. *Erickson R.P.* The evolution and implications of population and modular neural coding ideas // *Prog. Brain Res.* 2001. V. 130. P. 9–29. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(01\)30003-1](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(01)30003-1)
49. *Erickson R.P.* A study of the science of taste: on the origins and influence of the core ideas // *Behav. Brain Sci.* 2008. V. 31. P. 59–75. <https://doi.org/10.1017/S0140525X08003348>
50. *Eriksson L., Esberg A., Haworth S., Holgerson P.L., Johansson I.* Allelic variation in taste genes is associated with taste and diet preferences and dental caries // *Nutrients.* 2019. V. 11. P. 1491. <https://doi.org/10.3390/nu11071491>
51. *Feng X.H., Liu X.M., Zhou L.H., Wang J., Liu G.D.* Expression of glucagon-like peptide-1 in the taste buds of rat circumvallate papillae // *Acta Histochem.* 2008. V. 110. P. 151–154. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2007.10.005>
52. *Finger T.E., Danilova V., Barrows J. et al.* ATP signaling is crucial for communication from taste buds to gustatory nerves // *Science.* 2005. V. 310. P. 1495–1499. <https://doi.org/10.1126/science.1118435>
53. *Finger T., Kinnamon S.* Purinergic neurotransmission in the gustatory system // *Auton. Neurosci.* 2021. V. 236. P. 102874. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102874>
54. *Fletcher M.L., Ogg M.C., Lu L. et al.* Overlapping representation of primary tastes in a defined region of the gustatory cortex // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. P. 7595–7605. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0649-17.2017>
55. *Fonseca E., de Lafuente V., Simon S.A., Gutierrez R.* Sucrose intensity coding and decision-making in rat gustatory cortices // *eLife.* 2018. V. 7. P. e41152. <https://doi.org/10.7554/eLife.41152>
56. *Fortuna J.L.* Sweet preference, sugar addiction and the familial history of alcohol dependence: shared neural pathways and genes // *J. Psychoactive. Drugs.* 2010. V. 42. P. 147–151. <https://doi.org/10.1080/02791072.2010.10400687>
57. *Frank M.E., Contreras R.J., Hettinger T.P.* Nerve fibers sensitive to ionic taste stimuli in chorda tympani of the rat // *J. Neurophysiol.* 1983. V. 50. P. 941–960. <https://doi.org/10.1152/jn.1983.50.4.941>
58. *Furudono Y., Ando C., Yamamoto C., Kobashi M., Yamamoto T.* Involvement of specific orexigenic neuropeptides in sweetener-induced overconsumption in rats // *Behav. Brain Res.* 2006. V. 175. P. 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.08.031>
59. *Fushan A.A., Simons C.T., Slack J.P., Drayna D.* Association between common variation in genes encoding sweet taste signaling components and human sucrose perception // *Chem. Senses.* 2010. V. 35. Iss. 7. P. 579–592. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjq063>
60. *Garcia J., Lasiter P.S., Bermudez-Rattoni F., Deems D.A.* A general theory of aversion learning // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1985. V. 443. P. 8–21. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1985.tb27060.x>
61. *Gehrlach D.A., Dolensek N., Klein A.S. et al.* Aversive state processing in the posterior insular cortex // *Nat. Neurosci.* 2019. V. 22. P. 1424–1437. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0469-1>
62. *George S.R., Roldan L., Lui A., Naranjo C.A.* Endogenous opioids are involved in the genetically determined high preference for ethanol consumption // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1991. V. 15. P. 668–672. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1991.tb00576.x>
63. *Glendinning J.I., Chyou S., Lin I.* Initial licking responses of mice to sweeteners: effects of Tas1r3 polymorphisms // *Chem. Senses.* 2005. V. 30. P. 601–614. <https://doi.org/10.1093/chemse/bji054>
64. *Glendinning J.I., Stano S., Holter M. et al.* Sugar-induced cephalic-phase insulin release is mediated by a T1r2 + T1r3-independent taste transduction pathway in mice // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015. V. 309. P. 552–560. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00056.2015>
65. *Gonzalez J.A., Reimann F., Burdakov D.* Dissociation between sensing and metabolism of glucose in sugar sensing neurons // *J. Physiol.* 2009. V. 587. Iss. 1. P. 41–48. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.163410>
66. *Gosnell B.A., Majchrzak M.J.* Centrally administered opioid peptides stimulate saccharin intake in nondeprived rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1989. V. 33. P. 805–810. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(89\)90474-7](https://doi.org/10.1016/0091-3057(89)90474-7)
67. *Groenewegen H.J., Berendse H.W., Haber S.N.* Organization of the output of the ventral striatopallidal system in the rat: ventral pallidal efferents // *Neurosci.* 1993. V. 57. P. 113–142. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90115-v](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90115-v)
68. *Gutierrez R., Fonseca E., Simon S.A.* The neuroscience of sugars in taste, gut-reward, feeding circuits, and obesity // *Cell Mol. Life Sci.* 2020. V. 77. P. 3469–3502. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03458-2>
69. *Hajnal A., Covasa M., Bello N.T.* Altered taste sensitivity in obese, prediabetic OLETF rats lacking CCK-1 receptors // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005. V. 289. P. 1675–1686. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00412.2005>
70. *Hamano K., Nakagawa Y., Ohtsu Y. et al.* Lactisole inhibits the glucose-sensing receptor T1R3 expressed in mouse pancreatic β -cells // *J. Endocrinol.* 2015. V. 226. P. 57–66. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0102>
71. *Han J., Choi M.* Comprehensive functional screening of taste sensation *in vivo* // *bioRxiv* 371682. 2018. <https://doi.org/10.1101/371682>
72. *Hansel D.E., Eipper B.A., Ronnett G.V.* Neuropeptide Y functions as a neuroproliferative factor // *Nature.* 2001. V. 410. P. 940–944. <https://doi.org/10.1038/35073601>

73. *Hellekant G., Danilova V., Roberts T., Ninomiya Y.* The taste of ethanol in a primate model: I. Chorda tympani nerve response in *Macaca mulatta* // *Alcohol*. 1997. V. 14. P. 473–484.
[https://doi.org/10.1016/s0741-8329\(96\)00215-7](https://doi.org/10.1016/s0741-8329(96)00215-7)
74. *Herness M.S.* Vasoactive intestinal peptide-like immunoreactivity in rodent taste cells // *Neurosci*. 1989. V. 33. P. 411–419.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90220-0](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90220-0)
75. *Herness S., Zhao F.L., Lu S.G., Kaya N., Shen T.* Expression and physiological actions of cholecystokinin in rat taste receptor cells // *J. Neurosci*. 2002. V. 22. P. 10018–10029.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-22-10018.2002>
76. *Herness S., Zhao F.L.* The neuropeptides CCK and NPY and the changing view of cell-to-cell communication in the taste bud // *Physiol. Behav*. 2009. V. 97. P. 581–591.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.043>
77. *Herrera Moro Chao D., Argmann C., Van Eijk M. et al.* Impact of obesity on taste receptor expression in extraoral tissues: emphasis on hypothalamus and brainstem // *Sci. Rep*. 2016. V. 6. P. 29094.
<https://doi.org/10.1038/srep29094>
78. *Hubbell C.L., Marglin S.H., Spitalnic S.J. et al.* Opioidergic, serotonergic, and dopaminergic manipulations of rats' intake of a sweetened alcoholic beverage // *Alcohol*. 1991. V. 8. P. 355–367.
[https://doi.org/10.1016/0741-8329\(91\)90573-f](https://doi.org/10.1016/0741-8329(91)90573-f)
79. *Hurtado M.D., Acosta A., Riveros P.P. et al.* Distribution of γ -receptors in murine lingual epithelia // *PLoS One*. 2012. V. 7. P. e46358.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046358>
80. *Iatridi V., Hayes J.E., Yeomans M.R.* Quantifying sweet taste liker phenotypes: time for some consistency in the classification criteria // *Nutrients*. 2019a. V. 11. № 1. P. 129.
<https://doi.org/10.3390/nu11010129>
81. *Iatridi V., Hayes J.E., Yeomans M.R.* Reconsidering the classification of sweet taste liker phenotypes: a methodological review // *Food Quality Pref*. 2019b. V. 72. P. 56–76.
<https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2018.09.001>
82. *Inui T., Shimura T., Yamamoto T.* The re-presentation of conditioned stimulus after acquisition of conditioned taste aversion increases ventral pallidum GABA release in rats // *Neurosci. Res*. 2007. V. 58. P. 67.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2007.06.397>
83. *Inoue, M., Glendinning, J. I., Theodorides, M. L. et al.* Allelic variation of the *Tas1r3* taste receptor gene selectively affects taste responses to sweeteners: evidence from 129.B6-*Tas1r3* congenic mice // *Physiol. Genomics* 2007. V. 32. Iss. 1. P. 82–94.
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00161.2007>
84. *Ishimaru Y.* Molecular mechanisms of taste transduction in vertebrates // *Odontology*. 2009. V. 97. P. 1–7.
<https://doi.org/10.1007/s10266-008-0095-y>
85. *Jiang P., Cui M., Zhao B. et al.* Lactisole interacts with the transmembrane domains of human T1R3 to inhibit sweet taste // *J. Biol. Chem*. 2005. V. 280. № 15. P. 15238–15246.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M414287200>
86. *Jiang P., Josue J., Li X. et al.* Major taste loss in carnivorous mammals // *PNAS*. 2012. V. 103. Iss. 13. P. 4956–4961.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1118360109>
87. *Kampov-Polevoy A.B., Garbutt J.C., Janowsky D.S.* Association between preference for sweets and excessive alcohol intake: a review of animal and human studies // *Alcohol Alcohol*. 1999. V. 34. Iss. 3. P. 386–395.
<https://doi.org/10.1093/alcac/34.3.386>
88. *Kampov-Polevoy A.B., Garbutt J.C., Khalitov, E.* Family history of alcoholism and response to sweets // *Alcohol: Clin. Exp. Res*. 2003. V. 27. Iss. 11. P. 1743–1749.
<https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000093739.05809.DD>
89. *Kampov-Polevoy A.B., Tsoi M.V., Zvartau E.E., Neznanov N.G., Khalitov E.* Sweet licking and family history of alcoholism in hospitalized alcoholic and non-alcoholic patients // *Alcohol Alcohol*. 2001. V. 36. Iss. 2. P. 165–170.
<https://doi.org/10.1093/alcac/36.2.165>
90. *Kang L, Routh V.H., Kuzhikandathil E.V. et al.* Physiological and molecular characteristics of rat hypothalamic ventromedial nucleus glucosensing neurons // *Diabetes*. 2004. V. 53. Iss. 3. P. 549–559.
<https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.549>
91. *Karádi Z., Lukáts B., Papp S. et al.* Involvement of forebrain glucosemonitoring neurons in taste information processing: electrophysiological and behavioral studies // *Chem. Senses*. 2005. V. 30. P. 168–169.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjh167>
92. *Kawai K., Sugimoto K., Nakashima K., Miura H., Ninomiya Y.C.* Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. V. 97. P. 11044–11049.
<https://doi.org/10.1073/pnas.190066697>
93. *Kiefer S.W., Lawrence G.J.* The sweet-bitter taste of alcohol: aversion generalized to various sweet-quinine mixtures in the rat // *Chem. Senses*. 1988. V. 13. P. 633–641.
<https://doi.org/10.1093/chemse/13.4.633>
94. *Kiefer S.W., Mahadevan R.S.* The taste of alcohol for rats as revealed by aversion generalization tests // *Chem. Senses*. 1993. V. 18. P. 509–522.
<https://doi.org/10.1037//0735-7044.102.5.733>
95. *Kim U.K., Wooding S., Riaz N. et al.* Variation in the human TAS1R Taste receptor genes // *Chem. Senses*. 2006. V. 31. Iss. 7. P. 599–611.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjj065>
96. *Kinnamon S.C., Finger T.E.* Recent advances in taste transduction and signaling // *F1000Res*. 2019. V. 8(F1000 Faculty Rev-2117).
<https://doi.org/10.12688/f1000research.21099.1>
97. *Kohno D.* Sweet taste receptor in the hypothalamus: a potential new player in glucose sensing in the hypothalamus // *J. Physiol. Sci*. 2017. V. 67. P. 459–465.
<https://doi.org/10.1007/s12576-017-0535-y>
98. *Kohno D., Koike M., Ninomiya Y. et al.* Sweet taste receptor serves to activate glucose- and leptin-responsive neurons in the hypothalamic arcuate nucleus and participates in glucose responsiveness // *Front. Neurosci*. 2016. V. 10. P. 502.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00502>
99. *Kosse C., Gonzalez A., Burdakov D.* Predictive models of glucose control: roles for glucose-sensing neurons // *Acta Physiol*. 2015. V. 213. Iss. 1. P. 7–18.
<https://doi.org/10.1111/apha.12360>
100. *Kosobud A.E., Harris G.C., Chapin J.K.* Behavioral associations of neuronal activity in the ventral tegmental area of the rat // *J. Neurosci*. 1994. V. 14. P. 7117–7129.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-11-07117.1994>

