



УСПЕХИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК



СОДЕРЖАНИЕ

Том 55, номер 3, 2024

Структурно-функциональная организация зрительной системы в обеспечении целенаправленной деятельности	
<i>Ю. Е. Шелепин, Е. Ю. Шелепин, В. М. Бондарко, В. Н. Чихман, Д. В. Бондарко</i>	3
Вызванный ответ мозга человека на начало движения звука (motion-onset response)	
<i>Л. Б. Шестопалова, В. В. Семенова, Е. А. Петропавловская</i>	22
Ксантиноксидоредуктаза: структура, распространение и физиологическая роль	
<i>С. А. Бедина, Е. Э. Мозговая, С. С. Спицина, М. А. Мамус, А. С. Трофименко</i>	45
Рак и туберкулез легких: обзор ключевых особенностей молекулярных механизмов сочетанной патологии	
<i>Г. М. Агафонов, Г. Г. Кудряшов, Ю. С. Крылова, Т. С. Зубарева, И. М. Кветной, П. К. Яблонский</i>	58
Аутофагия в нервной системе: общие принципы и специфические функции	
<i>А. В. Чурилова</i>	75
Нейрореабилитация постинсультных двигательных дисфункций с помощью спинальной электростимуляции	
<i>Ю. К. Столбков, Ю. П. Герасименко</i>	94
Ионные каналы TRPM8, холод и головная боль: данные экспериментальных и клинических исследований	
<i>А. Ю. Соколов, Я. Б. Скиба, О. А. Любашина</i>	112

Contents

Vol 55, No 3, 2024

Structural-Functional Organization of the Visual System in Ensuring Goal-Directed Activity	
<i>Yu. E. Shelepin, E. Yu. Shelepin, V. M. Bondarko, V. N. Chikhman, D. V. Bondarko</i>	3
Brain Response to Sound Motion Onset in Human	
<i>L. B. Shestopalova, V. V. Semenova, E. A. Petropavlovskaya</i>	22
Xanthine Oxidoreductase: Structure, Distribution and Physiological Role	
<i>S. A. Bedina, E. E. Mozgovaya, S. S. Spitsina, M. A. Mamus, A. S. Trofimenko</i>	45
Lung Cancer and Pulmonary Tuberculosis: Key Features of Molecular Mechanisms of Concomitant Disease	
<i>G. M. Agafonov, G. G. Kudriashov, U. S. Krylova, T. S. Zubareva, I. M. Kvetnoy, P. K. Yablonskiy</i>	58
Autophagy in the Nervous System: General Principles and Specific Functions	
<i>A. V. Churilova</i>	75
Neurorehabilitation of Post-Stroke Motor Dysfunctions Using Spinal Electrostimulation	
<i>Yu. K. Stolbkov, Yu. P. Gerasimenko</i>	94
TRPM8 Channels, Cold and Headache: Data of Experimental and Clinical Studies	
<i>A. Y. Sokolov, I. B. Skiba, O. A. Lyubashina</i>	112

УДК 612.821

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

© 2024 г. Ю. Е. Шелепин^{а, *}, Е. Ю. Шелепин^{а, **}, В. М. Бондарко^{а, ***}
В. Н. Чихман^{а, ****}, Д. В. Бондарко^{а, *****}

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

*e-mail: shelepin-yuri@infran.ru

**e-mail: shelepiny@infran.ru

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

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

*****e-mail: dmvb8@mail.ru

Поступила в редакцию 29.04.2024 г.

После доработки 21.06.2024 г.

Принята к публикации 25.06.2024 г.

Представлен обзор результатов полувековых исследований зрительной системы как иерархической структуры — многоканальной, многослойной "пирамиды", каждый слой которой имеет различное пространственно-временное разрешение, но в совокупности обеспечивает инвариантное описание изображений для их классификации, принятия решений, организации движения глаз и поиска цели. Проведен анализ многоканальной организации зрительной системы человека как максимально эффективной и наиболее экономичной. Выделены уникальные по морфологическим и функциональным характеристикам системы "перископического и телескопического зрения", обеспечивающие перевод взора и распознавание при поиске и достижении цели. Модели пирамидальной организации зрительной системы оправдали свое существование, оказав исключительное влияние на развитие инженерных решений по конструированию распознающих систем, работающих в реальном масштабе времени, созданию искусственных нейронных сетей.

Ключевые слова: зрительная система, глазодвигательные механизмы, фовеа, фовеолита, многоканальная модель, модель пирамиды, модель модулей, пространственно-частотный анализ

DOI: 10.31857/S0301179824030017 **EDN:** BCBSFY

ВВЕДЕНИЕ

Принцип многоканальной организации зрительной системы наиболее наглядно демонстрирует пирамидальная модель, согласно которой зрительная система организована в виде многоуровневой структуры иерархических матриц, слои которых образованы рецептивными полями разных нейронов, имеющих различные функциональные свойства, а именно пространственные и временные характеристики. В данном обзоре рассмотрим основные положения этой модели, и представим ее обоснования. Замечательное свойство пирамидальной модели заключается в том, что она наглядно отображает роль зрительной системы в обеспечении целенаправленной деятельности человека.

При том, что модели пирамиды создавали для решения сугубо инженерных задач по уменьшению избыточности в передаче и обработке информации об изображениях, в их основу закладывали представления об архитектуре зрительной системы человека и постоянно с ней сравнивали в процессе корректировки и развития.

Цель данной статьи — представление итогов проделанной работы и обоснование применения многоканальной, а именно пирамидальной модели зрительной системы, в инвариантном описании объектов, сегментации сцены и в организации движения глаз.

Сначала остановимся на кратком описании зрительного анализатора и на обработке изображений в первичных отделах зрительной системы.

АРХИТЕКТУРА СЕТЧАТКИ КАК ПРЕДПОСЫЛКА ПИРАМИДАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА

Оптика глаза формирует изображение на сетчатке. Основные участки сетчатки имеют примерно следующие диаметры: фовеолита — 0.1 мм (0.3 угл. град); фовеола — зона диаметром 0.3 мм (1.0 угл. град); фовеа — 1.5 мм (5 угл. град.); парафовеа — 2.5 мм; макула — 5 мм — округлая зона, почти достигающая диска зрительного нерва. Далее располагаются экваториальный пояс и параоральный пояс по краю сетчатки [20, 21, 41, 74, 75, 88, 146]. Нужно отметить, что размеры этих участков у разных индивидуумов немного отличаются и это сказывается на функциональных возможностях зрительной системы [9].

В данном обзоре обратим особое внимание на фовеолиту. Рассмотрим некоторые особенности восприятия при наблюдении объектов центральной частью сетчатки — фовеолитой. Фовеолита участвует в обработке самых мелких деталей изображений, для чего и осуществляется перевод взора на интересующие наблюдателя участки поля зрения.

Ограничение, вносимое на формирование изображений на сетчатке при наблюдении на пределе разрешения, определяется функцией рассеяния точки оптической системы глаза [72, 73]. Центр диска Эйри на половине высоты функции рассеяния оптики глаза в фовеолите перекрывает 7 рецепторов [21]. Для установления и подтверждения этой закономерности были проведены эксперименты по восприятию точечных изображений, расположенных на различном расстоянии друг от друга. Испытуемый с остротой зрения около 2.0 (измеренной по таблице Головина — Сивцева) при расстоянии между центрами пятнышек до 1.12 угл. мин видел одно пятнышко. Начиная с расстояния 1.12 угл. мин, этому наблюдателю казалось, что он видит не точку, а штрих. Он мог достаточно точно определить ориентацию штриха. При расстоянии в пределах от 1.47 до 1.7 угл. мин у него возникла неустойчивость восприятия — появлялось кажущееся мерцание либо краев штриха, либо его центра. При расстоянии 2.35 угл. мин между центрами пятен было уверенное различие раздельного расположения пятен.

Полученные нами данные позволили предположить, что элементом восприятия изображений является не отдельно взятый рецептор, а их совокупность, состоящая из 7 рецепторов: один рецептор в центре под функцией рассеяния точки и шесть рецепторов в его гексагональном окружении [21]. Эта группа рецепторов (гексагон) является элементом разбиения изображений. По угловым размерам гексагон подогнан под центральную часть

рецептивных полей ганглиозных клеток сетчатки, представленных в фовеолите. В центре сетчатки, в фовеолите, функция рассеяния точки оптической системы глаза минимальна, а к периферии сетчатки она расширяется. Размер “гексагона” рецепторов соответствует эффективной части функции рассеяния в центре сетчатки в фовеолите.

Фовеолита — вход самого высокочастотного канала. Каналы сохраняют представительство сетчатки вплоть до зрительной коры: в стриарной, в пара- и в перистриарной коре. Оптика глаза согласована с упаковкой рецепторов. Гексагональное мозаичное строение рецепторов сетчатки неоднородно. В центре сетчатки, в фовеолите, расположены самые мелкие и наиболее плотно упакованные рецепторы. Именно эта область сетчатки определяет такую важную характеристику как острота зрения. Острота зрения неизменна только в пределах фовеолиты. Фовеолита обеспечивает самое высокое разрешение при зрительном восприятии. Это так называемое “телескопическое зрение”. Заметим, что и вблизи, благодаря аккомодации хрусталика, самое высокое разрешение обеспечивает также фовеолита.

Больше фовеолиты по размеру фовеола, в ней нет палочек, нет капилляров. От фовеолярных ганглиозных клеток сетчаток каждого глаза аксоны идут в оба полушария [20, 88, 146].

На рис. 1 показано взаимное расположение фовеа, фовеолы и фовеолиты. Вверху этого рисунка (рис. 1а) дана схема изменения плотности упаковки рецепторов и их толщины. Структура изменения толщины сетчатки хорошо видна на срезе, полученном с помощью оптико-когерентной томографии (ОКТ) через центр фовеа, что показано на рисунке 1б. Зависимость изменения фовеолярной остроты зрения от эксцентриситета и срез центральной части сетчатки представлены на рисунке 1в [8—10]. На рисунке 1г показана известная “зона нечувствительности сетчатки”, нечувствительности перевода взора к смещению стимула [18, 29]. Эта “зона нечувствительности” соответствует по угловым размерам фовеолите, так как это однородная зона с одинаковым и максимальным разрешением в своих пределах. На рисунке 1в представлена зависимость остроты зрения от эксцентриситета в центральной части сетчатки [120]. На этой кривой зависимости остроты зрения от эксцентриситета хорошо видно плато, соответствующее расположению фовеолиты. Если в пределах фовеолиты, области с одинаковой и самой высокой остротой зрения, смещать стимул, то нет необходимости перевода взора на этот стимул, т.е. это — “зона нечувствительности”.

Последующая многоуровневая организация зрительной системы учитывает неоднородность рецепторов на сетчатке. Природа не смогла создать

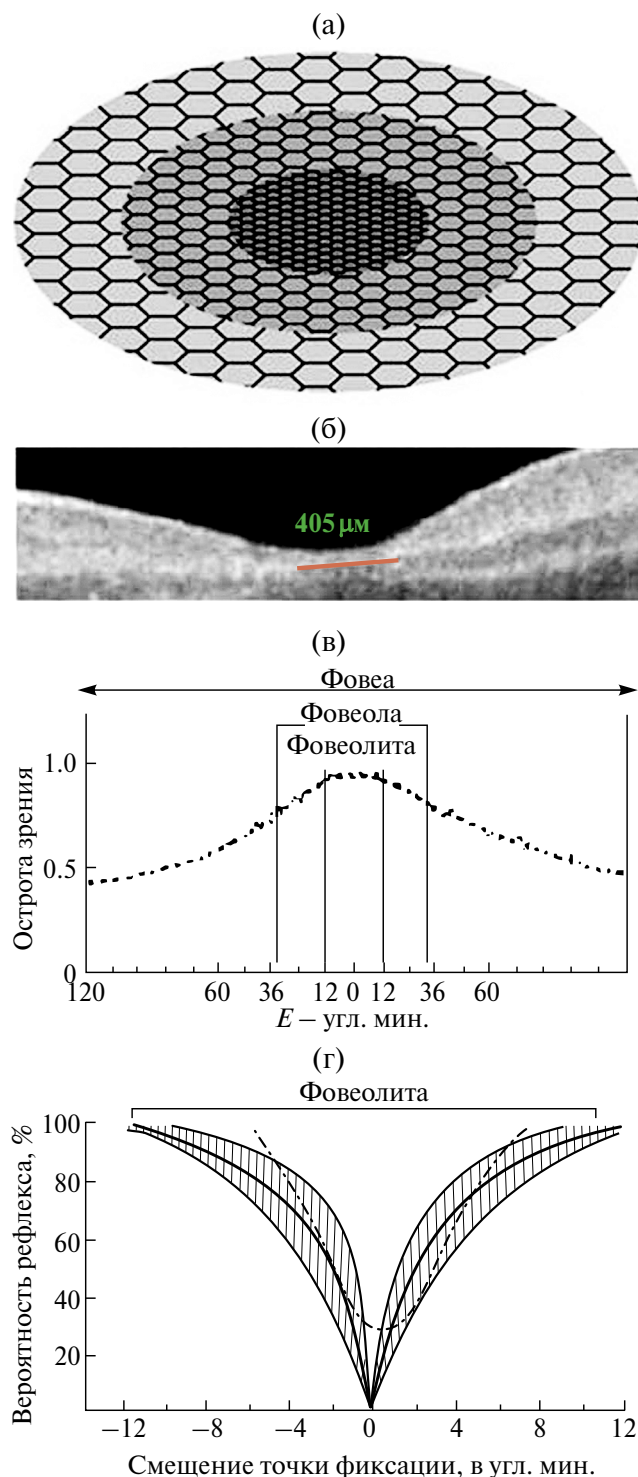


Рис. 1. Архитектура сетчатки и ее функция — острота зрения, организация последующего движения глаз: а — схема гексагональной упаковки рецепторов в центре сетчатки; б — оптико-когерентная томография сетчатки: изображение среза сетчатки по центру фовеолы [8, 9, 10]; в — зависимость остроты зрения от эксцентриситета (E) в центральной части сетчатки [120]; г — вероятность поворота глаза в зависимости от эксцентриситета появления стимула [18, 29].

высокое разрешение по всей сетчатке, т.к. в этом случае в десятки раз возросла бы толщина зрительного нерва, зрительной радиации, поверхности первичной зрительной коры и размера головы. Энергоснабжение такого мозга превысило бы возможности организма. Существующий мозг человека, составляет всего около 2% веса тела, но потребляет 25% процентов кровоснабжения организма. Конструкция зрительной системы обеспечивает хорошее разрешение восприятия окружающего мира только за счет того, что может переводить взор, направляя фовеолиту в нужный участок поля зрения.

Зрительная информация поступает в головной мозг по “каналам” зрительной системы, организованных аксонами различных типов ганглиозных клеток сетчатки, выделяющих различные свойства спроецированного на сетчатку оптикой глаза изображения. Это изображение динамично. Даже если весь окружающий мир застыл, глаз человека направляет взор то на один участок наблюдаемой сцены, то на другой. В случае фиксации взора на объекте, привлечшем внимание человека, глаз “дрожит”. Пространственные и временные свойства изображения, все время меняющего свое положение относительно структур сетчатки, различны. Непрерывные изменения изображения на сетчатке регистрируют рецепторы, которые перекодируют оптическую информацию об изображении в электрический сигнал и передают ее через ряд преобразований в нейронных сетях сетчатки дальше в мозг.

Нейроны сетчатки и нейроны последующих уровней образуют отдельные каналы, перерабатывающие различную информацию об изображениях. Каналы зрительной системы имеют разные пространственные и временные характеристики. Они образованы ганглиозными клетками сетчатки различных типов [26]. Пространственные, цветовые и временные характеристики каналов были установлены различными методами. Соседние пики пространственно-частотных характеристик каналов соотносятся друг с другом по частоте как 1.4, что соответствует разнице в настройке в половину октавы. Ширина таких каналов около одной октавы [73, 61, 62]. Каналы, имеющие различия в пространственно-частотной и временной полосе пропускания, в особенностях описании цвета, принято рассматривать отдельно как системы, образованные мелкими и крупными клетками с разными анатомическими и функциональными свойствами. Это миджет и парасоль ганглиозные клетки сетчатки, соответственно связанные с ними и морфологически и функционально парво- и магноклеточные системы НКТ — наружного коллатерального тела. Модели многоканальной и пирамидальной организации зрительной системы близки и дополняют друг друга.

Пирамидальная организация зрительной системы проявляется в том, что рецепторные входы каналов привязаны к определенным структурам сетчатки — фовеолите, фовеоле, фовеа, парафовеа, макуле и дальней периферии. На пути от центра сетчатки к периферии размер рецепторов увеличивается и растет расстояние между ними, между колбочками начинают появляться палочки, плотность которых постепенно увеличивается. Соответственно с эксцентриситетом снижается острота зрения.

Для дальнейшего описания работы зрительно-го анализатора попытаемся сопоставить каналы с пирамидальной моделью организации нейронных сетей.

МОДЕЛИ ПИРАМИДЫ. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Из всего многообразия моделей зрения именно эти модели востребованы в системах распознавания и наведения на цель в течение уже более 40 лет. Они оказались эффективными для выделения объектов из окружения и уменьшения избыточности при передаче информации об изображениях для решения инженерных задач, а в физиологии — для наглядного, геометрического описания этапов обработки изображений зрительной системой [1, 58, 59, 68—71]. Пирамидальные методы обработки изображений связаны с моделями многоканальной организации зрительной системы. Большинство создателей моделей пирамид подразумевают лишь последовательную иерархическую обработку изображений, осуществляемую послойно, но есть и модели рекурсивной обработки зрительной информации [1]. Пирамидальные модели перекликаются с фрактальным представлением об архитектуре нервной системы [85—87, 116—119, 122, 125, 134—136, 145, 150].

Принцип пирамидальной обработки рассмотрим на основе последовательной свертки изображения с неким ядром (например гауссианой). Разработчики моделей предполагают, что механизмы обработки изображений каждого слоя подобны, но размеры элементов разных слоев различны [68, 69, 70, 71]. Элементы последующих уровней могут иметь свой вход [71], а могут быть образованы элементами предыдущих уровней посредством их пространственного объединения с определенными весами [1, 59]. Первые модели [71] имитировали работу круглых рецептивных полей ганглиозных клеток сетчатки. Элементы в такой пирамиде имеют круглые рецептивные поля с весовыми функциями в виде разности двух гауссиан. Затем модели начали отражать функционирование зрительной системы на уровне простых полей стриарной коры [148]. В ней используются элементы с весовыми

функциями, подобными элементам Габора, имеющими ориентационную настройку.

Результаты работы нашей модели пирамиды, выполненные в ходе выполнения проекта “Рекогнитрон” (1988—1992 г.) по программе развития искусственного интеллекта Г.С. Поспелова, были описаны ранее [50—54]. Элементами матрицы каждого слоя пирамиды являются рецептивные поля одного размера. Размер элемента дискретизации изображения определяет разрешающую способность матрицы данного слоя пирамиды, которая постоянна в моделях в пределах матрицы одного уровня. Число элементов дискретизации в моделях постоянно от уровня к уровню. Размер элементов матрицы меняется от уровня к уровню, что обеспечивает инвариантность восприятия. Все матрицы центрированы относительно центра фовеолы. Матрицы с самым высоким разрешением занимают центральную часть поля зрения, тогда как матрицы с более грубым пространственным разрешением занимают как центр, так и периферию поля зрения. Отношение размеров элементов двух соседних матриц, как и пространственно-частотных каналов, равно 1.4. В центре поля зрения представлены матрицы всех размеров. При удалении к периферии поля зрения размер матрицы увеличивается, поэтому на периферии представлены рецептивные поля только большого размера. Общий размер матрицы лимитирует способность зрительной системы объединять отдельные дискреты в единое целое в зависимости от размера. Существуют определенные соотношения между общими размерами матриц, размерами ее элементов и размерами тестирующих зрительных объектов, являющихся оптимальными для матрицы данного уровня. В реальных условиях распознавания подбирается матрица, размеры элемента которой согласованы с размерами тестового объекта.

Матрица фовеолиты, с наиболее мелкими ячейками (рецепторами и рецептивными полями нейронов последующих уровней), обеспечивает самое высокое разрешение. Наиболее крупная матрица занимает почти все поле зрения — около 180 угл. град. Но если пересчитывать на число гексагонов, то и та и другая матрицы в диаметре имеют около 20 гексагонов — элементов дискретизации. Самая простейшая пирамидальная модель предполагает, что выходы каждого элемента ее слоя при обработке изображений принимают лишь бинарные значения: происходит суммация сигнала в пределах элемента дискретизации. Но большинство моделей допускают более сложную организацию гексагонов в матрицах (слоях пирамиды): обработку изображений посредством интегрирования их функций контраста, умноженных на весовые функции гексагонов в виде либо разности двух гауссиан, либо элементов Габора.

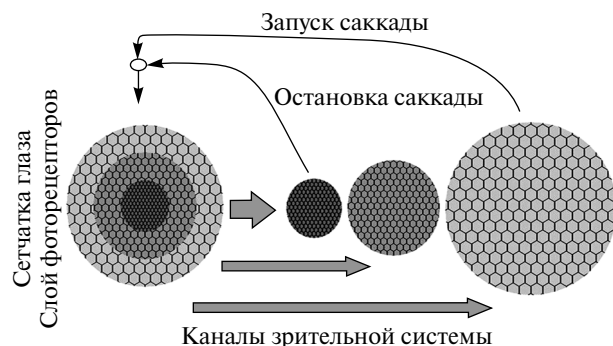


Рис. 2. Схематическое изображение механизма управления саккадами, основанное на многоканальной модели зрительной системы, имитирующей пирамидальную обработку изображений.

На рис. 2 показано схематическое изображение слоев пирамидальной обработки изображений [50—54, 58—59, 68—71]. Каждый слой этой пирамидальной модели имеет свой независимый вход от матрицы фоторецепторов. Рисунок демонстрирует запуск движения глаз сигналом, возникающим в низкочастотном (НЧ) «перископическом» канале. Этот канал активирует систему управления движением глаз. В свою очередь, высокочастотный (ВЧ) «телескопический» канал выделяет те детали изображения, на которые его навел «перископический» канал. Перископическое зрение, а именно сигнал от низкочастотных каналов, запускает движение глаз [65—67]. Запуск происходит в результате активации нейронов с нелинейными характеристиками откликов рецептивных полей [104].

На рис. 2 слева дана схема неоднородной упаковки рецепторов сетчатки. Стрелки, направленные вправо, демонстрируют многоканальную организацию зрительной системы, двумерную организацию в виде слоев с разным размером гексагональных ячеек: низкочастотный канал или слой с большими элементами дискретизации, среднечастотный канал или слой пирамиды с ячейками среднего размера, высокочастотный канал или слой пирамиды с ячейками самого мелкого размера, представленный в сетчатке в фовеоле. Вверху стрелки показывают оппонентную систему управляющих сигналов: запуска и остановки движения глаз, перевода направления взгляда, наведения на цель области сетчатки с максимальным разрешением, называемой фовеолитой.