101. *Kusakabe T., Matsuda H., Gono Y. et al.* Immunohistochemical localisation of regulatory neuropeptides in human circumvallate papillae // *J. Anat.* 1998. V. 192. P. 557–564.
<https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.1998.19240557>
102. *Lapis T.J., Penner M.H., Lim J.* Humans can taste glucose oligomers independent of the hT1R2/hT1R3 Sweet Taste Receptor // *Chem. Senses.* 2016. V. 41. P. 755–762.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjw088>
103. *Lavi K., Jacobson G.A., Rosenblum K., Lüthi A.* Encoding of conditioned taste aversion in cortico-amygdala circuits // *Cell Rep.* 2018. V. 24. P. 278–283.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.06.053>
104. *Lazutkaite G., Soldà A., Lossow K., Meyerhof W., Dale N.* Amino acid sensing in hypothalamic tanycytes via umami taste receptors // *Mol. Metab.* 2017. V. 6. №11. P. 1480–1492.
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.08.015>
105. *Lawrence G.J., Kiefer S.W.* Generalization of specific taste aversions to alcohol in the rat // *Chem. Senses.* 1987. V. 12. P. 591–599.
<https://doi.org/10.1093/chemse/12.4.591>
106. *Le Roux C.W., Bueter M., Theis N. et al.* Gastric bypass reduces fat intake and preference // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011. V. 301. P. 1057–1066.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00139.2011>
107. *Lee K., Dixon A.K., Rowe I.C., Ashford M.L., Richardson P.J.* The high-affinity sulphonylurea receptor regulates KATP channels in nerve terminals of the rat motor cortex // *J. Neurochem.* 1996. V. 66. P. 2562–2571.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66062562.x>
108. *Leloup C., Arluison M., Lepetit N. et al.* Glucose transporter 2 (GLUT 2): expression in specific brain nuclei // *Brain Res.* 1994. V. 638. № 1-2. P. 221–226.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90653-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90653-x)
109. *Lemon C.H., Brassler S.M., Smith D.V.* Alcohol activates a sucrose-responsive gustatory neural pathway // *J. Neurophysiol.* 2004. V. 92. P. 536–544.
<https://doi.org/10.1152/jn.00097.2004>
110. *Lemon C.H., Margolskee R.F.* Contribution of the T1r3 taste receptor to the response properties of central gustatory neurons // *J. Neurophysiol.* 2009. V. 101. № 5. P. 2459–2471.
<https://doi.org/10.1152/jn.90892.2008>
111. *Lemus-Mondaca R., Vega-Gálvez A., Zura-Bravo L., Ah-Hen K.* Stevia rebaudiana Bertoni, source of a high-potency natural sweetener: A comprehensive review on the bio-chemical, nutritional and functional aspects // *Food Chem.* 2012. V. 132. № 3. P. 1121–1132.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.11.140>
112. *Levitan D., Lin J.-Y., Wachutka J. et al.* Single and population coding of taste in the gustatory cortex of awake mice // *J. Neurophysiol.* 2019. V. 122. P. 1342–1356.
<https://doi.org/10.1152/jn.00357.2019>
113. *Li X., Inoue M., Reed D.R., Huque T. et al.* High-resolution genetic mapping of the saccharin preference locus (Sac) and the putative sweet taste receptor (T1R1) gene (Gpr70) to mouse distal Chromosome 4 // *Mamm. Genome.* 2001. V. 12. № 1. P. 13–16.
<https://doi.org/10.1007/s003350010236>
114. *Livneh Y., Ramesh R.N., Burgess C.R. et al.* Homeostatic circuits selectively gate food cue responses in insular cortex // *Nature.* 2017. V. 546. P. 611–616.
<https://doi.org/10.1038/nature22375>
115. *Loney G.C., Blonde G.D., Eckel L.A., Spector A.C.* Determinants of taste preference and acceptability: quality versus hedonics // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. P. 10086–10092.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6036-11.2012>
116. *Looy H., Callaghan S., Weingarten H.P.* Hedonic response of sucrose likers and dislikers to other gustatory stimuli // *Physiol. Behav.* 1992. V. 52. № 2. P. 219–225.
[https://doi.org/10.1016/0031-9384\(92\)90261-y](https://doi.org/10.1016/0031-9384(92)90261-y)
117. *Looy H., Weingarten H.P.* Effects of metabolic state on sweet taste reactivity in humans depend on underlying hedonic response profile // *Chem. Sens.* 1991. V. 16. № 2. P. 123–130.
<https://doi.org/10.1093/chemse/16.2.123>
118. *Lukáts B., Papp S., Szalay C. et al.* Gustatory neurons in the nucleus accumbens and the mediodorsal prefrontal cortex of the rat // *Acta Physiol. Hung.* 2002. V. 89. P. 250.
119. *Mahoney S.A., Hosking R., Farrant S. et al.* The second galanin receptor GalR2 plays a key role in neurite outgrowth from adult sensory neurons // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. P. 416–421.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-02-00416.2003>
120. *Margolskee R.F.* Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 1–4.
<https://doi.org/10.1074/jbc.R100054200>
121. *Martin B., Dotson C.D., Shin Y.K. et al.* Modulation of taste sensitivity by GLP-1 signaling in taste buds // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009. V. 1170. P. 98–101.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.03920.x>
122. *Martin B., Shin Y.K., White C.M. et al.* Vasoactive intestinal peptide-null mice demonstrate enhanced sweet taste preference, dysglycemia, and reduced taste bud leptin receptor expression // *Diabetes.* 2010. V. 59. P. 1143–1152.
<https://doi.org/10.2337/db09-0807>
123. *Maruyama Y., Pereira E., Margolskee R.F., Chaudhari N., Roper S.D.* Umami responses in mouse taste cells indicate more than one receptor // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 2227–2234.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4329-05.2006>
124. *Masubuchi Y., Nakagawa Y., Ma J. et al.* A novel regulatory function of sweet taste-sensing receptor in adipogenic differentiation of 3T3-L1 cells // *PLoS One.* 2013. V. 8. P. e54500.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054500>
125. *Merigo F., Benati D., Cristofolletti M. et al.* Glucose transporters are expressed in taste receptor cells // *J. Anat.* 2011. V. 219. P. 243–252.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2011.01385.x>
126. *Mueller K.L., Hoon M.A., Erlenbach I. et al.* The receptors and logic for bitter taste // *Nature.* 2005. V. 434. P. 225–229.
<https://doi.org/10.1038/nature03352>
127. *Murovets V.O., Bachmanov A.A., Zolotarev V.A.* Impaired glucose metabolism in mice lacking the Tas1r3 taste receptor gene. *PLoS One.* 2015. V. 10. № 6. P. e0130997.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130997>
128. *Murovets V.O., Lukina E.A., Sozontov E.A. et al.* Allelic variation of the Tas1r3 taste receptor gene affects sweet taste responsiveness and metabolism of glucose in F1 mouse hybrids // *PLoS One.* 2020. V. 15. № 7. P. e0235913.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235913>
129. *Murovets V.O., Zolotarev V.A., Bachmanov A.A.* The role of the Sac locus in the alcohol taste preference in inbred

- mouse strains // *Dokl. Biol. Sci.* 2010. V. 432. P. 181–183. <https://doi.org/10.1134/S001249661003004X>
130. Nakamura Y., Sanematsu K., Ohta R. et al. Diurnal variation of human sweet taste recognition thresholds is correlated with plasma leptin levels // *Diabetes*. 2008. V. 57. P. 2661–2665. <https://doi.org/10.2337/db07-1103>
 131. Nelson G., Hoon M.A., Chandrashekar J. et al. Mammalian sweet taste receptors // *Cell*. 2001. V. 106. P. 381–390. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00451-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00451-2)
 132. Nie, Y., Vignes, S., Hobbs, J. R. et al. Distinct contributions of T1R2 and T1R3 taste receptor subunits to the detection of sweet stimuli // *Curr. Biol.* 2005. V. 15. Iss. 21. P. 1948–1952. PMID: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.09.03716271873>
 133. Noel C., Dando R. The effect of emotional state on taste perception // *Appetite*. 2015. V. 95. P. 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.06.003>
 134. Ogura T. Acetylcholine increases intracellular Ca²⁺ in taste cells via activation of muscarinic receptors // *J. Neurophysiol.* 2002. V. 87. P. 2643–2649. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.87.6.2643>
 135. Ohkuri, T., Yasumatsu K., Horio N. et al. Multiple sweet receptors and transduction pathways revealed in knockout mice by temperature dependence and gurmardin sensitivity // *Am. J. Physiol.* (2009). V. 296. № 4. P. 960–971. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.91018.2008>
 136. Oka Y., Butnaru M., von Buchholtz L. et al. High salt recruits aversive taste pathways // *Nature*. 2013. V. 494. P. 472–475. <https://doi.org/10.1038/nature11905>
 137. O'Malley D., Reimann F., Simpson A.K., Gribble F.M. Sodium-coupled glucose cotransporters contribute to hypothalamic glucose sensing // *Diabetes*. 2006. V. 55. № 12. P. 3381–3386. <https://doi.org/10.2337/db06-0531>
 138. Ootani S., Umezaki T., Shin T., Murata Y. Convergence of afferents from the SLN and GPN in cat medullary swallowing neurons // *Brain Res. Bull.* 1995. V. 37. P. 397–404. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(95\)00018-6](https://doi.org/10.1016/0361-9230(95)00018-6)
 139. Özcan S., Dover J., Rosenwald A.G., Wöfl S., Johnston M. Two glucose transporters in *Saccharomyces cerevisiae* are glucose sensors that generate a signal for induction of gene expression // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 1996. V. 93. № 22. P. 12428–12432. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.22.12428>
 140. Pelchat M.L., Danowski S. A possible genetic association between PROP-tasting and alcoholism // *Physiol. Behav.* 1992. V. 51. № 6. P. 1261–1266. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(92\)90318-v](https://doi.org/10.1016/0031-9384(92)90318-v)
 141. Peng Y., Gillis-Smith S., Jin H. et al. Sweet and bitter taste in the brain of awake behaving animals // *Nature*. 2015. V. 527. P. 512–515. <https://doi.org/10.1038/nature15763>
 142. Porcu E., Benz K., Ball F. et al. Macroscopic information-based taste representations in insular cortex are shaped by stimulus concentration // *PNAS*. 2020. V. 117. № 13. P. 7409–7417. <https://doi.org/10.1073/pnas.1916329117>
 143. Pucilowski O., Rezvani A.H., Janowsky D.S. Suppression of alcohol and saccharin preference in rats by a novel Ca²⁺ channel inhibitor, Goe 5438 // *Psychopharmacology*. 1992. V. 107. P. 447–452. <https://doi.org/10.1007/BF02245174>
 144. Ramos-Lopez O., Panduro A., Martinez-Lopez E. et al. Sweet taste receptor TAS1R2 polymorphism (Val191Val) is associated with a higher carbohydrate intake and hypertriglyceridemia among the population of West Mexico // *Nutrients*. 2016. V. 8. № 2. P. 101. <https://doi.org/10.3390/nu8020101>
 145. Ren X., Zhou L., Terwilliger R., Newton S.S., de Araujo I.E. Sweet taste signaling functions as a hypothalamic glucose sensor // *Front. Integr. Neurosci.* 2009. V. 3. P. 12. <https://doi.org/10.3389/neuro.07.012.2009>
 146. Reed D.R., Li S., Li X. et al. Polymorphisms in the taste receptor gene (Tas1r3) region are associated with saccharin preference in 30 mouse strains // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. № 4. P. 938–946. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1374-03.2004>
 147. Ricardo J.A., Koh E.T. Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat // *Brain Res.* 1978. V. 153. P. 1–26. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)91125-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)91125-3)
 148. Riera C.E., Vogel H., Simon S. A. et al. Sensory attributes of complex tasting divalent salts are mediated by TRPM5 and TRPV1 channels // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. Iss. 8. P. 2654–2662. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4694-08.2009>
 149. Robino A., Bevilacqua L., Pirastu N. et al. Polymorphisms in sweet taste genes (TAS1R2 and GLUT2), sweet liking, and dental caries prevalence in an adult Italian population // *Genes Nutr.* 2015. V. 10. № 1. P. 485. <https://doi.org/10.1007/s12263-015-0485-z>
 150. Robinson T.G., Beart P.M. Excitant amino acid projections from rat amygdala and thalamus to nucleus accumbens // *Brain Res. Bull.* 1988. V. 20. P. 467–471. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(88\)90136-0](https://doi.org/10.1016/0361-9230(88)90136-0)
 151. Roper S.D. Signal transduction and information processing in mammalian taste buds // *Pflügers Archiv.* 2007. V. 454. P. 759–776. <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0247-x>
 152. Roper S.D., Chaudhari N. Taste buds: cells, signals and synapses // *Nat. Rev. Neurosci.* 2017. V. 18. P. 485–497. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.68>
 153. Sainz E., Cavenagh M.M., LopezJimenez N.D. et al. The G-protein coupling properties of the human sweet and amino acid taste receptors // *Dev. Neurobiol.* 2007. V. 67. P. 948–959. <https://doi.org/10.1002/dneu.20403>
 154. Sako N, Yamamoto T. Electrophysiological and behavioral studies on taste effectiveness of alcohols in rats // *Am. J. Physiol.* 1999. V. 276. P. 388–396. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.276.2.R388>
 155. Saper C.B. Convergence of autonomic and limbic connections in the insular cortex of the rat // *J. Comp. Neurol.* 1982. V. 210. P. 163–173. <https://doi.org/10.1002/cne.902100207>
 156. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D.J., Seeley R.J., Baskin D.G. Central nervous system control of food intake // *Nature*. 2000. V. 404. P. 661–671. <https://doi.org/10.1038/35007534>
 157. Sclafani A., Ackroff K. Role of gut nutrient sensing in stimulating appetite and conditioning food preferences // *Am. J. Physiol.* 2012. V. 302. P. 1119–1133. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00038.2012>
 158. Sclafani A., Glass D.S., Margolskee R.F., Glendinning J.I. Gut T1R3 sweet taste receptors do not mediate sucrose-conditioned flavor preferences in mice // *Am. J.*