Ф. Кемпбелл и Ю.Е. Шелепин показали, что фовеолита, которой соответствует самый мелкий слой пирамиды с максимальным физически возможным высоким разрешением, может быть использована для исследования основных возможностей обработки изображений: дискретизации и интеграции [21, 74, 75]. Дискретизация изображений

в фовеолите, как было сказано ранее, определяется функцией рассеяния точки оптикой глаза, которая охватывает группу по крайней мере из 7 рецепторов — гексагон. Этот гексагон является базовым элементом дискретизации изображения. Гексагон содержит два типа колбочек, имеющих чувствительность преимущественно в длинноволновой («красной») и в средневолновой («зеленой») части видимого глазом спектра электромагнитных волн. Отсюда следует, что бинарный уровень квантования (отсчетов по яркости) в действительности может быть значительным. Разрешающая способность сетчатки глаза определяет дискретизацию изображения по пространству и помимо ширины на половине высоты функции рассеяния точки оптической системы глаза зависит еще и от расстояния между соседними активированными гексагонами.

На основании измерения размеров элементов дискретизации (гексагонов) было показано сколько гексагонов надо, чтобы описать изображения различной сложности. Была определена шкала сложности воспринимаемых изображений и показано, что лицо человека является самым сложным целостным объектом для наблюдателя. Распознавание выражения лица человека и даже его мимики на пределе разрешения обеспечивает фовеолита — матрица около 20 гексагональных элементов в диаметре. Всего в фовеолите может быть до 300 таких гексагональных элементов [21].

При исследовании механизма целостности восприятия [2—10, 21, 27, 28, 39, 40, 45, 76—78, 80] в качестве стимулов были выбраны иероглифы [7], не носящие какого-то определенного смысла для испытуемых. Критерием являлась оценка четкости наблюдаемого изображения. Было показано [7], что четкое восприятие иероглифов возможно, если расстояние между элементами изображения не меньше 1 угл. мин. Для изображений, имеющих параллельные полосы, расстояния между полосами в среднем равны 3.7 угл. мин, что соответствует пространственной частоте 16 цикл/град, т.е. частоте самого высокочастотного канала, полученного Вилсоном и Гелбом [149] в психофизических экспериментах по различению пространственных частот методом маскировки. Все испытуемые (21 человек) одни иероглифы воспринимали как целостные фигуры, а другие делили на части [7]. Оказалось, что разделение изображений происходит при достижении ими некоторых определенных размеров, больших, чем необходимо для их четкого видения в 2—3 раза. Средний размер изображений, делящихся на 2 части, составлял 38.7 угл. мин, делящихся на 3 части — 68.3 угл. мин. Эти величины превосходят размеры фовеолиты в 2 и 3 раза соответственно. Ширина поля, разделяющего иероглифы на части, составила 2.5—3.2 угл. мин. [7], что согласуется с данными по восприятию точечных изображений

[21, 74, 75]. Эти данные подтвердили предположение о возможной роли фовеолиты как слое пирамиды с самым высоким разрешением.

Модель пирамидальной обработки изображений описывает входные звенья зрительной системы. Она учитывает плотность упаковки и размеры рецепторов на сетчатке, их изменение с эксцентриситетом. Становится понятным, как “матрица сетчатки” преобразуется в “матрицу нейронных сетей” последующих звеньев. Модель отражает пространственную упорядоченность и смысл в параллельных входах в организации последующих уровней зрительной системы. Одновременно проявляется и ретинотопическая упорядоченность, а именно соответствие определенных участков сетчатки определенным участкам НКТ (наружного колленчатого тела) и зрительной коры. Для функционирования такой системы должно существовать в каждом месте сетчатки большое число наборов ганглиозных клеток с рецептивными полями разного типа и размера. Например, число перекрытых рецептивных полей ганглиозных клеток сетчатки у кошки равно 35 [97]. Модели пирамид — модели иерархической организации зрительной системы — служат для обработки зрительных изображений. Эти модели учитывают структурную организацию и некоторые функциональные свойства зрительной системы. В их основе ретинотопическая организация. Согласование ретинотопического описания и топографического описания местности — это важное “инженерное” решение в эволюции [42, 60, 110].

МОДЕЛЬ МОДУЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗРИТЕЛЬНОЙ КОРЫ. ЕЕ СВЯЗЬ С МОДЕЛЬЮ ПИРАМИДЫ

Следует отметить, что модели пирамид могут быть применимы к описанию всей зрительной системы в силу ретинотопической упорядоченности — соответствия определенных участков сетчатки участкам НКТ и некоторым областям зрительной коры. Известно, что ретинотопикой обладают области V1, V2, V3, MT, V4. Более сложные карты у нижневисочной, заднетеменной и лобной коры [123, 144]. Показано, что рецептивные поля каждого последующего уровня зрительной системы в среднем имеют больший размер и что размеры полей увеличиваются при удалении от центра поля зрения.

Упорядоченность зрительной коры анатомы заметили давно [142]. Затем были открыты структурно-функциональные закономерности конструкции бинокулярной организации зрительной коры и упорядоченность в ориентационной настройке рецептивных полей к распознаванию минимальных фрагментов контуров изображений [105—109]. Однако функциональный смысл этой организации

был раскрыт только в работах В.Д. Глезера [12—19, 98—101], и Ф.В. Кемпбелла [61, 62, 72, 73] и их соавторов, показавших, что описание наблюдаемой сцены в нейронных сетях зрительной коры может быть представлено посредством пространственно-частотного анализа как локальное двумерное описание ортогональными функциями Хаара, тригонометрическими функциями, элементами Габора и другими [13, 14].

Описание и понимание работы рецептивных полей нейронов зрительной коры дает модель модулей, предложенная В.Д. Глезером [98—101] на основании проведенных электрофизиологических исследований. В.Д. Глезер и соавт. [100] показали, что часть рецептивных полей нейронов стриарной коры кошки можно считать линейными. Их реакцию на любой сигнал можно представить как интеграл от весовой функции рецептивного поля, умноженную на функцию, задающую контраст стимула. Этими весовыми функциями могут служить как синусы и косинусы, так и элементы Габора, настроенные на различные частоты. Количество периодов в весовых функциях рецептивных полей ограничено, не превосходит четырех [101]. Модель модулей В. Д. Глезера [98—101] подобна модели пирамиды [68—71, 139] с дискретным и конечным набором пространственно-частотных фильтров.

Рецептивные поля одного модуля, как и одного слоя пирамиды, имеют одинаковый размер. Согласно полученному распределению [101], отношения размеров модулей равны величине 1.41, что замечательным образом согласуется с ранее полученной в психофизических экспериментах Блэйкмором и Кэмпбеллом [61, 62] дискретностью пространственно-частотных каналов. Эти положения согласованы с моделью пирамиды: отдельный модуль можно рассматривать как слой пирамиды [111]. Заметим, что и в моделях пирамид могут использоваться в качестве весовых функций элементы Габора [81—83]. Отличие в моделях заключается в том, что в пирамиде, как правило, используется только один вид весовых функций, и рецептивные поля каждого слоя настроены на свою пространственную частоту. В одном модуле рецептивные поля настроены на кратные пространственные частоты и имеют разные оптимальные ориентации. Весовые функции в каждом модуле имеют число периодов от одного до четырех. Каждый модуль осуществляет разложение изображений в конечные обобщенные ряды Фурье. Такая операция с использованием в качестве весовых функций элементов Габора подобна в настоящее время широко используемому для анализа изображений вейвлет-преобразованию. На рис. 3 показаны примеры весовых функций двух различных модулей с весовыми функциями в виде элементов Габора.

Нейро-, морфо- и физиологическая структура модуля — это суперколонка Хьюбела и Визела

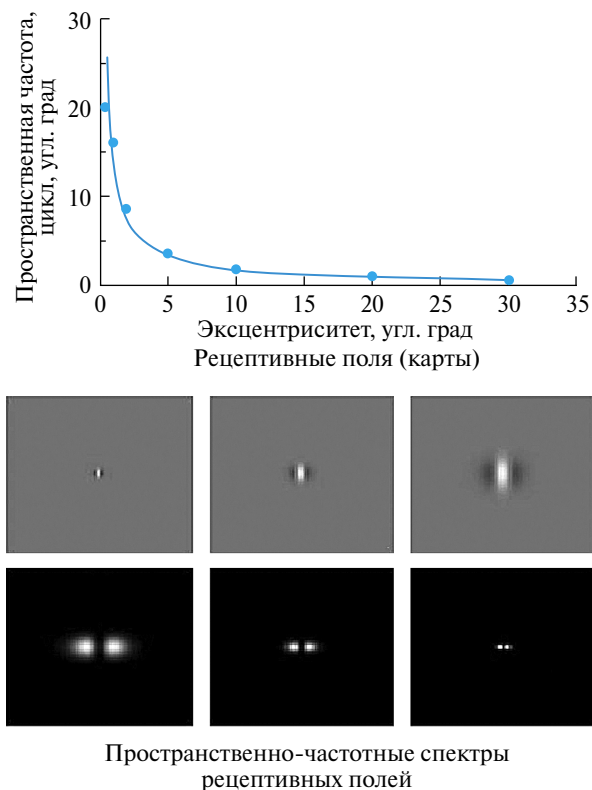


Рис. 3. Зависимость пиковой пространственной частоты от эксцентриситета. Примеры двумерных весовых функций рецептивных полей, определяющих эту зависимость [11, 49, 64, 146], показаны в середине, внизу приведены их ПЧ спектры.

[105—109] и ее математическая модель [25]. Совокупность модулей разных размеров обеспечивает инвариантное описание формы изображений [111]. Разница между моделью модулей и моделью пирамид заключается в том, что в модели модулей каждый участок поля зрения обрабатывается модулями всех размеров, а в модели пирамид только центральный участок поля зрения обрабатывается слоями всех размеров. С этой точки зрения модель пирамиды более физиологична. На периферии обработка изображений в ней осуществляется слоями с рецептивными полями больших размеров, имеющими только низкочастотные фильтры. Для описания мелких деталей зрительная система производит перевод взора. Таким образом модель модулей может служить только для описания восприятия в центре поля зрения.

В пользу представленных выше моделей могут служить следующие данные: весовые функции самого высокочастотного канала согласованы с оптической функцией рассеяния и расположением рецепторов на сетчатке [52]. Рецептивные поля с такими весовыми функциями обеспечивают остроту зрения наблюдателей, их взаимодействие

объясняет краудинг-эффект (ухудшение восприятия вследствие окружающего изображение близлежащих контуров) на пределе разрешения зрительной системы [80]. Полученная Вилсоном и Гелбом [149] дискретность настройки рецептивных полей в психофизических экспериментах также подтверждает эти модели.

Модель модулей позволила нам описать процесс сегментации изображений и механизм оценки их размера [4, 5]. Однако попытки промоделировать данные по опознанию изображений моделью модулей не увенчались успехом, т.к. при выборе модуля, охватывающего все изображение, модель модулей производит только его низкочастотную фильтрацию. Для опознания же в общем случае требуются и высокие частоты. Для объяснения механизмов опознания надо вводить взаимодействия между модулями разных размеров, то есть описывать нейронную сеть. Известно, что в зависимости от выполнения конкретной задачи проявляются разные латеральные связи между нейронами. Предпосылки для возникновения таких связей присутствуют в зрительной системе. В морфологических и нейрофизиологических исследованиях показано наличие и тормозных, и возбуждающих связей в стриарной коре между нейронами разных модулей на достаточно больших расстояниях [89—96, 112, 113, 121, 147].

Решение вопроса об организации связей между нейронами приводит к возникновению в нейронной сети механизма, близкого по своей сути к согласованной фильтрации. Модель согласованной фильтрации чрезвычайно важна для понимания механизмов распознавания и для решения многих практических задач [22—24]. Модель была воплощена в действующие устройства на основе нескольких технических решений: на основе корреляционной схемы, на основе критерия отношения правдоподобия в рамках теории статистических решений. Этот критерий известен как решающее правило Байеса на основе модели “идеального наблюдателя”, который минимизирует общую вероятность ошибки [23, 24]. Теперь ее работоспособность обеспечивают сверточные и диффузионные нейронные сети. Предъявляемые на входе изображения претерпевают ряд последовательных преобразований. Выполняется первичная фильтрация, реализованная на основе пирамидальной модели. Затем происходит согласованная фильтрация, т.е. сравнение данного изображения с выученным “динамическим шаблоном”, хранящимся в памяти, затем наступает принятие решения — важнейший “конечный” этап обработки зрительной информации. Для принятия решений обычно надо иметь инвариантное к масштабным преобразованиям описание объекта — диапазон изменений размеров, в пределах которого восприятие человека к масштабным преобразованиям инвариантно.

Этот диапазон впервые установила О.А. Вахрамеева. Ею было показано, что пороги распознавания фрагментированных изображений инвариантны к масштабным преобразованиям от 1 до 50 угловых градусов [8–10].

МОДЕЛЬ ПИРАМИДЫ И УПРАВЛЕНИЕ АККОМОДАЦИЕЙ ХРУСТАЛИКА

Модели пирамиды позволяют понять архитектуру и функции нейронных сетей зрительной системы, управляющих аккомодацией. В модели, предложенной Бартоном, Хейгом и Мурхедом [71] и отражающей функционирование НКТ, была сделана первая попытка учесть изменение пространственного разрешения с эксцентриситетом. Мозаика рецепторов была представлена прямоугольной сеткой. Авторы отмечают, что выбор прямоугольной сетки обусловлен более простой реализацией алгоритма, а не реальным расположением рецепторов на сетчатке. В работе 1993 г. Хейг [103] реализовал модель пирамиды с помощью гексагональной мозаики. Предсказания модели сравнивались с экспериментальными данными по оценке остроты зрения в зависимости от эксцентриситета и с изменением относительного коркового фактора магнификации при различном эксцентриситете [103].

Модель обеспечивает устойчивость к сдвигу изображения относительно мозаики. В ней подавляется шум дискретизации. Многослойная структура модели гарантирует инвариантное описание изображений к размеру. Увеличение размера тестового изображения приводит к пропорциональному ответу следующего слоя пирамиды. Эти свойства модели обеспечивают автоматическое регулирование фокусировки и контраста изображения. Был предусмотрен механизм настройки фокусировки, аналогичный тому, что наблюдается в зрительной системе в процессе управления аккомодацией хрусталика. Найджел Хейг развил эти представления, введя в модель считывание сигнала ошибки из двух соседних слоев пирамиды при дефокусировке.

Все сказанное позволяет считать возможным использование модели пирамиды в первом приближении к описанию организации зрительной системы в обеспечении аккомодации. В связи с этим возникают вопросы: 1) сколько необходимо слоев пирамиды, 2) как организовано взаимодействие между слоями в обеспечении аккомодации?

МОДЕЛЬ ПИРАМИДЫ И ОРГАНИЗАЦИЯ ДВИЖЕНИЯ ГЛАЗ

Рассмотрим основные закономерности и упорядоченность межнейронных отношений и взаимосвязей в решении задач зрительного управления движениями глаз. Обратим внимание на

пространственно-топическую организацию зрительно-глазодвигательной системы.

Движения глаз и изменение направления взора — это перевод области с высоким разрешением на область интересов, на цель. Именно поэтому целеполагание как планирование действий присуще хищникам, их жертвы только реагируют на вызовы современности. Чисто зрительное планирование в основном обеспечивает припирамидальная организация зрительной системы. На рис. 4, на общеизвестном “портрете Лены” С.В. Прониным изображена ситуация, когда взор близко стоящего наблюдателя направлен на ее один глаз, который виден с хорошим разрешением. К периферии поля зрения ухудшается восприятие высоких пространственных частот и изображение получается размытым.

Здесь приведен пример воздействия ретинопической упорядоченности при восприятии всего поля зрения в момент фиксации взора. Действительно одним из основных принципов упорядоченности в зрительной системе является ретинопическая организация, конструкция ретинопроекционных связей. Такую упорядоченность можно видеть, в частности, в наличии ряда обособленных, параллельных путей передачи сигналов от сетчатки в подкорковые структуры и далее вплоть до корковых проекционных зон мозга. Каждый из путей, идущих от сетчатки в промежуточный и средний

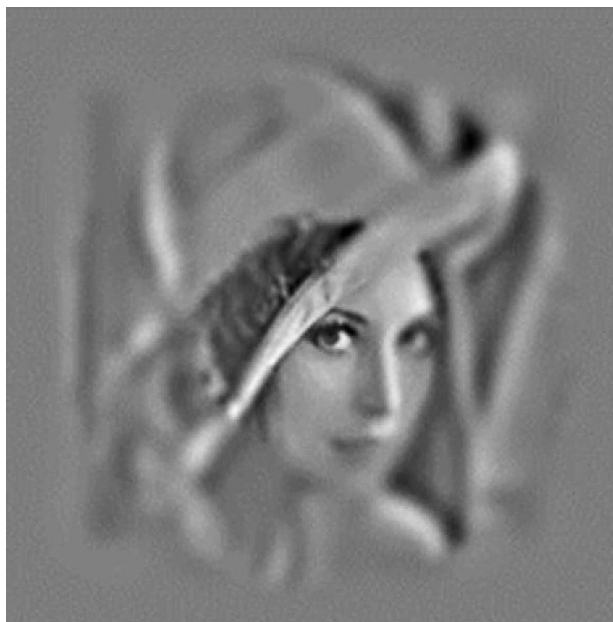


Рис.4. Пространственная неоднородная фильтрация портрета Лены имитирует неоднородность обработки изображения наблюдателем при фиксации взора наблюдателя на одном глазе портрета. Изменение полосы пропускания от центра к периферии поля зрения соответствует данным рис. 3. Фильтрация по данным [11, 49] сделана С.В. Прониным.

мозг, как и два основных зрительных пути зрительной афферентации: ретино-геникуло-кортикальной (стриарной) и ретино-колликуло-пульвино-кортикальной (экстрастриарной), — представляют собой взаимосвязанные рекурсивные системы параллельных каналов передачи и обработки зрительных сигналов [36]. Их взаимосвязь была выявлена в лобной коре, где была обнаружена локализация структур, ответственных за принятие решений, и показан оппонентный принцип работы этих структур в процессе принятия решений [55—57, 140].

Входы этих каналов организованы рецептивными полями ганглиозных клеток сетчатки различных типов. На основании различных размеров их рецептивных полей и соответственно различной разрешающей способности некоторые их свойства хорошо описывает пирамидальная модель, а также модель модулей. Работы по исследованию механизмов декорреляции изображений в зрительной системе [15, 16] продолжены и дополнены изучением и моделированием механизмов, обеспечивающих поиск статистических закономерностей в изображении за счет горизонтальных связей между нейронами модулей первичной зрительной коры [89—96]. Механизмы выделения в наблюдаемых изображениях статистических закономерностей нейронными сетями следующих уровней “вентральной зрительной системы” рассмотрены в работах Е.Ю. Малаховой и соавт. [31—34, 114, 115, 121].

В существующих моделях не всегда учтена стабильность низкочастотного описания сцены. Низкочастотная составляющая передается крупной матрицей рецептивных полей, перекрывающей все поле зрения. Стабилизация высокочастотной составляющей изображения при сдвиге глаз человека невозможна, так как разрешающая способность меняется из-за неоднородности сетчатки. Проблема стабилизации изображений для технических устройств представляет интересную инженерную проблему, которую ученые решают для разных технологических задач соответствующим образом [30, 42].

Для того, чтобы был правильно указан вектор направления фовеации, т.е. указано направление перевода взора, необходимо передать эту информацию о представительстве данной точки в первичном поточечном описании. Эта информация должна быть передана из наружного коленчатого тела (НКТ) в верхние бугры четверохолмия (ВБЧ). Следует указать и направление вектора, и его величину для наведения глаза на цель. Такой сигнал подается из НКТ в ВБЧ [36, 38]. Очень похоже, но более сложно организована теменная кора, участвующая в прогнозировании и обеспечении произвольного движения глаз [110]. На рис. 3 представлена упрощенная схема управления движениями

глаз: от слоя пирамиды с крупными рецептивными полями и перекрывающего периферию поля зрения поступает сигнал, запускающий саккады, а от слоя с мелкими рецептивными полями сигнал остановки движения глаз. Иными словами, при чтении как обычного текста, так и текста, размытого вейвлетной фильтрацией, именно магноцеллюлярная (крупноклеточная, пространственно низкочастотная и быстро проводящая) система определяет стратегию движений глаз. Если соотнести полученные нами данные о взаимодействии магно- и парвоканалов зрительной системы с размерами и геометрией фовеа, становятся понятными закономерности окуломоторной активности при чтении [27, 28]. Область парафовеа, выделяющая низкочастотную информацию и передаваемую крупноклеточным (магно) каналом, “запускает” движения глаз. Периферия поля зрения запускает бросок глаза вдоль строки на необходимый угол, а “включение” фовеа на заданном повороте глаза высокочастотной пространственной чувствительности глаза, присущая элементам фовеа, дает сигнал остановки. В начале броска происходит подавление активности парвосистемы, поэтому нет ощущения смазывания изображения [27, 28, 65—67].

Представление о зрительной системе как о пирамидально организованной структуре обеспечивает возможность инвариантного описания формы. Пирамидальная организация зрительной системы позволяет наводить область максимального разрешения на интересующую часть пространства. Перевод взора обеспечивает оптический сигнал запуска движения глаз или внутреннюю мотивацию. Внешний сигнал запуска движения глаз появляется в оптическом пространстве на периферии поля зрения и приводит к срабатыванию ганглиозных клеток сетчатки с большими рецептивными полями. Расположенные на периферии поля зрения рецептивные поля нейронов с нелинейными характеристиками активируются быстрым изменением сигнала в канале с полосой пропускания в пространственном низкочастотном диапазоне и во временном высокочастотном диапазоне.

Чередование торможения и активации высокочастотного канала является частным, но совершенно необходимым процессом. Остановка взора завершает и запускает новый так называемый “микрoакт” зрительного восприятия [36]. “Микрoакт” зрительного восприятия от момента включения стимула до его опознания длится около 200—300 мс. Активную роль в этом акте играют движения глаз и моргательные движения, “включающие” и “выключающие” изображения, проецируемые на сетчатку. Имеется некоторая взаимосвязь морганий и саккадических движений глаз. Показано, что моргания, происходящие одновременно с

саккадами, влияют на пороги и начало возникновения саккад.

Включение, выключение, изменение части или всего наблюдаемого изображения, произвольные и непроизвольные движения глаз, моргания, изменение аккомодации составляют единичный цикл в работе нейронных структур, включающий процесс переработки зрительной информации и микроакт зрительной системы [36]. Из единичных микроактов строится процесс зрительного восприятия в целом. Зрительный микроакт за 200—300 мс затрагивает работу всех уровней зрительной системы вплоть до принятия решений. С длительностью микроакта восприятия тесно связана и такая операция, как хранение сведений в оперативной зрительной памяти. Длительность передачи импульсных сигналов до лобной коры с учетом перекодировки составляет именно это время микроакта. Оперативная память является проявлением инерционности зрительной системы. Продолжительность микроакта восприятия и длительность фиксации взора на участках зрительных сцен составляют около 300 мс. Это время переработки поступившей зрительной информации за время данной фиксации. Количество и длительность отдельных микроактов, необходимых для описания одного участка сцены, зависит от сложности зрительной задачи [36]. Поэтому время организации последующих движений глаз при решении сложных задач возрастает до 400 мс [36]. При остановке взора, при его фиксации на участке сцены сохраняется и/или усиливается мелкое дрожание глаза — микротремор с частотой около 40 (20—100) Гц. Эта частота микротремора соответствует гамма-ритмам ЭЭГ.