- Physiol. 2010. V. 299, P. 1643–1650.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00495.2010>
159. *Sclafani A., Koepsell H., Ackroff K.* SGLT1 sugar transporter/sensor is required for post-oral glucose appetition // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016. V. 310. P. 631–639.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00432.2015>
 160. *Seta Y., Kataoka S., Toyono T., Toyoshima K.* Expression of galanin and the galanin receptor in rat taste buds // *Arch. Histol. Cytolog.* 2006. V. 69. P. 273–280.
<https://doi.org/10.1679/aohc.69.273>
 161. *Shahbandi A.A., Choo E., Dando R.* Receptor regulation in taste: can diet influence how we perceive foods? // *J. Multidiscip. Sci. J.* 2018. V. 1. P. 106–115.
<https://doi.org/10.3390/j1010011>
 162. *Shen T., Kaya N., Zhao F.L. et al.* Co-expression patterns of the neuropeptides vasoactive intestinal peptide and cholecystokinin with the transduction molecules alpha-gustducin and T1R2 in rat taste receptor cells // *Neurosci.* 2005. V. 130. P. 229–238.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.09.017>
 163. *Shi C.-J., Cassell M.D.* Cortical, thalamic, and amygdaloid connections of the anterior and posterior insular cortices // *J. Comp. Neurol.* 1998. V. 399. P. 440–468.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19981005\)399:4<440::aid-cne2>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19981005)399:4<440::aid-cne2>3.0.co;2-1)
 164. *Shimura T., Imaoka H., Okazaki Y. et al.* Involvement of the mesolimbic system in palatability-induced ingestion // *Chem. Senses.* 2005. V. 30. P. 188–189.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjh177>
 165. *Shimura T., Imaoka H., Yamamoto T.* Neurochemical modulation of ingestive behavior in the ventral pallidum // *Eur. J. Neurosci.* 2006. V. 23. P. 1596–1604.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04689.x>
 166. *Shimura T., Kamada Y., Yamamoto T.* Ventral tegmental lesions reduce overconsumption of normally preferred taste fluid in rats // *Behav. Brain Res.* 2002. V. 134. P. 123–130.
[https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00461-2](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00461-2)
 167. *Shin A.C., Townsend R.L., Patterson L.M., Berthoud H.R.* “Liking” and “wanting” of sweet and oily food stimuli as affected by high-fat diet-induced obesity, weight loss, leptin, and genetic predisposition // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011. V. 301. P. 1267–1280.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00314.2011>
 168. *Shin Y.K., Martin B., Golden E. et al.* Modulation of taste sensitivity by GLP-1 signaling // *J. Neurochem.* 2008. V. 106. P. 455–463.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05397.x>
 169. *Shin Y.K., Martin B., Kim W. et al.* Ghrelin is produced in taste cells and ghrelin receptor null mice show reduced taste responsiveness to salty (NaCl) and sour (citric acid) tastants // *PLoS One.* 2010. V. 5 P. e12729.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012729>
 170. *Shoji S.* Glucose regulation of synaptic transmission in the dorsolateral septal nucleus of the rat // *Synapse.* 1992. V. 12. P. 322–332.
<https://doi.org/10.1002/syn.890120409>
 171. *Shrayyef M.Z., Gerich J.E.* Normal Glucose Homeostasis / L. Poretzky Principles of Diabetes Mellitus. Boston: Springer, 2010. P. 19–35.
https://doi.org/10.1007/978-0-387-09841-8_2
 172. *Sigoillot M., Brockhoff A., Neiers F. et al.* The crystal structure of gurmardin, a sweet taste-suppressing protein: identification of the amino acid residues essential for inhibition // *Chem. Senses.* 2018. V. 43. P. 635–643.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjy054>
 173. *Spector A.C.* Linking gustatory neurobiology to behavior in vertebrates // *Neurosci Biobehav. Rev.* 2000. V. 24. P. 391–416.
[https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(00\)00013-0](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00013-0)
 174. *Spector A.C., Klumpp P.A., Kaplan J.M.* Analytical issues in the evaluation of food deprivation and sucrose concentration effects on the microstructure of licking behavior in the rat // *Behav. Neurosci.* 1998. V. 112. P. 678–694.
<https://doi.org/10.1037//0735-7044.112.3.678>
 175. *Stratford T.R., Kelley A.E.* Evidence of a functional relationship between the nucleus accumbens shell and lateral hypothalamus subserving the control of feeding behavior // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. P. 11040–11048.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-24-11040.1999>
 176. *Sukumaran S.K., Yee K.K., Iwata S. et al.* Taste cell expressed α -glucosidase enzymes contribute to gustatory responses to disaccharides // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2016. V. 113. P. 6035–6040.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1520843113>
 177. *Thorens B.* Brain glucose sensing and neural regulation of insulin and glucagon secretion // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. V. 13(S.1). P. 82–88.
<https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01453.x>
 178. *Tichansky D.S., Glatt A.R., Madan A.K. et al.* Decrease in sweet taste in rats after gastric bypass surgery // *Surg. Endosc.* 2011. V. 25. P. 1176–1181.
<https://doi.org/10.1007/s00464-010-1335-0>
 179. *Toda Y., Nakagita T., Hayakawa T. et al.* Two distinct determinants of ligand specificity in T1R1/T1R3 (the umami taste receptor) // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. Iss. 52. P. 36863–36877.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M113.494443>
 180. *Tokita K., Boughter J.D.* Topographic organizations of taste-responsive neurons in the parabrachial nucleus of C57BL/6J mice: an electrophysiological mapping study // *Neurosci.* 2016. V. 316. P. 151–166.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.12.030>
 181. *Tomchik S.M., Berg S., Kim J.W. et al.* Breadth of tuning and taste coding in mammalian taste buds // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. P. 10840–10848.
<https://doi.org/OSCI.1863-07.2007>
<https://doi.org/10.1523/JNEUR>
 182. *Tordoff M.G.* Calcium: taste, intake, and appetite // *Physiol Rev.* 2001. V. 81. P. 1567–1597.
<https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1567>
 183. *Umabiki M., Tsuzaki K., Kotani K. et al.* The improvement of sweet taste sensitivity with decrease in serum leptin levels during weight loss in obese females // *Tohoku J. Exp. Med.* 2010. V. 220. P. 267–271.
<https://doi.org/10.1620/tjem.220.267>
 184. *Veldhuizen M.G., Bender G., Constable R.T., Small D.M.* Trying to detect taste in a tasteless solution: modulation of early gustatory cortex by attention to taste // *Chem. Senses.* 2007. V. 32. P. 569–581.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjm025>
 185. *Verberne A.J., Sabetghadam A., Korim W.S.* Neural pathways that control the glucose counterregulatory response // *Front. Neurosci.* 2014 V. 8. № 38.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00038>
 186. *von Molitor E., Riedel K., Krohn M. et al.* Sweet taste is complex: signaling cascades and circuits involved in sweet sensation // *Front. Hum. Neurosci.* 2021. V. 15.

- P. 667709.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.667709>
187. *Welcome M.O., Mastorakis N.E., Pereverzev V.A.* Sweet taste receptor signaling network: Possible implication for cognitive functioning // *Neurol. Res. Int.* 2015. V. 15. P. 606479.
<https://doi.org/10.1155/2015/606479>
188. *Wright E.M., Loo D.D., Hirayama B.A.* Biology of human sodium glucose transporters // *Physiol. Rev.* 2011. V. 1. № 2. P. 733–794.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00055.2009>
189. *Wu A., Dvoryanchikov G., Pereira E. et al.* Breadth of tuning in taste afferent neurons varies with stimulus strength // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. 8171.
<https://doi.org/10.1038/ncomms9171>
190. *Yamamoto T., Matsuo R., Kiyomitsu Y., Kitamura R.* Taste responses of cortical neurons in freely ingesting rats // *J. Neurophysiol.* 1989. V. 61. P. 1244–1258.
<https://doi.org/10.1152/jn.1989.61.6.1244>
191. *Yamamoto T., Sako N., Maeda S.* Effects of taste stimulation on beta-endorphin levels in rat cerebrospinal fluid and plasma // *Physiol. Behav.* 2000. V. 69. P. 345–350.
[https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(99\)00252-8](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(99)00252-8)
192. *Yasumatsu K., Iwata S., Inoue M. et al.* Fatty acid taste quality information via GPR120 in the anterior tongue of mice // *Acta Physiol. (Oxf)*. 2019. V. 226. P. e13215.
<https://doi.org/10.1111/apha.13215>
193. *Yasumatsu K., Ohkuri T., Yoshida R. et al.* Sodium-glucose cotransporter 1 as a sugar taste sensor in mouse tongue // *Acta Physiol. (Oxf)*. 2020. V. 230. P. e13529.
<https://doi.org/10.1111/apha.13529>
194. *Yee K.K., Sukumaran S.K., Kotha R. et al.* Glucose transporters and ATP-gated K⁺(KATP) metabolic sensors are present in type 1 taste receptor 3 (T1r3)-expressing taste cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. V. 108. P. 5431–5436.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1100495108>
195. *Yoshida R., Niki M., Jyotaki M. et al.* Modulation of sweet responses of taste receptor cells // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2013. V. 24. P. 226–231.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.08.004>
196. *Young P.T., Burright R.G., Tromater L.J.* Preferences of the white rat for solutions of sucrose and quinine hydrochloride // *Am. J. Psychol.* 1963. V. 76. P. 205–217.
197. *Yu A.S., Hirayama B.A., Timbol G. et al.* Functional expression of SGLTs in rat brain // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2010. V. 299. № 6. P. 1277–1284.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00296.2010>
198. *Zhang J., Jin H., Zhang W. et al.* Sour sensing from the tongue to the brain // *Cell.* 2019. V. 179. P. 39–402.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.031>
199. *Zhang L., Han W., Lin C., Li F., Araujo I.E.* Sugar metabolism regulates flavor preferences and portal glucose sensing // *Front. Integr. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 57.
<https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00057>
200. *Zhang Y., Hoon, M.A., Chandrashekar J. et al.* Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways // *Cell.* 2003. V. 112. Iss. 3. P. 293–301.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00071-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00071-0)
201. *Zhao H., Li J., Zhang J.* Molecular evidence for the loss of three basic tastes in penguins // *Current Biology* 2015. V. 25. P. 141–142.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.01.026>
202. *Zhao F.L., Shen T., Kaya N. et al.* Expression, physiological action, and coexpression patterns of neuropeptide Y in rat taste-bud cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2005. V. 102. P. 11100–11105.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0501988102>
203. *Zhao G.Q., Zhang Y., Hoon M.A. et al.* The receptors for mammalian sweet and umami taste // *Cell.* 2003. V. 115. P. 255–266.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00844-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00844-4)