Но глаз не сканирует подробно всю сцену. Он довольствуется ее обобщенным низкочастотным описанием. Поэтому действительно можно полагать, что цикл операций, выполняемых глазодвигательной системой в течение короткого временного интервала (200—300 мс) между двумя движениями глаз, т. е. за время одной саккады и фиксации участка зрительной сцены, составляет один элементарный микроакт процесса зрительного восприятия. Это время (200—300 мс) соответствует среднему времени распознавания изображений. Все остальное время наблюдения неизменной сцены направлено на уточнение содержания различных ее участков. Весь процесс зрительного восприятия, состоящий из последовательности таких элементарных микроактов, является, по-видимому, в определенной степени циклическим, где ряд последующих друг за другом циклов объединяется в полный акт восприятия всей зрительной сцены.

Многоуровневую систему перекрывающихся рецептивных полей нейронов разных типов ганглиозных клеток сетчатки можно рассматривать как перестраивающийся во времени фильтр

пространственных частот. Свойства такого сложного фильтра меняются в течение первых 100—150 мс после предъявления или сдвига изображения на сетчатке. Первыми срабатывают нелинейные крупные (парасоль) ганглиозные клетки сетчатки и крупные (магно) клетки НКТ. Следовательно, система быстро срабатывающих рецептивных полей имеет характеристику фильтра низких пространственных частот. Латентность этого отклика после предъявления стимула составляет величину 15—20 мс и обусловлена пространственно-временной суммацией в рецептивных полях системы крупных нейронов. Разрешающая способность этой системы быстро срабатывающих клеток мала, ибо разрешение системы обратно пропорционально размеру зон суммации рецептивных полей. Такая система способна различать крупные детали изображения и передавать в кору сведения о низких пространственных частотах. Но нелинейные свойства быстро действующих рецептивных полей [104] обеспечивают обнаружение наличия неоднородности текстур в поле зрения и перевод взора, а именно наведение фовеолиты в область интереса наблюдателя. Запуск движения глаз от входных сигналов преимущественно от периферии поля зрения обеспечивает крупноклеточная (парасоль или магно) система нейронов, настроенных на высокие временные и низкие пространственные частоты. Рецептивные поля этой системы клеток отвечают быстрой реакцией и быстрым прекращением импульсации. Эти нейроны преимущественно нелинейны. Действительно, анализ движений глаз при чтении показал нелинейность в характеристиках реакций движения глаз. При запуске саккады вначале работают низкочастотные каналы, а высокочастотные заторможены. Затем происходит перестройка активности: активируются мелкие (миджет или парво) нейроны высокочастотных каналов и происходит остановка взора на цели [63, 65—67, 133, 139]. Высокочастотный сигнал, казалось бы, не передать на периферии поля зрения, и невозможно направить туда взор целенаправленно. Но движения глаз при дрейфе, микросаккадах или треморе подчеркивают края размытого изображения [23, 24]. Происходит локализация цели при поиске по ее низкочастотному описанию. Известно, что крупные рецептивные поля у ганглиозных клеток сетчатки нелинейны. Они дают координаты и/или направление вектора перевода взора. Зрительный навык заключается в том, чтобы искать цель по ее плохо запоминаемому и узнаваемому низкочастотному описанию [43—46, 137—139, 141]. Последовательность микроактов зрительного восприятия осуществляет склеивание в единое целое, в образ динамической сцены отдельных фрагментов изображений, выделенных с высоким разрешением фовеолитой, в моменты направления взора на эти фрагменты сцен. Склеивание и обобщенное

описание образа облегчает “низкочастотная” огибающая, присутствующая как в пространственно-частотном спектре самого оптического изображения объекта и сцены, так и в их описании в пространстве нейронной сети. Это низкочастотное описание сцены меньше изменяется при саккадах, и именно в его выучивании и заключается выработка навыка, зрительного поиска и целенаправленного перевода взора [43—46, 137—139, 141].

Следует учесть, что для запуска движения глаз при восприятии помимо учета сигналов, идущих по входным низко и высокочастотным каналам, необходимо иметь в виду и относительно низкочастотное описание, которое строится на выходе высокочастотных каналов первичной зрительной коры. Роль этих вторичных описаний на выходе первичной зрительной коры представляет особый интерес. Это важно, например, для понимания механизмов восприятия необычных искусственных изображений — отфильтрованных тестовых изображений без низких пространственных частот [44, 45, 47, 57, 113]. При восприятии текстур при стереовосприятии, восприятии движущихся изображений доминируют автокорреляционные процессы. Особый интерес представляют временные характеристики стимуляции. В данном обзоре эти случаи и механизмы не рассматриваются. Важно, что перевод взора на объект, появившийся на параволевой, перифоволевой и на дальней периферии поля зрения и выбранный испытуемым в качестве цели, определяется как оптическими (физическими) свойствами сигнала, так и внутренними задачами, планами и мотивами оператора (наблюдателя).

Существующие модели пирамидальной организации зрительной системы допускают однородность слоя пирамиды. А различное разрешение по полю зрения моделируют различные размеры слов. Пространственно-частотная контрастная чувствительность центра и периферии поля зрения также сильно отличаются. Но должна активироваться определенная часть в поле зрения, определенный модуль зрительной коры, которым управляет механизм избирательного внимания. Этому вопросу посвящен исключительно большой объем работ. Избирательное внимание вовлекает в работу нейронные сети префронтальной коры. Начали появляться работы, демонстрирующие, как участие внимания организовано на уровне взаимодействия отдельных нейронов префронтальной, фронтальной (лобной глазной зоны) и затылочной коры, зон V4, BA 37, BA 19 “ассоциативной зрительной коры”. Механизмы внимания основаны, как и все нейрофизиологические процессы, на оппонентных реакциях, происходящих не только на уровне межнейронных или нейроно-глиальных взаимодействий, но и на уровне крупномасштабных нейронных сетей и областей головного мозга [124], что

соответствует нашим фМРТ исследованиям [55—57, 140].

В комплексном исследовании, включающем психофизиологические методы, средства цифровой обработки изображений, методы картирования, мы изучили оппонентное функционирование различных областей мозга человека при принятии решений. Были локализованы множественные участки фронтальной коры, осуществляющие принятие решений при распознавании формы изображений, установлены связи этих участков с областями затылочной коры, где происходит первичная обработка изображений, областями, осуществляющими выделение локальных информативных признаков, и областями, где осуществляется целостное описание формы.

Принцип оппонентности присущ организации всех структур живых организмов и участвует в обработке информации и организации движений. Оппонентность присуща взаимодействиям нейронов и глии [48]. Принцип оппонентности организации центра и периферии рецептивных полей нейронов зрительной коры был открыт давно и используется во всех моделях обработки зрительной информации. Принцип оппонентности ориентационно избирательных рецептивных полей при описании формы изображений значительно менее известен [47, 49], а оппонентность между первичной BA 17 и вторичной BA 18 зрительной корой редко рассматривается [112]. Вместе с тем оппонентность между центрами принятия решений является важнейшей для понимания принципов оптимального управления, выработанного жестким эволюционным отбором [47, 55—57, 119, 124].

Восприятие представляет собой неразрывную связь взаимодействия зрительной системы с окружающей сценой. Непрерывно происходит переключение с восприятия ближних объектов, в более общем виде ее ближних планов, на удаленные объекты, на дальние планы. То, что происходит переключение телескопического на перископическое зрение, по используемой нами терминологии, или зрения ближнего (*pelopsia*) на дальнее (*teleopsia*), по терминологии Превета [126—128], указывает, по нашему мнению, на оппонентные взаимоотношения телескопического и перископического зрения.

Необходимость взаимодействия зрительной системы и внешней (оптической) среды определяет то, что организация движения глаз зависит как от внешних, так и от внутренних факторов. Из внутренних факторов в данной статье мы основное внимание обращаем на конструктивную особенность зрительной системы, и тут мы должны указать на достаточно изученную неоднородность проекций левой и правой половин поля зрения [14, 35, 105—109] и на менее изученное различие в организации верхней и нижней части поля зрения

[126—128]. Эти неоднородности в поле зрения тесно связаны с избирательным вниманием [132]. Различия верхней и нижней половин, связанные с дальним и ближним планами поля зрения, подтвердили и дальнейшие исследования. Более того, эти различия верхней и нижней половин поля зрения в обработке локальной и глобальной информации значительно более выражены [79, 126—128], чем широко известные различия правой и левой половины поля зрения, также связанные с доминированием низко и высокочастотных каналов [14, 35]. Поэтому предположение В.Д. Глезера о двойной дихотомии мозга, основанное на особенностях работы дорзального и вентрального путей и полушарий головного мозга [14], наглядно представлено в организации обработки пространственной информации в поле зрения человека.

Перевод взора, как результат влияния избирательного внимания, зависит от многих факторов. По неопубликованным данным курсовой работы Е.Ю. Шелепина (факультет психологии СПбГУ, 2011 год), на картах перевода взора при просмотре испытуемым однородного неструктурированного поля видно, что движения глаз испытуемого сосредоточены преимущественно в центральных и в нижних частях поля зрения. Происходит доминирование движения взора в средней и нижней части экрана. Этот тип характеристик движения глаз в условиях отсутствия внешних локальных стимулов, вероятно, отражает воздействие внутренних процессов на состояние механизма избирательного внимания. Полученный результат представляет проявление проекции на карту поля зрения внутренних “карт” субъективного пространства [43, 44]. Данная проекция внутреннего мира является “зеркальной” к представительству внешней карты поля зрения на входе зрительной системы, открытой ранее [126—128].

Представленная в данном обзоре пирамидальная модель не учитывает различия по левой и правой, по верхней и нижней половинам поля зрения. Однако она обеспечивает инвариантное, к масштабным преобразованиям описание формы объектов и одновременно объясняет неоднородность поля зрения. Неоднородность поля зрения является основой для формирования избирательного внимания, а это, в свою очередь, определяет выбор цели, а для хищников — добычи. Тем самым именно неоднородность поля зрения, избирательное внимание, определяет возможность поиска и выбора цели и ее достижение. Поэтому при рассмотрении и моделировании, на основе пирамидальной модели, организации движения глаз мы должны учитывать эти неоднородности поля зрения.

Именно развитие пирамидальной модели с учетом неоднородности поля зрения как воспринимаемого, так и построенного внутреннего субъективного ближайшего пространства открывает

совершенно новое направление в эргономике, а именно офтальмо-эргономике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрены модели пирамидальной и модульной организации зрительной системы. Согласно этим моделям, зрительная система может осуществлять описание изображений, их сегментацию, оценку размера и управление движениями глаз. Представлено описание нейроанатомического механизма, определяющего баланс между размером элементов дискретизации и сложностью воспринимаемого объекта, в результате которого происходит сегментация сцены на образы и подобразы и перевод взора. На выходе пирамиды обеспечивается формирование предметного тезауруса образов. Описание образа в моделях пирамидальной обработки инвариантно к масштабным преобразованиям. Модели пирамидальной обработки вошли в повседневную практику всюду, где требуется быстрая обработка изображений. Эти модели имеют огромное, подтвержденное временем практическое значение [81—84, 102, 129—131, 143].

Модель модулей осуществляет анализ изображений, подобный вейвлет-преобразованию. Операция свертки фильтров с изображением — это основа как модели пирамид и модели модулей, так и всех современных искусственных нейронных сетей. Поэтому именно эти модели — составные части сверточных искусственных нейронных сетей — являются основой современных нейронных сетей искусственного интеллекта.

Дальнейшее развитие этих моделей связано с выбором цели в окружающем пространстве. Низкочастотное “перископическое” описание, формируемое большими рецептивными полями ганглиозных клеток сетчатки, обеспечивает перекрытие больших участков поля зрения. Эти ганглиозные клетки передают в мозг обобщенную информацию о сцене и осуществляют предварительную сегментацию зрительного пространства, а в оппозитном взаимодействии с мелкими ганглиозными клетками сетчатки, выделяющими высокие пространственные частоты, выполняют организацию движения глаз. Высокочастотное описание “телескопического” зрения обеспечивает детализацию изображения. Именно для их работы и существует глазодвигательная система, осуществляющая поиск, захват и описание изображения цели, присущая хищникам и приматам. Именно такая конструкция и определяет всю систему целеполагания и целенаправленной деятельности человека. Сопоставление различных данных позволяет высказать предположение об особой функциональной роли в обработке зрительных сигналов центральной части фовеолиты и связанных с ней ретинотопически

рецептивных полей нейронов в целенаправленной деятельности.

Показаны основные закономерности упорядоченности межнейронных отношений и взаимосвязей в решении задач зрительного управления движениями глаз. Один из основных принципов упорядоченности в зрительной системе проявляется в ретинотопической организации, конструкции ретинопроекционных связей. Такую упорядоченность можно видеть, в частности, в наличии ряда обособленных, параллельных путей передачи сигналов от сетчатки в подкорковые структуры и далее вплоть до корковых проекционных зон мозга.

Поэтому ближайшее направление развития наших исследований — это переход от исследования топографической (ретино- и сомато-топография) организации нейронных структур к пониманию топологии мозга. Почти “кристаллическая” упорядоченность мозга в сочетании с его динамической изменчивостью обеспечивает согласование изменяющихся целей и мотивов наблюдателя с окружающим изменяющимся миром.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411653-4-3.1.8).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров В.В., Горский Н.Д. Рекурсивные методы обработки изображений. Л.: Наука, 1985. 156 с.
2. Бондарко В.М., Гаузельман В.Е. Пространственная организация элементов, выявляемых в условиях обнаружения или опознавания зрительных стимулов // Физиология человека. 1988. Т. 14. № 2. С. 204—211.
3. Бондарко В.М., Данилова М.В. Оценка размера круга в иллюзии Эббингауза // Сенсорные системы. 2000. Т. 14. № 4. С. 277—287.
4. Бондарко В.М., Данилова М.В. Связь размера локального окна в модели модулей с оценкой размера зрительных изображений и их сегментацией // Оптический журнал. 2022. Т. 89. № 8. С. 43—53. <http://doi.org/10.17586/1023-5086-2022-89-08-43-53>
5. Бондарко В.М., Данилова М.В., Чихман В.Н. Сегментация зрительных изображений: экспериментальные данные и моделирование // Оптический журнал. 2021. Т. 88. № 12. С. 7—17.
6. Бондарко В.М., Шелепин Ю.Е. К вопросу о восприятии целостности зрительных объектов // Сенсорные системы. 1996. Т. 10. № 1. С. 25—30.
7. Бондарко В.М., Шелепин Ю.Е., Данилова М.В., У Цзя Лун. Согласованность оценки сложности зрительных изображений с четким видением // Сенсорные системы. 1996. Т. 10. № 4. С. 19—27.
8. Вахрамеева О.А., Шелепин Ю.Е., Мезенцев А.Ю., Пронин С.В. Изучение восприятия неполных контурных изображений различного размера // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2008. Т. 94. № 10. С. 1158—1170.
9. Вахрамеева О.А., Сухинин М.В., Моисеенко Г.А., Муравьева С.В., Пронин С.В., Волков В.В., Шелепин Ю.Е. Изучение порогов восприятия в зависимости от геометрии фовеа // Сенсорные системы. 2013. Т. 27. № 2. С. 122—129.
10. Вахрамеева О.А., Хараузов А.К., Пронин С.В., Маляхова Е.Ю., Шелепин Ю.Е. Зрительный прайминг при распознавании мелких изображений в сцене, содержащей объекты разного размера // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 5. С. 39—48. <https://doi.org/10.7868/S0131164616050180>
11. Волков В.В., Шелепин Ю.Е., Колесникова Л.Н., Макулов В.Б., Паук В.Б. Пособие по визоконтрастопериметрии: методические рекомендации и атлас тестовых изображений. М.: Изд.-во ЦВМУ МО СССР, 1988.
12. Глезер В.Д. Механизмы опознавания зрительных образов // Вестник АН СССР. 1970. № 7. С. 30—37.
13. Глезер В.Д. Опознавание зрительных образов. М.: Наука, 1966. 203 с.
14. Глезер В.Д. Зрение и мышление. Л.: Наука, 1985. 300 с.
15. Глезер В.Д. Зрение и мышление. СПб.: Наука, 1993. 285 с.
16. Глезер В.Д., Цуккерман И.И. Информация и зрение. Л.: Наука, 1961. 158 с.
17. Глезер В.Д. Конструкция зрительного мозга и квантовая теория информации Габора // Журнал Оптико-механической промышленности. 1991. № 11. С. 26—29.
18. Глезер В.Д., Леушина Л.И. О модели зрительной фиксации объекта и функциях микро-скачков глаз // Моторные компоненты зрения / Под ред. Б.Ф. Ломова. М.: Наука, 1975. С. 56—68.
19. Глезер В.Д., Яковлев В.В., Гаузельман В.Е. Ширина полосы пропускания простых нейронов стриарной коры кошки // Сенсорные системы. 1990. Т. 4. № 2. С. 130—136.
20. Иванишко Ю.А., Нестеров Е.А., Мирошников В.В., Лотошников М.А. Топография сетчатки и патологических объектов в макуле // I Всеросс. семинар-“круглый стол” “МАКУЛА-2004: Тезисы докладов. Стенограммы обсуждения и дискуссий. Ростов-на-Дону, 2004. С. 252.
21. Кемпбелл Ф.В., Шелепин Ю.Е. Возможности фoveолы в различении объектов // Сенсорные системы. 1990. Т. 4. № 2. С. 181—185.

22. Красильников Н.Н. Теория передачи и восприятия изображений. М.: Радио и связь. 1986. 247 с.
23. Красильников Н.Н., Шелепин Ю.Е., Красильникова О.И. Применение принципов оптимального наблюдателя при моделировании зрительной системы человека // Оптический журнал. 1999. Т. 66. № 9. С. 17–25.
24. Красильников Н.Н., Красильникова О.И., Шелепин Ю.Е. Исследование эффективности зрительной системы человека при опознавании динамических изображений // Физиология человека. 2003. Т. 29. № 2. С. 5–10.
25. Кропотов Ю.Д., Пономарев В.А., Брагинский Д.В. Математическая модель модуля зрительной коры: нейронная организация и вычислительная функция // Сенсорные системы. 1988. Т. 2. № 4. С. 390–399.
26. Куликовский Я., Робсон Э. Пространственные, временные и хроматические каналы: электрофизиологическое обоснование // Оптический журнал. 1999. Т. 66. № 9. С. 37–53.
27. Ламминия А.М., Пронин С.В., Шелепин Ю.Е. Пространственно-частотная фильтрация текста для локального и глобального анализа // Оптический журнал. 2018. Т. 85. № 8. С. 39–45.
28. Ламминия А.М., Моисеенко Г.А., Вахрамеева О.А., Сухинин М.В., Шелепин Ю.Е. Изучение связи характеристик движений глаз с геометрией фовеа // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 4. С. 32–37.
29. Леушина Л.И. О соотношении зрительной и глазодвигательной систем в пространственном восприятии // Моторные компоненты зрения / Под ред. Б.Ф. Ломова. М.: Наука, 1975. С. 151–175.
30. Малашин Д.О. Система стабилизации изображения с неразрушающим считыванием видеoinформации // Оптический журнал. 2020. Т. 87. № 12. С. 43–49.
<http://doi.org/10.17586/1023-5086-2020-87-12-43-49>
31. Малахова Е.Ю. Визуализация информации, кодируемой нейронами высших областей зрительной системы // Оптический журнал. 2018. Т. 85. С. 61–66.
32. Малахова Е.Ю. Пространство описания зрительной сцены в искусственных и биологических нейронных сетях // Оптический журнал. 2020. Т. 87. № 10. С. 50–58.
<http://doi.org/10.17586/1023-5086-2020-87-10-50-58>
33. Малахова Е.Ю. Представление категорий посредством прототипов согласованной активности нейронов в свёрточных нейронных сетях // Оптический журнал. 2021. Т. 88. № 12. С. 36–41.
34. Малахова Е.Ю., Шелепин К.Ю., Шелепин Ю.Е. Обнаружение и распознавание изображений в условиях помехи // Оптический журнал. 2024. Т. 91. № 8. С. 24–31.
35. Невская А.А., Леушина Л.И. Асимметрия полушарий головного мозга и опознание зрительных образов. Л.: Наука. 1990. 150 с.
36. Подвигин Н.Ф., Макаров Ф.Н., Шелепин Ю.Е. Элементы структурно-функциональной организации зрительно-глазодвигательной системы. Л.: Наука, 1986. 252 с.
37. Праздникова Н.В. Исследование инвариантности опознания зрительных изображений у рыб и обезьян. Механизмы кодирования зрительной информации. М., Л.: 1966. С. 96–116.
38. Светлова В.Я., Новиков Г.И., Подвигин Н.Ф. Электрическая стимуляция наружного колленчатого тела вызывает движения глаз // Доклады АН СССР. 1982. Т. 263. № 2. С. 507–509.
39. Чихман В.Н., Шелепин Ю.Е., Фореман Н., Пэсмор П. Восприятие фрагментированных изображений трехмерных объектов при изменении угла наблюдения // Российский физиологический журнал. 2009. Т. 95. № 4. С. 324–334.
40. Чихман В.Н., Шелепин Ю.Е., Пронин С.В. Экспериментальное исследование инвариантного восприятия вейвлетных изображений // Оптический журнал. 2011. Т. 78. № 12. С. 50–56.
41. Чурашов С.В., Шелепин Ю.Е., Павлов Н.Н., Колесникова Л.Н., Данилова М.В. Исследование пространственной структуры фовеальных элементов методом лазерной интерферометрии // Сенсорные системы. 1990. Т. 4. № 1. С. 79–83.
42. Цыцулин А.К., Фахми Ш.С., Манцетов А.А. Стабилизация изображений на основе измерения их смещения при совместном использовании матричного и двух линейных фотоприёмников // Оптический журнал. 2012. Т. 11. с. 67–75.
43. Шелепин Е.Ю. Исследование особенностей внимания человека при просмотре веб-сайтов // Механизмы адаптации физиологических систем организма к факторам среды. Тезисы докладов Конференция молодых ученых, посвященная 85-летию Института физиологии им. И. П. Павлова РАН. СПб, 2010. С. 117–118.
44. Шелепин Е.Ю. Движения глаз при наблюдении однородной, неструктурированной поверхности. Курсовая работа. СПбГУ. 2011. 84 с.
45. Шелепин Е.Ю., Скуратова К.А. Глобальные и локальные механизмы восприятия “составных букв” // Оптический журнал. 2020. Т. 87. № 10. С. 81–88.
<http://doi.org/10.17586/1023-5086-2020-87-10-81-88>
46. Шелепин Е.Ю., Жукова О.В., Пронин С.В., Защиринская О.В., Шелепин Ю.Е. Общность алгоритмов движений глаз, обеспечивающих распознавание жанровых сцен в текстах и в изображениях // Оптический журнал. 2019. Т. 86. № 11. С. 79–89.
47. Шелепин Ю.Е. Нейроиконика. М.: Троицкий мост, 2017. 351 с.