Sweet Taste: From Perception to Evaluation

V. O. Murovets^{a, *}, E. A. Lukina^{a, **}, and V. A. Zolotareva^{a, ***}

^a*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, 199034 Russia*

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

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

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

Abstract—Sweetness is the strongest gustatory modality, which shapes eating behavior and influences homeostasis. The review summarizes data on the perception and encoding of taste signals at the level of taste receptors and brain centers during consumption of sweet substances. We focus on the molecular and cellular mechanisms of sweet taste identification and determination of food caloric content, including the role of membrane receptor proteins T1R2/T1R3 and signal transduction enzyme cascades, as well as a metabolic mechanism for estimating the concentration of glucose in the cytoplasm. Genetic aspects of sweet sensitivity and the influence of sweet taste receptor gene polymorphisms on sensitivity to sugar and low-calorie sweeteners are described. The review presents results of modern studies of endocrine, paracrine and autocrine modulation of sweet taste perception and evaluation depending on the metabolic state of the body. The assumption of a promising research area on the problem is made.

Keywords: sweet taste receptors, T1R2 and T1R3 proteins, brain, neuropeptides, homeostasis

УДК 612.43

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 21 (FGF21) НА УГЛЕВОДНО-ЖИРОВОЙ ОБМЕН: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ПОЛА

© 2023 г. Н. М. Бажан^а *, Е. Н. Макарова^а **

^аФедеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики СО РАН,
Новосибирск, 630090 Россия

*e-mail: bazhan-nm@yandex.ru

** e-mail: enmakarova@gmail.com

Поступила в редакцию 12.06.2023 г.

После доработки 20.06.2023 г.

Принята к публикации 25.06.2023 г.

Фактор роста фибробластов (FGF21) является гормоном печени, который способствует адаптации организма к различным ситуациям, вызывающим напряжение систем метаболизма. В обзоре рассмотрены некоторые нерешенные вопросы, касающиеся физиологического действия этого уникального метаболического регулятора, суммированы основные знания о фармакологических свойствах FGF21 и освещены половые различия в их проявлении при коррекции ожирения. Обобщены результаты, показывающие, что эффективность использования FGF21 для терапии ожирения зависит от этиологии ожирения и пола. Подчеркивается необходимость исследования механизмов возникновения половых различий действия FGF21 для его успешного использования при лечении ожирения у особей мужского и женского пола.

Ключевые слова: фактор роста фибробластов FGF21, углеводный и жировой обмен, модели ожирения, мыши

DOI: 10.31857/S0301179823040033, **EDN:** DYAYCL

Ожирение и связанные с ним диабет 2 типа и ожирение печени стали одной из важнейших проблем современной медицины. Это стимулировало интенсивное исследование нарушений углеводного и жирового обмена и поиск средств лечения и профилактики развития ожирения. Распространенным подходом для создания лекарств, купирующих развитие ожирения и сопутствующих ему метаболических расстройств, является поиск естественных регуляторов метаболизма жиров и углеводов и создание лекарственных препаратов на их основе. В настоящее время гормон печени фактор роста фибробластов 21 (Fibroblast growth factor, FGF21) рассматривают в качестве наиболее перспективного кандидата для создания на его основе препаратов для коррекции ожирения, диабета и неалкогольной жировой болезни печени [3, 62, 88, 103].

Как было показано на доклинических моделях ожирения на животных, введение FGF21 или его миметиков, или аналогов снижало вес тела и уровень глюкозы в крови, повышало чувствительность к инсулину, улучшало липидный профиль крови и препятствовало развитию ожирения печени [7, 23, 52, 53, 97]. Клинические испытания,

проведенные на людях, также продемонстрировали эффективность ряда препаратов, созданных на основе FGF21, в снижении веса тела, лечении дислипидемии, ожирения печени и диабета 2 типа [7, 34, 82].

За последние годы было написано много обзоров, посвященных физиологическому и фармакологическому действию FGF21 [1, 28, 30, 47, 54, 61, 67, 72, 81]. Однако многие физиологические и фармакологические аспекты действия FGF21 остаются не понятыми до сих пор. Так, до сих пор нет ясности в том, отличаются ли эффекты FGF21 у представителей различных полов? В настоящем обзоре будут обобщены последние исследования, касающиеся физиологической активности FGF21, будут суммированы основные знания о его фармакологических эффектах и освещены половые особенности в их проявлении при коррекции различных форм ожирения.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ FGF21

FGF21 относится к семейству факторов роста фибробластов, которые являются сигнальными молекулами с широчайшим спектром действия.

На основании генетического и функционального сходства, факторы роста фибробластов были сгруппированы в 7 подсемейств [72]. FGF21 относится к подсемейству эндокринных факторов роста фибробластов, его ген был открыт в 2000 г. [77].

Место синтеза. Белок FGF21 экспрессируется во многих тканях: печени [77], адипоцитах белого жира [104], бурого жира [31], поджелудочной железе [21] и скелетных мышцах [9]. FGF21 экспрессируется также и в мозге, кроме того он способен проходить, через гематоэнцефалический барьер [44]. Печень является главным источником FGF21 в крови у мышей [71] и людей [36]. Уровень FGF21 в крови определяется прежде всего изменением транскрипции его гена в печени, но может зависеть также и от процессов, контролирующих его секрецию [93]. Время полужизни FGF21 в крови невелико, оно составляет 0.5–1.5 ч [54, 96].

Экспрессия FGF21 в печени определяется уровнем поступающих нутриентов: она активируется при дефиците белков (голод, низкобелковые диеты, кетогенные диеты) и избытке сахаров [72]. Нарботанный гормон поступает в кровь и действует дистанционно, именно как гормон-регулятор метаболизма жиров и углеводов. Экспрессия FGF21 в печени не изменяется при действии других стимулов, например, холода, который усиливает экспрессию FGF21 в буром и белом жире [17]. Помимо эндокринного действия, FGF21 оказывает также паракринное и аутокринное действие. FGF21, нарабатываемый в жировой ткани, не вносит существенного вклада в уровень FGF21 в крови, он участвует в аутокринной и паракринной регуляции функции жировой ткани [35, 40, 43, 50]. Мы в обзоре сосредоточимся на гормональной функции FGF21 печеночного происхождения, потому что именно эти эффекты FGF21 могут быть воспроизведены или усилены в его фармакологических аналогах.

В состоянии метаболического комфорта концентрация FGF21 в крови очень низка, однако она резко возрастает в ответ на самые разнообразные метаболические пертурбации: голодание, кетоновая диета [5, 8, 45], избыток в пище простых сахаров [28, 46], воздействие низких температур [40], дисфункции эндоплазматического ретикулума, недостаток аминокислот в пище, неалкогольная болезнь печени [52, 103], переедание, ожирение [8, 10]. Все эти ситуации связаны с напряжением системы метаболизма, поэтому FGF21 является гормоном адаптации к метаболическим вызовам различной природы [4].

Рецепторы FGF21. Свое физиологическое действие FGF21 оказывает через традиционные для всех факторов роста фибробластов рецепторы (Fibroblast growth factor receptor, FGFR) FGFR1c,

FGFR2c FGFR3c, расположенные на мембране клеток. У обычных FGF для передачи сигнала через эти рецепторы необходимо наличие гепарин сульфат протеогликана или гепарин-связывающего домена, благодаря которому ростовой фактор фиксируется на клеточной мембране. FGF21, так же, как и остальные члены подсемейства гормональных ростовых факторов, не имеют гепарин-связывающего домена и взаимодействует с рецепторами только в том случае, если они находятся в комплексе с трансмембранным белком b-Kloth – KLB [28, 57, 87]. Нокаут по гену *Klb* отменяет все эффекты FGF21 *in vitro* и *in vivo* [2, 57, 79]. В наибольшей степени FGF21 связывается с комплексом KLB/FGFR1, однако может передавать сигналы также и через комплексы, содержащие другие рецепторы [57, 79, 87, 99]. Комплексы KLB/FGFR1 обнаружены в буром, белом жире и некоторых отделах ЦНС, включая гипоталамус и задний мозг (в нейронах дорзального комплекса блуждающего нерва и в области ядра одиночного тракта) [14, 31, 49, 92]. В печени экспрессия FGFR1 в 10 раз ниже, чем в белом жире [27]. Связывание вызывает димеризацию комплекса, что в свою очередь активирует внутриклеточные тирозинкиназные домены FGFR1. В дальнейшем сигнал усиливается за счет фосфорилирования киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (Extracellular Signal-Regulated Kinase (ERK)) и субстрата рецептора FGF (FRS2) [57, 79, 94, 101]. Механизмы внутриклеточного действия FGF21 изучены недостаточно, однако известно, что он может влиять на посттрансляционную модификацию белков и изменять экспрессию генов [11, 18, 23, 69–71].

ВЛИЯНИЕ FGF21 НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Известно, что ожирение сопровождается не только избыточным отложением жира в жировых депо и в интерстиции многих органов, но еще и существенными нарушениями углеводного и жирового обменов. У мышей с ожирением повышается в крови уровень триглицеридов, свободных жирных кислот, холестерина и глюкозы. Гипергликемия связана с тем, что снижается чувствительность к инсулину. Ожирение провоцирует развитие диабета 2 типа и воспаления [10, 51].

Длительное введение FGF21 или его аналогов существенно влияет на метаболический фенотип у ожиревших особей. В моделях диетарного ожирения у грызунов и приматов введение FGF21 в фармакологических дозах снижает вес тела и долю жира за счет усиления расхода энергии, это сопровождается снижением содержания триглицеридов и холестерина в печени, уровней глюкозы и триглицеридов в крови и, как следствие, повышением чувствительность к инсулину [11, 23, 54, 69, 96].

Фактически, FGF21 является одним из наиболее мощным, из известных, факторов, повышающим чувствительность к инсулину. Однократная инъекция FGF21 может снизить уровень глюкозы в плазме более чем на 50% в моделях с генетическим и диетарным ожирением [13, 97]. Это снижение уровня глюкозы в плазме крови происходит главным образом за счет увеличения ее захвата периферическими органами [13, 16, 25, 97]. Оказалось, что печень — центральный орган, регулирующий уровень глюкозы в крови, не вовлечена в реализацию влияния FGF21 на чувствительность к инсулину. Целенаправленный нокаут печени по генам белков, входящих в комплекс KLB/FGFR1, передающий сигнал от FGF21, не влияет на метаболические эффекты FGF21 [2, 59].

Роль жировой ткани в реализации действия FGF21. Важную роль в реализации способности FGF21 благоприятно влиять на углеводный обмен у грызунов и приматов играет жировая ткань [63, 68, 76]. У мышей при однократной инъекции FGF21 не проявляется его способность повышать чувствительность к инсулину, если в жировой ткани нарушен рецепторный комплекс KLB/FGFR1 [13]. Механизм, посредством которого жировая ткань опосредует метаболические эффекты FGF21 неизвестен. Первоначально предполагалось, что FGF21, связываясь с белым жиром, стимулирует секрецию там адипонектина [39], который усиливает чувствительность к инсулину [64, 65, 90]. Однако ряд исследователей, и мы в том числе, показали, что изменение уровня адипонектина в крови или его экспрессии в жире не обязательно для повышения чувствительности к инсулину при введении FGF21 мышам с ожирением [11, 13]. Возможно, FGF21 усиливает в белом жире секрецию другого адипокина — лептина, который способствует усилению расхода энергии [2]. Наконец, усиление расхода энергии при введении FGF21 может быть связано с тем, что FGF21 усиливает в адипоцитах экспрессию гена переносчика глюкозы GLUT1 [33], что сопровождается усилением захвата глюкозы адипоцитами бурого [40, 50], белого жира в условиях *in vivo* [53, 75] и усилением экспрессии термогена (UCP1) и усиленным расходом энергии на термогенез [40].

Роль ЦНС в реализации действия FGF21. При длительном введении FGF21 его связывание с жировой тканью не влияет на способность FGF21 снижать вес тела, усиливать расход энергии и повышать чувствительность к инсулину [13, 59]. Ведущей структурой, определяющей благоприятные метаболические эффекты FGF21 при длительном введении, является ЦНС. Этот вывод базируется на ряде фактов. В ЦНС экспрессируются комплекс KLB/FGFR1 [31, 14]. Наличие этого комплекса на нейронах мозга (не на гепатоцитах или адипоцитах) необходимо для проявления метаболических эффектов FGF21 (снижение

веса тела, уровня глюкозы и инсулина в крови) [59]. FGF21, действуя непосредственно на ЦНС [29, 37, 80, 89], а не на адипоциты [13, 19, 59], может снижать уровень глюкозы и стимулировать расход энергии и [80, 84], усиливая симпатическую инервацию бурого и белого жира [26, 80].

Роль печени в реализации действия FGF21. Вопрос о том, может ли FGF21 влиять на печень непосредственно, остается открытым. Известно, что FGF21 повышает чувствительность печени к инсулину [12], улучшает состояние печени при стеатозе: снижает содержание жира и влияет на экспрессию генов в печени [6, 62, 64, 69, 102].

FGF21 в небольших фармакологических дозах, введенный мышам с ожирением в нижнюю полую вену, повышает через 5 минут в печени (в такой же степени, как и в белом жире) фосфорилирование сигнальных белков (fibroblast growth factor receptor substrate 2, FRS2 и ERK1/2), опосредующих его влияние в клетке [27, 97]. В печени (в такой же степени, как и в белом жире) FGF21 индуцирует экспрессию генов быстрого ответа (early growth response 1, *Egr1* и *cFos*) и генов, опосредующих метаболическое действие FGF21, в частности генов, вовлеченных в регуляцию глюконеогенеза [27]. Кроме того, FGF21 повышает фосфорилирование сигнальных белков в изолированных гепатоцитах [27]. По совокупности эти результаты предполагают, что в моделях ожирения у мышей FGF21 может действовать напрямую на печень, активируя MAPK сигнальный путь [27, 97].

Можно предположить, что FGF21 или его аналоги могут действовать на печень непосредственно только при нарушении нормальной работы печени, в частности при стеатозе. В нормальных условиях FGFR1 не экспрессируют в гепатоцитах [42, 57], однако гепатома и гепатокарциногенез индуцируют его экспрессию, что позволяет предположить, что и при стеатозе усиливается экспрессия этого рецептора и появляется возможность для FGF21 действовать на печень непосредственно [43]. Наконец, Keinicke с соавторами предположили, что достаточно высокие фармакологические дозы FGF21 могут влиять непосредственно на печень через рецепторы FGF 2 и 3 типа [52].

ВЛИЯНИЕ FGF21 НА БАЛАНС МАКРОНУТРИЕНТОВ

Экспрессия FGF21 в печени, с одной стороны, зависит от соотношения поступающих макронутриентов, а с другой стороны FGF21 сам влияет на это соотношение, поскольку регулирует вкусовые предпочтения [92]. Уровень FGF21 в крови возрастает в ответ на изменения соотношения макронутриентов в поступающей пище, а именно

при дефиците белков и избытке сахаров. Как было показано на мышах, которым предлагали 25 диет с различным содержанием белков, жиров и углеводов, содержание FGF21 в крови максимально повышается при потреблении диеты, содержащей большое количество углеводов и малое количество белков [86]. Таким образом, FGF21 можно рассматривать как гормон, адаптирующий организм к потреблению разных видов пищи. При этом FGF21 не только координирует ответ со стороны ЦНС, жировой ткани и печени на изменение баланса макронутриентов [72], но и оказывает влияние на пищевое поведение. Адаптивный гормонально-метаболический и поведенческий ответ на ограничение потребления белков включает в себя повышение расхода энергии, подавление роста, повышение чувствительности к инсулину и усиление тяги к потреблению пищи с повышенным содержанием белков [37]. Все эти эффекты устраняются у мышей при полном нокауте по гену *Fgf21* [37] и у мышей с нокаутом по гену *Klb* в мозге [38], что свидетельствует о ведущей роли FGF21 в адаптации к белковой депривации и о том, что его регуляторное действие реализуется через ЦНС. Показано, что FGF21 оказывает непосредственное влияние на вкусовые предпочтения, причем его влияние на выбор пищи реализуется как в нормальных условиях, так и при ожирении. Введение FGF21 самцам мышам с нормальным весом повышало потребление белковой диеты и снижало потребление диеты с высоким содержанием углеводов [60]. При свободном выборе между высокожирной и стандартной диетами, введение FGF21 самцам и самкам мышам с алиментарным ожирением повышало потребление стандартной диеты и снижало потребление высокожирной диеты [70]. Введение FGF21 снижало потребление сладкого у мышам и обезьян, и на мышах было показано, что это действие FGF21 реализуется через ЦНС [89]. У мышам нокаут по гену FGF21 увеличивал потребление сахарозы, а введение FGF21 или его избыточная экспрессия подавляли потребление сахара и подсластителей [92]. У людей в клинических и генетических исследованиях было показано, что FGF21 снижает потребление сладкого и его уровень в крови возрастает после приема сахарозы [85]. Эти литературные данные указывают на то, что препараты, созданные на основе FGF21, могут оказывать благотворное действие на метаболические процессы, сдвигая вкусовые предпочтения в пользу потребления сбалансированной диеты.

ВЛИЯНИЕ ПОЛА НА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ FGF21

В последнее время создаются лекарства на основе FGF21 [98, 100], но подавляющее большин-

ство исследований действия самого FGF21, а также его миметиков и аналогов было выполнено на представителях мужского пола как у людей, так и в моделях ожирения у грызунов [7, 23, 52, 66, 100]. В соответствии с рекомендациями Национального Института Здоровья Америки, пол следует рассматривать как важный биологический фактор, особенно при проведении доклинических испытаний [56, 74]. На настоящее время выполнены исследования, которые демонстрируют, что пол влияет на физиологическую активность FGF21. Были обнаружены половые различия в интенсивности экспрессии FGF21 в печени и других тканях как при голоде [9], так и при употреблении диеты, вызывающей развитие стеатоза [61] и ожирения [8, 20, 32].

Нами выполнен цикл работ, в которых показано, что способность фармакологических доз FGF21 снижать вес тела и улучшать метаболизм жиров и глюкозы при ожирении также зависят от пола и от модели ожирения [11, 69, 70]. Сравнительный анализ работ этого цикла может быть актуален для понимания возможности использовать FGF21 для лечения патологий, сопровождающих развитие ожирения различной этиологии.

Мы исследовали мышам в трех моделях ожирения. Генетическое меланокортиновое ожирение и диетарные ожирения, вызванные потреблением смешанного стандартного и высокожирного корма (высоко-жирная диета, ВЖД) или потреблением корма с повышенным содержанием как углеводов, так и жиров (диета кафетерия). В качестве генетической модели ожирения мы использовали мышам с мутацией *lethal yellow* в локусе Агути (Ау мышам), которая блокирует меланокортиновые рецепторы 4 типа, опосредующие анорексигенный сигнал от гипоталамуса [15] и тем самым провоцирует развитие так называемого меланокортинового ожирения. Ау мышам характеризуются гиперфагией при потреблении стандартного лабораторного корма, ожирением и сахарным диабетом второго типа [95]. Сравнение терапевтических эффектов FGF21 при различных типах ожирения облегчается тем, что мышам с одинаковой степенью ожирения вводили одинаковую дозу рекомбинантного FGF21 (1 нг/кг) в течении одинакового периода времени (7 дней).

Половые различия в действии FGF21 у мышам с ожирением, вызванным потреблением высокожирного корма [70]. Эта модель ожирения наиболее часто используется для изучения фармакологических и физиологических свойств FGF21 [52, 83]. Для демонстрации половых различий в реакции на FGF21 результаты сведены в таблицы 1–3, которые показывают направление ответа на экзогенный FGF21: усиление признака (кирпичный цвет), ослабление признака (зеленый цвет) или отсутствие реакции (серый цвет). Из табл. 1 вид-

но, что вне зависимости от пола FGF21 снижает вес тела, долю жира, не влияя на потребления энергии у мышей с ожирением, вызванным ВЖД. В этой модели мыши получают смешанный корм: стандартные гранулы и высокожирный корм. Под действием FGF21 общее потребление энергии не изменяется, потребление стандартных гранул увеличивается, а жиросодержащих гранул снижается. По-видимому, снижение веса под действием FGF21 в этой модели связано, прежде всего, с усиленным расходом энергии, вызванным не изменением двигательной активности, а усилением термогенеза в буром жире. На это указывает тот факт, что FGF21 усиливает экспрессию гена-маркера термогенеза (GLUT4) у мышей обоих полов, что совпадает с данными литературы [13].

Вне зависимости от пола, FGF21 оказывает антидиабетический эффект: снижает уровни в крови глюкозы, инсулина (то есть, снижает инсулинорезистентность) и улучшает жировой обмен, снижая уровень холестерина в крови. Хотя у животных обоих полов FGF21 действует одинаково на гормонально-метаболические показатели крови, его эффекты, по-видимому, обусловлены различными молекулярными механизмами. Только у самцов мышей антидиабетическое действие FGF21 ассоциируется с усилением экспрессии гена *Fgf21* в печени, только у самок – с изменением профиля транскрипции генов в белом жире.

Таким образом, у мышей с диетарным ожирением, вызванным увеличением доли жирной пищи, катаболическое действие FGF21, а также его благотворное влияние на углеводно-жировой обмен совпадают с таковым, описанным в литературе [23, 52, 97] и не различаются у самцов и самок, несмотря на некоторые особенности в молекулярных механизмах реализации.

Половые различия в действии FGF21 у мышей с ожирением, вызванным потреблением диета кафетерия [11]. Данная диета в наибольшей степени приближена к той, которая вызывает развитие ожирения в популяции человека [83]. В этой модели ожирения, так же, как и в модели с потреблением ВЖД, FGF21 снижает вес тела независимо от пола, не влияя при этом на долю (содержание) жира в организме (табл. 2). Поскольку в данной модели ожирения FGF21 не влияет на общее количество потребленной энергии, можно предположить, что катаболический эффект FGF21 достигается главным образом за счет усиления расхода энергии. Очевидно, что снижение веса тела и усиление расхода энергии могут контррегуляторно активировать механизмы, повышающие аппетит, в частности, – орексигенные пути в гипоталамусе. Действительно, при введении FGF21 у самцов снижается экспрессия гена *Pomc*, вовлеченного в подавление аппетита, у

Таблица 1. Изменения метаболических показателей у мышей в ответ на введение FGF21 при потреблении смешанного корма (стандартный корм + высокожирный корм)

Весовые характеристики	Самцы	Самки
Вес тела	Зеленый	Зеленый
Общая масса жира	Зеленый	Зеленый
Индекс печени	Серый	Серый
Индекс бурого жира	Серый	Серый
Двигательная активность	Серый	Серый
Общее потребление энергии	Серый	Серый
Потребление стандартного корма	Розовый	Розовый
Кровь		
Глюкоза	Зеленый	Зеленый
Инсулин	Зеленый	Зеленый
Холестерин	Зеленый	Зеленый
СЖК	Серый	Серый
Триглицериды	Серый	Серый
Лептин	Серый	Серый
Экспрессия генов		
Печень		
<i>Fgf21</i>	Розовый	Зеленый
<i>Fasn</i>	Зеленый	Зеленый
<i>Pklr</i>	Зеленый	Зеленый
Белый жир		
<i>Pparg</i>	Серый	Розовый
<i>Lipe</i>	Серый	Розовый
<i>Lpl</i>	Серый	Розовый
Бурый жир		
<i>Slc2a4</i>	Розовый	Розовый
<i>Dio2</i>	Серый	Зеленый
Гипоталамус		
<i>AgRP</i>	Зеленый	Зеленый

Примечания для таблиц 1–3: “розовый цвет” – повышение, “зеленый цвет” – снижение, “серый цвет” – отсутствие изменения признака относительно контроля под действием FGF21.