48. Шелепин Ю.Е. К математической интерпретации нейронно-глиальных взаимосвязей // Доклады АН СССР. 1970. Т. 192. № 3. С. 698–701.
49. Шелепин Ю.Е., Колесникова Л.Н., Левкович Ю.И. Визоконтрастометрия. Измерение модуляционных передаточных функций зрительной системы. Л.: Наука, 1985. 105 с.
50. Шелепин Ю.Е. Рекогнитрон, Проект № 157 “Отображение”. Отчет по Гранту ГКНТ “Новые информационные технологии”. 1991. 25 с.
51. Шелепин Ю.Е., Бондарко В.М. Разрешающая способность и дискретизация изображений в зрительной системе // Рос. физиологический журнал. им. И.М. Сеченова. 2002. Т. 88. № 9. С. 1116–1132.
52. Шелепин Ю.Е., Бондарко В.М., Данилова М.В. Конструкция фовеолы и модель пирамидальной организации зрительной системы // Сенсорные системы. 1995. Т. 9. № 1. С. 87–97.
53. Шелепин Ю.Е., Кропотов Ю.Д., Тегедер Р. Рекогнитрон // Проблемы нейрокибернетики. Мат. X Международн. конф., посвящ. памяти А.Б. Когана Ростов-на-Дону. 1992. С. 185–186.
54. Шелепин Ю.Е., Макаров Ф.Н., Трифонов М.И. Пирамидальная организация первичной зрительной системы человека // Проблемы нейрокибернетики. Мат. X Международн. конф., посвящ. памяти А.Б. Когана Ростов-на-Дону. 1992. С. 186–187.
55. Шелепин Ю.Е., Фокин В.А., Хараузов А.К., Пронин С.В., Чихман В.Н. Локализация центра принятия решений при восприятии формы зрительных стимулов // Доклады Академии наук. 2009. Т. 429. № 6. С. 835–837.
56. Шелепин Ю.Е., Фокин В.А., Хараузов А.К. и др. Локализация методами нейроиконики механизмов принятия решений об упорядоченности текстур // Оптический журнал. 2011. Т. 78. №12. С. 57–69.
57. Шелепин Ю.Е. Локальный и глобальный анализ в зрительной системе // Современная психофизика / Под ред. Барабанщикова В.А. М.: Институт психологии РАН, 2009. С. 310–335.
58. Aleksander I. How to build a mind: toward machines with imagination. N.Y.: Columbia University Press, 2001.
59. Alexandrov V.V., Gorsky N.D. Recursive Structures and their Properties // Image Representation and Processing. Dordrecht: Springer, 1993. P. 21–58.
60. Berthoz A. Parietal and hippocampal contribution to topokinetic and topographic memory // Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences. 1997. V. 352. № 1360. P. 1437–1448. <https://doi.org/10.1098/rstb.1997.0130>
61. Blakemore C. Adaptation to spatial stimuli // Journal of Physiology. 1969. V. 200. P. 11–13.
62. Blakemore C., Campbell F.W. On the existence of neurones in the human visual system selectively sensitive to the orientation and size of retinal images // J. Physiol. 1969. V. 203. № 1. P. 237–260.
63. Breitmeyer B.G. The roles of sustained (P) and transient (M) channels in reading and reading disability // Facets of dyslexia and its remediation / Eds. S.F. Wright, R. Groner. Amsterdam, London, N.Y., Boston: North-Holland, Elsevier Science Publishers. 1993. P. 13–31.
64. Broderick W.F., Simoncelli E.P., Winawer J. Mapping spatial frequency preferences across human primary visual cortex // Journal of Vision. 2022. V. 22. № 4. P. 1–21.
65. Burr D.C., Morrone M.C., Ross J. Selective suppression of the magnocellular visual pathway during saccadic eye movements // Nature. 1994. V. 371. P. 511–513.
66. Burr D., Morrone M.C., Ross J. Separate visual representations for perception and action revealed by saccadic eye movements // Current Biology. 2001. V. 11. № 10. P. 798–802.
67. Burr D., Ross J., Binda P., Morrone M.C. Saccades compress space, time and number // Trends in Cognitive Science. 2010. V. 14. № 12. P. 528–533.
68. Burt P.J. Fast filter transforms for image processing // Comput. Graph. and Image Proc. 1981. V. 16. P. 20–51.
69. Burt P.J., Adelson E.H. The Laplacian Pyramid as a Compact Image Code // IEEE Transactions on Communication. 1983. V. 31. № 4. P. 532–540.
70. Burt P.J., Adelson E.H. A Multiresolution Spline with Application to Image Mosaics // ACM Transactions on Graphics. 1983. V. 2. P. 217–236.
71. Burton G.J., Haig N.D., Moorhead I.R. A self-similar stack model for human and machine vision // Biol. Cybern. 1986. V. 53. P. 397–403. <https://doi.org/10.1007/BF00318205>
72. Campbell F.W., Gubisch R.W. Optical quality of the human eye // J. Physiol. 1966. V. 186. P. 558–578.
73. Campbell F.W., Robson J.G. Application of Fourier analysis to the visibility of gratings // J. Physiol. Lond. 1968. V. 197. P. 551–566.
74. Campbell F.W., Shelepin Yu., Pavlov N.N., Tegeder T.W. Psychophysical measurements of the intercone separation and object recognition in the human foveola // Ophthalmic. Physiol. Optic. 1992. V. 12. № 1. P. 101–102.
75. Campbell F.W., Shelepin Yu.E. The mechanics of the foveola and its role in defining an object // Perception. 1989. V. 12. № 4. P. 532.
76. Chikhman V., Shelepin Y., Foreman N., Merkuljev A., Pronin S. Incomplete figure perception and invisible masking // Perception. 2006. V. 35. P. 1441–1457.
77. Chikhman V., Bondarko V., Danilova M., Goluzina A., Shelepin Y. Complexity of images: experimental and

- computational estimates compared // *Perception*. 2012. V. 41. P. 631–647.
78. Chikhman V.N., Shelepin Y.E., Foreman N., Passmore P. Perception of fragmented Images of Tree-Dimensional Objects as the Observation Angle Changes // *Neuroscience and behavioral Physiology*. 2010. V. 40. № 5. P. 565–572
 79. Christman S.D. Local-global processing in the upper versus lower visual fields // *Bulletin of the Psychonomic Society*. 1993. V. 3. № 4. P. 275–278.
 80. Danilova M.V., Bondarko V.M. Foveal contour interactions and crowding effects at the resolution limit of the visual system // *J. Vision*. 2007. V. 7. № 25.
 81. Daugman J.G. Complete discrete 2-D Gabor transform by neural networks for image analysis and compression // *IEEE Trans. on Acoustics, Speech, and Signal Processing*. 1988. V. 7. P. 1169–1179.
 82. Daugman J. Iris encoding and recognition using Gabor wavelets // *Encyclopedia of Biometrics* / Eds. S.Z Li, A. Jain. Boston, MA: Springer, 2009. P. 126–187.
 83. Daugman J.G. Uncertainty relation for resolution in space, spatial frequency, and orientation optimised by two-dimensional visual cortical filters // *J. Opt. Soc. Am. A* 2. 1985. P. 1160–1169.
 84. Deng Z., Yu H., Long Y. Fractal pyramid networks // *arXiv preprint*. arXiv:2106.14694. 2021. 21 p. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2106.14694>
 85. Díaz H., Córdova F.M., Cañete L. et al. Order and chaos in the brain: fractal time series analysis of the EEG activity during a cognitive problem-solving task // *Information Technology and Quantitative Management (ITQM 2015)*. *Procedia Computer Science*. 2015. V. 55. P. 1410–1419.
 86. Dong D.W., Atick J.J. Statistics of natural time-varying images // *Network: Computation in Neural Systems*. 1995. V. 6. № 3. P. 345–358. https://doi.org/10.1088/0954-898X_6_3_003
 87. Dong D.W. Spatiotemporal Inseparability of Natural Images and Visual Sensitivities // *Motion Vision* / Eds. J.M. Zanker, J. Zeil. Berlin, Heidelberg: Springer, 2001. P. 15–38. https://doi.org/10.1007/978-3-642-56550-2_19
 88. Duke-Elder S. The anatomy of the visual system // *System of ophthalmology*. 1961. V. 2. P. 358–376.
 89. Field D.J. Relations between the statistics of natural images and the response properties of cortical cells // *Journal of the Optical Society of America*. 1987. V. 4. P. 2379–2394.
 90. Field D.J. Scale-invariance and self-similar “wavelet” transforms: an analysis of natural scenes and mammalian visual systems. *Wavelets, Fractals and Fourier Transforms* // *New Developments and New Applications*. 1993. P. 151–193.
 91. Field D.J. What is the goal of sensory coding? // *Neural Computation*. 1994. V. 6. P. 559–601.
 92. Field D.J. Match filters, wavelets and the statistics of natural scenes // *Journal of Optical Technology*. 1999. V. 66. № 9. P. 788–796.
 93. Field D., Brady N. Visual sensitivity, blur and the sources of variability in the amplitude spectra of natural scenes // *Vision Research*. 1997. V. 37. P. 3367–3383.
 94. Field D., Hayes A. Contour integration and the lateral connections of V1 neurons // *The Visual Neurosciences* / Eds. L.M Chalupa, J.S. Werner. MIT Press, 2004. P. 1069–1079.
 95. Field D.J. Wavelets, vision and the statistics of natural scenes // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 1999. V. 357. № 1760. P. 2527–2542.
 96. Field D.J., Hayes A., Hess R.F. Contour integration by the human visual system: evidence for a local “association field” // *Vision Res*. 1993. V. 33. № 2. P. 173–193. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(93\)90156-Q](https://doi.org/10.1016/0042-6989(93)90156-Q)
 97. Fischer B. Overlap of receptive field centers and representation of the visual field in the cat’s optic tract // *Vision Res*. 1973. V. 13. № 11. P. 2113–2120.
 98. Glezer V.D., Ivanov V.A., Tscherbach T.A. Investigation of complex and hypercomplex receptive fields of visual cortex of the cat as spatial frequency filters // *Vision Res*. 1973. V. 13. P. 1875–1904.
 99. Glezer V.D., Tscherbach T.A., Gauzelman V.E. Bondarko V.M. Linear and nonlinear properties of simple and complex receptive fields in area 17 of the cat visual cortex: a model of the fields // *Biological Cybernetics*. 1980. V. 37. P. 195–208.
 100. Glezer V.D., Tscherbach T.A., Gauzelman V.E., Bondarko V.M. Spatio-temporal organization of receptive fields of the cat striate cortex // *Biological Cybernetics*. 1982. V. 43. P. 35–49.
 101. Glezer V.D., Yakovlev V.V., Gauselman V.E. Harmonic basis function for spatial coding in the cat striate cortex // *Visual Neurosci*. 1989. V. 3. P. 351–383.
 102. Grosu G.F., Hopp A.V., Moca V.V. et al. The fractal brain: scale-invariance in structure and dynamics // *Cerebral Cortex*. 2023. V. 33. № 8. P. 4574–4605. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac363>
 103. Haig N.D. Why is the retina capable of resolving finer detail than the eye’s optical and neural systems? // *Spatial Vision*. 1993. V. 7. № 3. P. 257–273.
 104. Hochstein S., Shapley R.M. Quantitative analysis of retinal ganglion cell classification // *J. Physiol*. 1976. V. 262. P. 237–264.
 105. Hubel D.H., Wiesel T.N. Receptive fields of single neurones in the cat’s striate cortex // *J. Physiol*. 1959. V. 148. P. 574–591.
 106. Hubel D.H., Wiesel T.N. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat’s visual cortex // *J. Physiol*. 1962. V. 160. P. 106–154.