самок повышается экспрессия гена *Npy*, вовлеченного в усиление аппетита.

В данной модели ожирения мы обнаружили ряд антидиабетических эффектов FGF21, который зависел от пола животного. У самцов, по-

Таблица 2. Изменения метаболических показателей у мышей в ответ на введение FGF21 при потреблении диеты кафетерия

Весовые характеристики	Самцы	Самки
Вес тела		
Индекс белого подкожного жира		
Индекс белого абдоминального жира		
Индекс бурого жира		
Общее потребление энергии		
Потребление стандартного корма		
Потребление сладкого корма		
Кровь		
Глюкоза		
ТГ		
Холестерин		
Инсулин		
СЖК		
Лептин		
ГГТ(уровень глюкозы)		
Экспрессия генов		
Печень		
<i>Fgf21</i>		
<i>Fasn</i>		
<i>Ppargc1a</i>		
<i>Insr</i>		
<i>Acaca</i>		
Гипоталамус		
<i>Npy</i>		
<i>Pomc</i>		

треблявших диету кафетерия, так же, как и у самцов, потреблявших ВЖД, введение FGF21 нормализует показатели углеводно-жирового обмена крови: снижает уровни жирных кислот и лептина, улучшает толерантность к глюкозе, повышает экспрессию в печени генов (*Ppargc1*, *Fasn*, *Acaca*), вовлеченных в жировой обмен, и гена *Insr*, который опосредует действие инсулина. Введение FGF21 у самок не сопровождается улучшением гормонально-метаболических показателей крови или изменением профиля транскрипции генов в печени и жировых тканях, но изменяет вкусовые предпочтения: увеличивает потребление энергии

со стандартным кормом и снижает — с печеньем. Эти результаты указывают на необходимость разработки специальных подходов для использования FGF21 и его аналогов для лечения метаболических последствий ожирения, вызванного диетой кафетерия, у представителей разных полов.

Половые различия в действии FGF21 у мышей с ожирением, вызванным мутацией *Ay* (меланокортиновое ожирение) [69]. В популяции людей наиболее распространенной формой моногенного ожирения является ожирение, вызванное мутациями, нарушающими проведение сигнала через меланокортиновые рецепторы 4 типа в гипоталамусе [78]. Направленное разрушение меланокортинового рецептора 4 типа приводит к ожирению у мышей [44].

Способность FGF21 снижать вес тела у ожиревших особей является одной из важнейших его терапевтических характеристик [11, 23, 53, 69]. Однако, мы показали, что у *Ay* мышей введение FGF21 не приводит к потере веса тела: у самцов не влияет, а у самок — даже уменьшает потери веса тела, в норме наблюдаемые в ответ на процедуру введения препаратов (табл. 3). Ранее было показано, что катаболическое действие FGF21 не проявляется у самцов мышей с генетическими формами ожирения, связанными со снижением лептиновой сигнализации (недостаточность зрелого лептина, мыши *ob/ob* или его рецепторов, мыши *db/db*) [53]. У *Ay* мышей блокада МК4-рецепторов гипоталамуса также сопровождается снижением лептиновой сигнализации [104]. Можно предположить, что у мышей с моногенными формами ожирения (*Ay/a*, *ob/ob*, *db/db*) нарушение проведения сигнала от лептина препятствует проявлению катаболического действия FGF21. В настоящее время установлено, что в вентромедиальном и аркуатном ядрах гипоталамуса экспрессируются FGFR1 [73] и комплексы KLB/FGFR, опосредующие сигналы FGF21 [57, 79], в этих же областях мозга обнаружены рецепторы к лептину [22]. По-видимому, FGF21 действует в ЦНС в тесной “кооперации” с лептином [91]. Косвенным подтверждением этой гипотезы могут служить данные о большей эффективности FGF21 при совместном введении с лептином, которые получены в экспериментах на мышах с диетарным ожирением [91]. Возможно, FGF21 не снижает вес тела у *Ay* мышей еще и потому, что он одновременно усиливает два разнонаправленных процесса: расход энергии и ее поступление, подобного тому, как это происходит у New Zealand мышей [58].

Несмотря на то, что у *Ay* мышей введение FGF21 не снижает вес тела, он оказывает благотворное терапевтическое действие, которое проявляется только у самцов: введение FGF21 снижает уровень в крови холестерина и инсулина,

уровень жиров в печени и повышает чувствительность к FGF21 (экспрессия гена *Klb*) в белом жире и к лептину (экспрессия гена *LepR*) в гипоталамусе. Тогда как у Ау самок введение FGF21 не оказывает благотворного влияния ни на вес тела, ни на липидный обмен в печени, ни на гормонально-метаболические характеристики крови.

Наши результаты, суммированные на табл. 4, показывают, что при ожирении у мышей обоего пола катаболическое действие FGF21 проявляется при диетарных типах ожирения и не проявляется при генетическом меланокортиновом ожирении.

У ожиревших самцов антидиабетическое действие FGF21 в виде улучшения гормонально-метаболических показателей крови проявляется в любой модели ожирения, а при генетическом ожирении проявляется еще и способность снижать содержание жира в печени.

У ожиревших самок антидиабетическое действие FGF21 зависит от модели ожирения. При ожирении, вызванном ВЖД, FGF21 улучшает гормонально-метаболические показатели крови, при ожирении, вызванном диетой кафетерия — снижает потребление калорий в виде сладкого компонента, при генетическом ожирении не влияет ни на один измеренный показатель углеводного и жирового обмена.

Механизм влияния пола на фармакологическое действие FGF21 мало изучен. Можно предположить, что эффективность фармакологического действия FGF21 определяется половым диморфизмом морфо-функциональной организации метаболических органов, в частности печени [24], и/или особенностями адаптации к потреблению диет, вызывающих ожирение, у самцов и самок и/или модулирующим влиянием факторов, связанных с полом (в частности половых гормонов). Мы показали, что эстрадиол подавляет некоторые эффекты FGF21, направленные на нормализацию углеводно-жирового обмена у овариэктомированных самок мышей с ожирением, вызванным диетой кафетерия [48].

Обобщая, можно сказать, что FGF21 является естественным регулятором метаболических процессов, его физиологическая активность возрастает при напряжении системы, контролирующей энергетический гомеостаз, в том числе и при ожирении. Многочисленные исследования, выполненные в различных моделях ожирения на самцах мышей и приматов, доказали эффективность использования фармакологических доз FGF21 или его производных для снижения веса и коррекции метаболических нарушений, которые возникают при ожирении.

Ранее для изучения фармакологических эффектов FGF21 использовали различные модели ожирения на лабораторных животных, не учитывая, что благоприятное влияние FGF21 может за-

Таблица 3. Изменения метаболических показателей в ответ на введение FGF21 у Ау мышей с генетическим меланокортиновым ожирением

Весовые характеристики	Самцы	Самки
Вес тела		
Общая масса жира		
Индекс белого жира		
Индекс бурого жира		
Потребление стандартного корма		
Двигательная активность		
Функция печени		
Индекс печени		
Содежание ТГ в печени		
Число мелких капель жира		
Число средних капель жира		
Число крупных капель жира		
Кровь		
Глюкоза		
ТГ		
Холестерин		
СЖК		
Инсулин		
Лептин		
Экспрессия генов		
Печень		
<i>Timp 1</i>		
<i>Tgfb1</i>		
<i>Nfe2l1@</i>		
Белый жир		
<i>Ppara</i>		
<i>Pnpla2</i>		
<i>Lipe</i>		
<i>Insr</i>		
<i>Slc2a4</i>		
<i>Klb</i>		
Бурый жир		
<i>Fgf21</i>		
<i>Ucp1</i>		
Гипоталамус		
<i>LepR</i>		

Таблица 4. Сводные данные о влиянии введения FGF21 на вес тела и углеводный и жировой обмен у самцов и самок мышей в различных моделях ожирения

Модель ожирения	САМЦЫ		САМКИ	
	вес тела	углеводно-жировой обмен	вес тела	углеводно-жировой обмен
Индукционное высокожирной пищей	Снижение веса тела	Улучшение обмена глюкозы и липидов	Снижение веса тела	Улучшение обмена глюкозы и липидов
Индукционное диетой кафетерия	Снижение веса тела	Улучшение обмена глюкозы и липидов	Снижение веса тела	Снижение потребления сладкого
Генетическое меланокортиновое ожирение	Нет влияния	Улучшение обмена глюкозы и липидов	Повышение веса тела	Нет влияния

висеть от этиологии ожирения. Выводы, полученные на мышах с одним типом ожирения, распространялись на другие типы ожирения. Наши работы впервые показали, что эффективность использования FGF21 для терапии метаболических расстройств зависит от этиологии ожирения. Кроме того, мы обнаружили, что у самок реакция на фармакологическое действие FGF21 зависит от типа ожирения в большей степени, чем у самцов.

Результаты, полученные в разных экспериментальных моделях ожирения, показывают необходимость исследования механизмов возникновения половых различий действия FGF21 с тем, чтобы определить возможность использования FGF21 и его миметиков для лечения ожирения и связанных с ним патологий у людей с учетом половых особенностей и этиологии метаболических нарушений.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Работа была поддержана Российским фондом фундаментальных исследований, проект № 23-15-00093

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Макарова Е.Н., Бажан Н.М. Роль фактора роста фибробластов 21 (fibroblast growth factor – fgf21) в регуляции и коррекции углеводно-жирового обмена // Росс. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова. 2016. Т. 102. № 12. С. 1406.
- Adams A.C., Yang C., Coskun T. et al. The breadth of FGF21's metabolic actions are governed by FGFR1 in adipose tissue // Mol. Metab. 2012. V. 2. № 1. P. 31. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2012.08.007>
- Arner P., Pettersson A., Mitchell P.J. et al. FGF21 attenuates lipolysis in human adipocytes: a possible link to improved insulin sensitivity // FEBS Lett. 2008. V. 582. P. 1725. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.04.038>
- Badman M.K., Koester A., Flier J.S., Kharitonov A., Maratos-Flier E. Fibroblast growth factor 21-deficient mice demonstrate impaired adaptation to ketosis // Endocrinology. 2009. V. 150. P. 4931. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0532>
- Badman M.K., Pissios P., Kennedy A.R. et al. Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states // Cell Metab. 2007. V. 5. № 6. P. 426. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.05.002>
- Bao L., Yin J., Gao W. et al. A long-acting FGF21 alleviates hepatic steatosis and inflammation in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis partly through an FGF21-adiponectin-IL17A pathway // Br. J. Pharmacol. 2018. V. 175. № 16. P. 3379. <https://doi.org/10.1111/bph.14383>
- Baruch A., Wong C., Chinn L.W. et al. Antibody-mediated activation of the FGFR1/Klothoβ complex corrects metabolic dysfunction and alters food preference in obese humans // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2020. V. 117. № 46. P. 28992. <https://doi.org/10.1073/pnas.2012073117>
- Bazhan N., Jakovleva T., Balyibina N. et al. Sex dimorphism in the Fgf21 gene expression in liver and adipose tissues is dependent on the metabolic condition // Online J. Biol. Sci. 2019. V. 19. P. 28.
- Bazhan N., Jakovleva T., Feofanova N. et al. Sex differences in liver, adipose tissue, and muscle transcriptional response to fasting and refeeding in mice // Cells. 2019. V. 8. P. 1529. <https://doi.org/10.3390/cells8121529>
- Bazhan N.M., Iakovleva T.V., Dubinina A.D., Makarova E.N. Impact of sex on the adaptation of adult mice to long consumption of sweet-fat diet // Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii (Vavilov J. Genetics and Breeding). 2020. V. 24. № 8. P. 844. <https://doi.org/10.18699/VJ20.682>
- Bazhan N.M., Jakovleva T.V., Kazantseva A.Yu. et al. Studying sex differences in responses to fibroblast growth factor 21 administration in obese mice consuming a sweet-fat diet // Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii (Vavilov J. Genetics and Breeding). 2023. V. 27. № 4. P. 333.
- Berglund E.D., Li C.Y., Bina H.A. et al. Fibroblast growth factor 21 controls glycemia via regulation of hepatic glucose flux and insulin sensitivity // Endocrinology. 2009. V. 150. № 9. P. 4084. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0221>

13. *BonDurant L.D., Ameka M., Naber M.C. et al.* FGF21 Regulates Metabolism Through Adipose-Dependent and -Independent Mechanisms // *Cell Metab.* 2017. V. 25. № 4. P. 935.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.03.005>
14. *Bookout A.L., de Groot M.H., Owen B.M. et al.* FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system // *Nat. Med.* 2013. V. 19. № 9. P. 1147.
<https://doi.org/10.1038/nm.3249>
15. *Bultman S.J., Michaud E.J., Woychik R.P.* Molecular characterization of the mouse agouti locus // *Cell.* 1992. V. 71. № 7. P. 1195.
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(05\)80067-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(05)80067-4)
16. *Camporez J.P., Jornayvaz F.R., Petersen M.C. et al.* Cellular mechanisms by which FGF21 improves insulin sensitivity in male mice // *Endocrinology.* 2013. V. 154. № 9. P. 3099.
<https://doi.org/10.1210/en.2013-1191>
17. *Chartoumpakis D.V., Habeos I.G., Ziros. P.G. et al.* Brown adipose tissue responds to cold and adrenergic stimulation by induction of FGF21 // *Mol. Med.* 2011. V. 17. № 7–8. P. 736.
<https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00075>
18. *Chau M. D., Gao J., Yang Q., Wu Z., Gromada J.* Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1 α pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2010. V. 107. № 28. P. 2553.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1006962107>
19. *Chen M.Z., Chang J.C., Zavala-Solorio J. et al.* FGF21 mimetic antibody stimulates UCP1-independent brown fat thermogenesis via FGFR1/ β Klotho complex in non-adipocytes // *Mol. Metab.* 2017. V. 6. № 11. V. 1454.
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.09.003>
20. *Chukijrungsat N., Khamphaya T., Weerachayaphorn J., Songserm T., Saengsirisuwan V.* Hepatic FGF21 mediates sex differences in high-fat high-fructose diet-induced fatty liver // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2017. V. 313. № 2. P. E203.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00076.2017>
21. *Coate K.C., Hernandez G., Thorne C.A. et al.* FGF21 Is an Exocrine Pancreas Secretagogue // *Cell Metab.* 2017. V. 25. № 2. P. 472.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.004>
22. *Coppari R., Ichinose M., Lee C.E. et al.* The hypothalamic arcuate nucleus: a key site for mediating leptin's effects on glucose homeostasis and locomotor activity // *Cell Metab.* 2005. V. 1. № 1. P. 63.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2004.12.004>
23. *Coskun T., Bina H.A., Schneider M.A. et al.* Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice // *Endocrinology.* 2008. V. 149. № 12. P. 6018.
<https://doi.org/10.1210/en.2008-0816>
24. *Cvitanović Tomaš T., Urlep Ž., Moškon M., Mraz M., Rozman D.* Liver Sex Computational Model: Sexual Aspects in Hepatic Metabolism and Abnormalities // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 360.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00360>
25. *Ding X., Boney-Montoya J., Owen B.M. et al.* β Klotho is required for fibroblast growth factor 21 effects on growth and metabolism // *Cell Metab.* 2012. V. 16. № 3. P. 387.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.08.002>
26. *Douris N., Stevanovic D., Fisher F. et al.* Central Fibroblast Growth Factor 21 Browns White Fat via Sympathetic Action in Male Mice // *Endocrinol.* 2015. V. 156. № 7. P. en2014.
<https://doi.org/10.1210/en.2014-2001>
27. *Fisher F.M., Estall J.L., Adams A.C. et al.* Integrated regulation of hepatic metabolism by fibroblast growth factor 21 (FGF21) *in vivo* // *Endocrinology.* 2011. V. 152. № 8. P. 2996.
<https://doi.org/10.1210/en.2011-0281>
28. *Fisher F.M., Maratos-Flier E.* Understanding the Physiology of FGF21 // *Annu. Rev. Physiol.* 2016. V. 78. P. 223.
<https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105339>
29. *Flippo K.H., Jensen-Cody S.O., Claflin K.E., Potthoff M.J.* FGF21 signaling in glutamatergic neurons is required for weight loss associated with dietary protein dilution // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 19521.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-76593-2>
30. *Flippo K.H., Potthoff M.J.* Metabolic Messengers: FGF21 // *Nat. Metab.* 2021. V. 3. № 3. P. 309.
<https://doi.org/10.1038/s42255-021-00354-2>
31. *Fon Tacer K., Bookout A.L., Ding X. et al.* Research resource: Comprehensive expression atlas of the fibroblast growth factor system in adult mouse // *Mol. Endocrinol.* 2010. V. 24. № 10. P. 2050.
<https://doi.org/10.1210/me.2010-0142>
32. *Gasparin F.R.S., Carreño F.O., Mewes J.M. et al.* Sex differences in the development of hepatic steatosis in cafeteria diet-induced obesity in young mice // *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* 2018. V. 1864. № 7. P. 2495.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.04.004>
33. *Ge X., Chen C., Hui X. et al.* Fibroblast growth factor 21 induces glucose transporter-1 expression through activation of the serum response factor/Ets-like protein-1 in adipocytes // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 40. P. 34533.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M111.248591>
34. *Geng L., Lam K.S.L., Xu A.* The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases: from bench to clinic // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020. V. 16. № 11. P. 654.
<https://doi.org/10.1038/s41574-020-0386-0>
35. *Han M.S., Perry R.J., Camporez J.P. et al.* A feed-forward regulatory loop in adipose tissue promotes signaling by the hepatokine FGF21 // *Genes. Dev.* 2021. V. 35. № 1–2. P. 133.
<https://doi.org/10.1101/gad.344556.120>
36. *Hansen J.S., Clemmesen J.O., Secher N.H. et al.* Glucagon-to-insulin ratio is pivotal for splanchnic regulation of FGF-21 in humans // *Mol. Metab.* 2015. V. 4. № 8. P. 551.
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.06.001>
37. *Hill C.M., Berthoud H.R., Münzberg H., Morrison C.D.* Homeostatic sensing of dietary protein restriction: A case for FGF21 // *Front. Neuroendocrinol.* 2018. V. 51. P. 125.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.06.002>
38. *Hill C.M., Laeger T., Dehner M. et al.* FGF21 Signals Protein Status to the Brain and Adaptively Regulates Food Choice and Metabolism // *Cell Rep.* 2019. V. 27.

- № 10. P. 2934.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.022>
39. *Holland W.L., Adams A.C., Brozinick J.T. et al.* An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice // *Cell Metab.* 2013. V. 17. № 5. P. 790.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.019>
 40. *Hondares E., Iglesias R., Giralt A. et al.* Thermogenic activation induces FGF21 expression and release in brown adipose tissue // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 15. P. 12983.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M110.215889>
 41. *Hsueh H., Pan W., Kastin A.J.* The fasting polypeptide FGF21 can enter brain from blood // *Peptides.* 2007. V. 28. № 12. P. 2382.
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2007.10.007>
 42. *Huang X., Yang C., Jin C. et al.* Resident hepatocyte fibroblast growth factor receptor 4 limits hepatocarcinogenesis // *Mol. Carcinog.* 2009. V. 48. № 6. P. 553.
<https://doi.org/10.1002/mc.20494>
 43. *Huang Z., Zhong L., Lee J.T.H. et al.* The FGF21-CCL11 Axis Mediates Beiging of White Adipose Tissues by Coupling Sympathetic Nervous System to Type 2 Immunity // *Cell Metab.* 2017. V. 26. № 3. P. 493.4
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.003>
 44. *Huszar D., Lynch C.A., Fairchild-Huntress V. et al.* Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice // *Cell.* 1997. V. 88. № 1. P. 131.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81865-6](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81865-6)
 45. *Inagaki T., Dutchak P., Zhao G. et al.* Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21 // *Cell Metab.* 2007. V. 5. № 6. P. 415.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.05.003>
 46. *Iroz A., Montagner A., Benhamed F. et al.* A Specific ChREBP and PPAR α Cross-Talk Is Required for the Glucose-Mediated FGF21 Response // *Cell Rep.* 2017. V. 21. № 2. P. 403.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.09.065>
 47. *Itoh N.* FGF21 as a Hepatokine, Adipokine, and Myokine in Metabolism and Diseases // *Front. Endocrinol (Lausanne).* 2014. V. 5. P. 107.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00107>
 48. *Jakovleva T.V., Kazantseva A.Y., Dubinina A.D. et al.* Estradiol-dependent and independent effects of FGF21 in obese female mice // *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektzii.* 2022. V. 26. № 2. P. 159.
<https://doi.org/10.18699/VJGB-22-20>
 49. *Jensen-Cody S.O., Flippo K.H., Claflin K.E. et al.* FGF21 Signals to Glutamatergic Neurons in the Ventromedial Hypothalamus to Suppress Carbohydrate Intake // *Cell Metab.* 2020. V. 32. № 2. P. 273.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.008>
 50. *Justesen S., Haugegaard K.V., Hansen J.B., Hansen H.S., Andersen B.* The autocrine role of FGF21 in cultured adipocytes // *Biochem. J.* 2020. V. 477. № 13. P. 2477.
<https://doi.org/10.1042/BCJ20200220>
 51. *Kahn S.E., Hull R.L., Utzschneider K.M.* Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes // *Nature.* 2006. V. 444. № 7121. P. 840.
<https://doi.org/10.1038/nature05482>
 52. *Keinicke H., Sun G., Mentzel C.M.J., Fredholm M. et al.* FGF21 regulates hepatic metabolic pathways to improve steatosis and inflammation // *Endocr. Connect.* 2020. V. 9. № 8. P. 755.
<https://doi.org/10.1530/EC-20-0152>
 53. *Kharitonov A., Shiyanova T.L., Koester A. et al.* FGF-21 as a novel metabolic regulator // *J. Clin. Invest.* 2005. V. 115. № 6. P. 1627.
<https://doi.org/10.1172/JCI23606>
 54. *Kharitonov A., Wroblewski V.J., Koester A. et al.* The metabolic state of diabetic monkeys is regulated by fibroblast growth factor-21 // *Endocrinology.* 2007. V. 148. № 2. P. 774.
<https://doi.org/10.1210/en.2006-1168>
 55. *Kim K.H., Lee M.S.* FGF21 as a Stress Hormone: The Roles of FGF21 in Stress Adaptation and the Treatment of Metabolic Diseases // *Diabetes Metab. J.* 2014. V. 38. № 4. P. 245.
<https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.4.245>
 56. *Kühnen P., Wiegand S., Biebermann H.* Pharmacological treatment strategies for patients with monogenic obesity // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2020. Jul 3:/j/jpem.ahead-of-print-2020-0129/jpem-2020-0129.xml. Epub ahead of print. PMID: 32619193.
<https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0129>
 57. *Kurosu H., Choi M., Ogawa Y. et al.* Tissue-specific expression of betaKlotho and fibroblast growth factor (FGF) receptor isoforms determines metabolic activity of FGF19 and FGF21 // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. № 37. P. 26687.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M704165200>
 58. *Laeger T., Baumeier C., Wilhelmi I. et al.* FGF21 improves glucose homeostasis in an obese diabetes-prone mouse model independent of body fat changes // *Diabetologia.* 2017. V. 60. № 11. P. 2274.
<https://doi.org/10.1007/s00125-017-4389-x>
 59. *Lan T., Morgan D.A., Rahmouni K. et al.* FGF19, FGF21, and an FGFR1/ β -Klotho-Activating Antibody Act on the Nervous System to Regulate Body Weight and Glycemia // *Cell Metab.* 2017. V. 26. № 5. P. 709.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.005>
 60. *Larson K.R., Chaffin A.T., Goodson M.L., Fang Y., Ryan K.K.* Fibroblast Growth Factor-21 Controls Dietary Protein Intake in Male Mice // *Endocrinology.* 2019. V. 160. № 5. P. 1069.
<https://doi.org/10.1210/en.2018-01056>
 61. *Lee Y.H., Kim S.H., Kim S.N. et al.* Sex-specific metabolic interactions between liver and adipose tissue in MCD diet-induced non-alcoholic fatty liver disease // *Oncotarget.* 2016. V. 7. № 30. P. 46959.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.10506>
 62. *Lewis J.E., Ebling F.J.P., Samms R.J., Tsintzas K.* Going back to the biology of FGF21: new insights // *Trends Endocrinol. Metab.* 2019. V. 30. № 8. P. 491.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.05.007>
 63. *Lewis J.E., Monnier C., Marshall H. et al.* Whole-body and adipose tissue-specific mechanisms underlying the metabolic effects of fibroblast growth factor 21 in the Siberian hamster // *Mol. Metab.* 2020. V. 31. P. 45.
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.10.009>

64. *Li Y., Wong K., Giles A., Jiang J. et al.* Hepatic SIRT1 attenuates hepatic steatosis and controls energy balance in mice by inducing fibroblast growth factor 21 // *Gastroenterology*. 2014. V. 146. № 2. P. 539. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.059>
65. *Lin Z., Tian H., Lam K.S. et al.* Adiponectin mediates the metabolic effects of FGF21 on glucose homeostasis and insulin sensitivity in mice // *Cell Metab*. 2013. V. 17. № 5. P. 779. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.005>
66. *Liu M., Cao H., Hou Y. et al.* Liver Plays a Major Role in FGF-21 Mediated Glucose Homeostasis // *Cell Physiol. Biochem*. 2018. V. 45. № 4. P. 1423. <https://doi.org/10.1159/000487568>
67. *Lu W., Li X., Luo Y.* FGF21 in obesity and cancer: New insights // *Cancer Lett*. 2021. V. 499. P. 5. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.11.026>
68. *Luo Y., McKeenan W.L.* Stressed Liver and Muscle Call on Adipocytes with FGF21 // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2013. V. 4. P. 194. <https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00194>
69. *Makarova E., Kazantseva A., Dubinina A. et al.* Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) Administration Sex-Specifically Affects Blood Insulin Levels and Liver Steatosis in Obese Ay Mice // *Cells*. 2021. V. 10. № 12. P. 3440. <https://doi.org/10.3390/cells10123440>
70. *Makarova E., Kazantseva A., Dubinina A. et al.* The Same Metabolic Response to FGF21 Administration in Male and Female Obese Mice Is Accompanied by Sex-Specific Changes in Adipose Tissue Gene Expression // *Int. J. Mol. Sci*. 2021. V. 22. № 19. P. 10561. <https://doi.org/10.3390/ijms221910561>
71. *Markan K.R., Naber M.C., Ameka M.K. et al.* Circulating FGF21 is liver derived and enhances glucose uptake during refeeding and overfeeding // *Diabetes*. 2014. V. 63. № 12. P. 4057. <https://doi.org/10.2337/db14-0595>
72. *Martínez-Garza Ú., Torres-Oteros D., Yarritu-Gallego A. et al.* Fibroblast Growth Factor 21 and the Adaptive Response to Nutritional Challenges // *Int. J. Mol. Sci*. 2019. V. 20. № 19. P. 4692. <https://doi.org/10.3390/ijms20194692>
73. *Matsuo A., Tooyama I., Isobe S. et al.* Immunohistochemical localization in the rat brain of an epitope corresponding to the fibroblast growth factor receptor-1 // *Neuroscience*. 1994. V. 60. № 1. P. 49. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)90203-8](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)90203-8)
74. *Mauvais-Jarvis F.* Gender differences in glucose homeostasis and diabetes // *Physiol. Behav*. 2018. V. 187. P. 20. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.08.016>
75. *Moyers J.S., Shiyanova T.L., Mehrbod F. et al.* Molecular determinants of FGF-21 activity-synergy and cross-talk with PPARgamma signaling // *J. Cell Physiol*. 2007. V. 210. № 1. P. 1. <https://doi.org/10.1002/jcp.20847>
76. *Murray S.A., Dalbøge L.S., Baquero K. et al.* Whole transcriptome analysis and validation of metabolic pathways in subcutaneous adipose tissues during FGF21-induced weight loss in non-human primates // *Sci. Rep*. 2020. V. 10. № 1. P. 7287. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64170-6>
77. *Nishimura T., Nakatake Y., Konishi M., Itoh N.* Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver // *Biochim. Biophys. Acta*. 2000. V. 1492. № 1. P. 203. [https://doi.org/10.1016/s0167-4781\(00\)00067-1](https://doi.org/10.1016/s0167-4781(00)00067-1)
78. *Nogueiras R., Wiedmer P., Perez-Tilve D. et al.* The central melanocortin system directly controls peripheral lipid metabolism // *J. Clin. Invest*. 2007. V. 117. № 11. P. 3475. <https://doi.org/10.1172/JCI31743>
79. *Ogawa Y., Kurosu H., Yamamoto M. et al.* BetaKlotho is required for metabolic activity of fibroblast growth factor 21 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2007. V. 104. № 18. P. 7432. <https://doi.org/10.1073/pnas.0701600104>
80. *Owen B.M., Ding X., Morgan D.A. et al.* FGF21 acts centrally to induce sympathetic nerve activity, energy expenditure, and weight loss // *Cell Metab*. 2014. V. 20. № 4. P. 670. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.07.012>
81. *Prida E., Álvarez-Delgado S., Pérez-Lois R. et al.* Liver Brain Interactions: Focus on FGF21 a Systematic Review // *Int. J. Mol. Sci*. 2022. V. 23. № 21. P. 13318. <https://doi.org/10.3390/ijms232113318>
82. *Ritchie M., Hanouneh I.A., Nouredin M., Rolph T., Alkhouri N.* Fibroblast growth factor (FGF)-21 based therapies: A magic bullet for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)? // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. 2020. V. 29. № 2. P. 197. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1718104>
83. *Sampey B.P., Vanhoose A.M., Winfield H.M. et al.* Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet // *Obesity (Silver Spring)*. 2011. V. 19. № 6. P. 1109. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.18>
84. *Sarruf D.A., Thaler J.P., Morton G.J. et al.* Fibroblast growth factor 21 action in the brain increases energy expenditure and insulin sensitivity in obese rats // *Diabetes*. 2010. V. 59. № 7. P. 1817. <https://doi.org/10.2337/db09-1878>
85. *Søberg S., Sandholt C.H., Jespersen N.Z. et al.* FGF21 Is a Sugar-Induced Hormone Associated with Sweet Intake and Preference in Humans // *Cell Metab*. 2017. V. 25. № 5. P. 1045. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.009>
86. *Solon-Biet S.M., Cogger V.C., Pulpitel T. et al.* Defining the Nutritional and Metabolic Context of FGF21 Using the Geometric Framework // *Cell Metab*. 2016. V. 24. № 4. P. 555. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.001>
87. *Suzuki M., Uehara Y., Motomura-Matsuzaka K. et al.* betaKlotho is required for fibroblast growth factor (FGF) 21 signaling through FGF receptor (FGFR) 1c and FGFR3c // *Mol. Endocrinol*. 2008. V. 22. № 4. P. 1006. <https://doi.org/10.1210/me.2007-0313>
88. *Talukdar S., Kharitononkov A.* FGF19 and FGF21: In NASH we trust // *Mol. Metab*. 2021. V. 46. P. 101152. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101152>
89. *Talukdar S., Owen B.M., Song P. et al.* FGF21 Regulates Sweet and Alcohol Preference // *Cell Metab*. 2016. V. 23. № 2. P. 344. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.008>
90. *Turer A.T., Scherer P.E.* Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications // *Diabetologia*. 2012.

- V. 55. № 9. P. 2319.
<https://doi.org/10.1007/s00125-012-2598-x>
91. *Véniant M.M., Hale C., Helmering J. et al.* FGF21 promotes metabolic homeostasis via white adipose and leptin in mice // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 7. P. e40164.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040164>
92. *von Holstein-Rathlou S., BonDurant L.D., Peltekian L. et al.* FGF21 Mediates Endocrine Control of Simple Sugar Intake and Sweet Taste Preference by the Liver // *Cell Metab*. 2016. V. 23. № 2. P. 335.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.003>
93. *Wang L., Mazagova M., Pan C. et al.* YIPF6 controls sorting of FGF21 into COPII vesicles and promotes obesity // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2019. V. 116. № 30. P. 15184.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1904360116>
94. *Wente W., Efanov A.M., Brenner M. et al.* Fibroblast growth factor-21 improves pancreatic beta-cell function and survival by activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and Akt signaling pathways // *Diabetes*. 2006. V. 55. № 9. P. 2470.
<https://doi.org/10.2337/db05-1435>
95. *Wolff G.L., Roberts D.W., Mountjoy K.G.* Physiological consequences of ectopic agouti gene expression: the yellow obese mouse syndrome // *Physiol. Genomics*. 1999. V. 1. № 3. P. 151.
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.1999.1.3.151>
96. *Xu J., Lloyd D.J., Hale C. et al.* Fibroblast growth factor 21 reverses hepatic steatosis, increases energy expenditure, and improves insulin sensitivity in diet-induced obese mice // *Diabetes*. 2009. V. 58. № 1. P. 250.
<https://doi.org/10.2337/db08-0392>
97. *Xu J., Stanislaus S., Chinooskowsong N. et al.* Acute glucose-lowering and insulin-sensitizing action of FGF21 in insulin-resistant mouse models—association with liver and adipose tissue effects // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2009. V. 297. № 5. P. E1105.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00348.2009>
98. *Xu P., Zhang Y., Song L. et al.* Efficacy of a combination of high and low dosage of PEGylated FGF-21 in treatment of diabetes in db/db mice // *Biomed. Pharmacother*. 2016. V. 84. P. 97.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.09.019>
99. *Yang C., Jin C., Li X. et al.* Differential specificity of endocrine FGF19 and FGF21 to FGFR1 and FGFR4 in complex with KLB // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 3. P. e33870.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033870>
100. *Ye X., Qi J., Yu D. et al.* Pharmacological efficacy of FGF21 analogue, liraglutide and insulin glargine in treatment of type 2 diabetes // *J. Diabetes Complications*. 2017. V. 31. № 4. P. 726.
<https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.01.008>
101. *Yie J., Wang W., Deng L. et al.* Understanding the physical interactions in the FGF21/FGFR/β-Klotho complex: structural requirements and implications in FGF21 signaling // *Chem. Biol. Drug. Des*. 2012. V. 79. № 4. P. 398.
<https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2012.01325.x>
102. *Zarei M., Pizarro-Delgado J., Barroso E. et al.* Targeting FGF21 for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis // *Trends Pharmacol. Sci*. 2020. V. 41. № 3. P. 199.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.12.005>
103. *Zarei M., Pizarro-Delgado J., Barroso E., Palomer X., Vázquez-Carrera M.* Targeting FGF21 for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis // *Trends Pharmacol. Sci*. 2020. V. 41. № 3. P. 199.
<https://doi.org/10.1016/j.tips.2019.12.005>
104. *Zhang Y., Kilroy G.E., Henagan T.M. et al.* Targeted deletion of melanocortin receptor subtypes 3 and 4, but not CART, alters nutrient partitioning and compromises behavioral and metabolic responses to leptin // *FASEB J*. 2005. V. 19. № 11. P. 1482.
<https://doi.org/10.1096/fj.05-3851com>

Pharmacological Effects of Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) on Carbohydrate-Lipid Metabolism: Sex Dependence

N. M. Bazhan^{1,*} and E. N. Makarova^{1,**}

¹*Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia*

*e-mail: bazhan-nm@yandex.ru

**e-mail: enmakarjva@gmail.com

Abstract—Fibroblast growth factor (FGF21) is a hepatic hormone that helps the adapt to various metabolic stresses. The review considers some unresolved issues related to the physiological activity of this unique metabolic regulator, summarizes the basic knowledge about the pharmacological properties of FGF21, and highlights sex differences in their manifestation in the correction of obesity. The results are summarized showing that the effectiveness of using FGF21 for the treatment of obesity depends on the etiology of obesity and sex. The necessity of studying the mechanisms underlying sex differences in the action of FGF21 for its successful use in the treatment of obesity in males and females is emphasized.

Keywords: FGF21 fibroblast growth factor, carbohydrate and fat metabolism, obesity models, mice