107. Hubel D.H., Wiesel T.N. Shape and arrangement of columns in cat's striate cortex // *J. Physiol.* 1963. V. 165. P. 559–568.
108. Hubel D.H., Wiesel T.N. Receptive fields and functional architecture in two nonstriate visual areas (18 and 19) of the cat // *Journal of neurophysiology.* 1965. V. 28. № 2. P. 229–289.
109. Hubel D.H., Wiesel T.N. Sequence regularity and geometry of orientation column in the monkey striate cortex // *J. Comp. Neurol.* 1974. V. 158. P. 267–294.
110. Hyvarinen J., Shelepin Y. Distribution of visual and somatic functions in the parietal associative area 7 of the monkey // *Brain Research.* 1979. V. 169. P. 561–564
111. Kaliteevsky N.A., Semenov V.E., Glezer V.D., Gauselman V.E. Algorithm of invariant image description by the use of a modified Gabor transform // *Applied optics.* 1994. V. 33. № 23. P. 5256–5261.
112. Kawamura K. Corticocortical fiber connections of the cat cerebrum. III. The occipital region // *Brain Res.* 1973. V. 51. № 1. P. 41–60.
113. Kovács I., Kozma P., Ákos F., György B. Late maturation of visual spatial integration in humans // *PNAS*, 1999. V. 96. № 21. P. 12204–12209. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.21.12204>
114. Malakhova E.Y., Shelepin E.Y., Malashin R.O. Temporal data processing from webcam eye tracking using artificial neural networks // *Journal of Optical Technology.* 2018. V. 85. № 3. P. 186–188.
115. Malakhova K., Shelepin E. Including temporal information into prediction of gaze direction by webcam data // *Journal of Vision.* 2018. V. 18. P. 1204–1210. <https://doi.org/10.1167/18.10.1204>
116. Maguire E.A., Burgess N., Donnett J.G. et al. Knowing where and getting there: A human navigation network // *Science.* 1998. V. 280. P. 921–924. <https://doi.org/10.1126/science.280.5365.921>
117. Mandelbrot B.B. The fractal geometry of nature. San Francisco: W.H. Freeman and co., 1982. P. 25–74.
118. Mayrhofer-Reinhartshuber M., Ahammer H. Pyramidal fractal dimension for high resolution images // *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science.* 2016. V. 26. № 7. P. 1–23. <https://doi.org/10.1063/1.4958709>
119. Markov N. T. Ercsey-Ravasz M., Van Essen D. C. et al. Cortical High-Density Counter stream Architectures // *Science.* 2013. V. 342. № 6158. P. 1238406.
120. Millodot M. Foveal and extra-foveal acuity with and without stabilized retinal images // *J. Physiol. Opt.* 1966. V. 23. № 2. P. 75–106.
121. Nam Y., Sato T., Uchida G., Malakhova E., Ullman S., Tanifuji M. View-tuned and view-invariant face encoding in IT cortex is explained by selected natural image fragments // *Nature. Scientific Reports.* 2021. V. 11. № 7827. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86842-7>
122. Ogden J.M. Generation of fractals using the Burt pyramid // *OSA Annual Meeting. Optica Publishing Group*, 1985. № WD6.
123. Palmer L.A., Rosenquist A.C., Tusa R.Y. The retinotopic organization of the lateral suprasylvian areas in the cat // *J. Comp. Neurol.* 1978. V. 177. P. 237–256.
124. Paneri S., Gregoriou G.G. Top-Down Control of Visual Attention by the Prefrontal Cortex. Functional Specialization and Long-Range Interactions // *Front. Neurosci.* 2017. V. 11. № 545. 302586. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00545>
125. Pentland A. P. Fractal-based description of natural scenes // *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence.* 1984. № 6. P. 661–674.
126. Previc F. H. Functional specialization in the lower and upper visual fields in humans: Its ecological origins and neurophysiological implications // *Behavioral and Brain Sciences.* 1990. V. 13. № 3. P. 519–542.
127. Previc F.H. The neuropsychology of 3-D space // *Psychol Bull.* 1998. V. 124. P. 123–164. <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/0033-2909.124.2.123>
128. Previc F.H, Ross R.A., Siegel G. Dissociation of measures of topographical and nontopographical cognitive ability in older adults // *Neurophysio and Rehab.* 2019. V. 2. № 1. P. 47–51. <https://doi.org/10.33805/2641-8991.121>
129. Quam L.H. Hierarchical warp stereo // *Readings in computer vision: Issues, Problem, Principles, and Paradigms* / Eds. M.A. Fischler, O. Firschein. California: Morgan Kaufmann Publishers, Inc., 1987. P. 80–86.
130. Ranjeeth S., Latchoumi T.P., Paul P. V. A survey on predictive models of learning analytics // *Procedia Computer Science.* 2020. V. 167. P. 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.procs.2020.03.180>
131. Ribeiro T.L., Chialvo D.R., Plenz D. Scale-free dynamics in animal groups and brain networks // *Frontiers in Systems Neuroscience.* 2021. V. 14. № 591210. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.591210>
132. Rizzolatti G., Riggio L., Dascola I., Umiltà C. Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians: Evidence in favor of a premotor theory of attention // *Neuropsychologia.* 1987. V. 25. № 1. P. 31–40. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(87\)90041-8](https://doi.org/10.1016/0028-3932(87)90041-8)
133. Ross J., Burr D., Morrone C. Suppression of the magnocellular pathway during saccades // *Behavioural Brain Research.* 1996. V. 80. № 1–2. P. 1–8.
134. Schmeisser E.T., McDonough J.M., Bond M., Hislop P.D., Epstein A.D. Fractal analysis of eye movements during reading // *Optom. Vis Sci.* 2001. V. 78. № 11. P. 805–814. <https://doi.org/10.1097/00006324-200111000-00010>
135. Serrano-Pedraza I., Martinez-Conde S. Saccades and microsaccades during visual fixation, exploration, and

- search: Foundations for a common saccadic generator // *Journal of Vision*. 2008. V. 8. P. 1–18.
136. *Seymour K., Clifford C.W.G., Logothetis N.K., Bartels A.* Coding and Binding of Color and Form in Visual Cortex // *Cerebral Cortex*. 2010. V. 20. № 8. P. 1946–1954. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp265>
 137. *Shelepin E., Malakhova K.* The effect of changes in screen luminance and lighting on pupillary response during web-surfing // *Journal of Vision*. 2018. V. 18. № 875. <https://doi.org/10.1167/18.10.875>
 138. *Shelepin E.Y.* Optimization of site content in the learning process // *Journal of Optical Technology*. 2018. V. 85. № 8. P. 521–523
 139. *Shelepin E.Y., Skuratova K.A.* Global and local mechanisms of perception of “compound letters” // *J. Opt. Technol.* 2020. V. 87. № 10. P. 619–623.
 140. *Shelepin Y.E., Krasilnikov N.N., Trufanov G.A. et al.* The principle of least action and visual perception // *Perception*. 2006. Supplement V. 35. P. 125.
 141. *Skuratova K.A., Shelepin E.Yu., Yarovaya N.P.* Optical search and visual expertise // *J. Opt. Technol.* 2021. V. 88. № 12. P. 700–705.
 142. *Sholl D.A.* The Organization of the cerebral cortex. London, New York: John Wiley & sons, 1956. 217 p.
 143. Parallel, Hierarchical Software/Hardware Pyramid Architecture // *Pyramidal Systems for Computer Vision* / Eds. V. Cantoni, S. Levialdi. Berlin, Heidelberg: Springer, 1986. NATO ASI Series, V. 25. P. 1–20. https://doi.org/10.1007/978-3-642-82940-6_1
 144. *Van Essen D., Maunsell J.* Hierarchical organization and functional streams in the visual cortex // *Trends in Neuroscience*. 1983. V. 6. P. 370–375.
 145. *Varghese P., Selva Saroja G.A.* Hexagonal image enhancement using Hex-Gabor filter for machine vision applications // *Materials Today: Proceedings*. 2022. V. 56. № 1. P. 555–558. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.02.277>
 146. *Wandell B.A.* Foundations of vision. N.Y.: Sinauer Press, 1995. 341 p.
 147. *Wang J., DuX., Yao S. et al.* Mesoscale organization of ventral and dorsal visual pathways in macaque monkey revealed by 7T fMRI // *Progress in Neurobiology*. 2024. V. 234. № 102584.
 148. *Watson A.B., Ahumada A.J.Jr.* A hexagonal orthogonal-oriented pyramid as a model of image representation in visual cortex // *IEEE Transactions on biomedical engineering*. 1989. V. 36. № 1. P. 97–106.
 149. *Wilson H.R., Gelb D.J.* Modified line element theory for spatial frequency and width discrimination // *J. Opt. Soc. Am. A*. 1984. № 1. P. 124–131. <https://doi.org/10.1364/JOSAA.1.000124>
 150. *Zueva M.V.* Fractality of sensations and the brain health: the theory linking neurodegenerative disorder with distortion of spatial and temporal scale-invariance and fractal complexity of the visible world // *Front. Aging Neurosci.* 2015. V. 7. № 135. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00135>

Structural-Functional Organization of the Visual System in Ensuring Goal-Directed Activity

Yu. E. Shelepin^{1,*}, E. Yu. Shelepin^{1,**}, V. M. Bondarko^{1,***},
V. N. Chikhman^{1, ****}, D. V. Bondarko^{1, *****}

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

**e-mail: shelepin-yuri@infran.ru*

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

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

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

****** e-mail: dmvb8@mail.ru*

Abstract — A review of the results of half a century of research into the visual system as a hierarchical structure is presented: a multichannel, multilayer “pyramid”, each layer of which has a different spatiotemporal resolution, but together provides an invariant description of images for their classification, decision making, organization of eye movements and target search. An analysis of the multichannel organization of the human visual system was carried out, as the most effective and most economical. The “periscope and telescopic vision” systems, unique in their morphological and functional characteristics, are identified, providing gaze translation and recognition when searching and achieving a goal. Models of the pyramidal organization of the visual system have justified their existence by having an exceptional influence on the development of engineering solutions for the design of recognition systems operating in real time and the creation of artificial neural networks.

Keywords: visual system, oculomotor mechanisms, fovea, foveolita, multichannel model, pyramidal model, modules model, spatial frequency analysis

ВЫЗВАННЫЙ ОТВЕТ МОЗГА ЧЕЛОВЕКА НА НАЧАЛО ДВИЖЕНИЯ ЗВУКА (MOTION-ONSET RESPONSE)

© 2024 г. Л. Б. Шестопалова^{а,*}, В. В. Семенова^а, Е. А. Петропавловская^а

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

*e-mail: shestopalovalb@infran.ru

Поступила в редакцию 22.12.2023 г.

После доработки 22.04.2024 г.

Принята к публикации 30.04.2024 г.

В обзоре всесторонне рассматриваются особенности суммарного вызванного ответа мозга человека на начало движения звукового стимула, так называемого *motion-onset response* (MOR). Описаны получение и интерпретация этого компонента слуховых вызванных потенциалов, зависимость MOR от скорости и направления движения, от разных пространственных характеристик звука. Приведены исследования реорганизации колебательной активности, лежащей в основе MOR, показавшие, что плавное движение звука вызывает подстройку фазы колебаний дельта-альфа-диапазона к моменту начала движения. Рассмотрен вопрос о влиянии межсенсорной аудио-визуальной интеграции на обработку информации о движении. Компонент MOR как коррелят процессов интеграции пространственной информации может дать новые сведения об активации мозговых структур, которые уже на раннем предсознательном этапе обеспечивают ориентацию человека в пространстве и его адаптацию к изменяющейся акустической среде.

Ключевые слова: вызванные потенциалы, движение звукового стимула, ЭЭГ, *motion-onset response* (MOR), пространственный слух

DOI: 10.31857/S0301179824030022 **EDN:** BBNUMN

ВВЕДЕНИЕ

Естественная акустическая среда, окружающая человека, содержит множество движущихся источников звука. Слуховое восприятие движения чрезвычайно важно для безопасности и правильной ориентации, поэтому оно издавна являлось предметом изучения в области нейрофизиологии. Неоднократно подтверждалось наличие кортикальных и субкортикальных областей, избирательно активируемых нейровизуализацией звуковыми стимулами: методами нейровизуализации — у человека [18, 21, 44–46, 51, 65, 68, 116], а также при изучении активности одиночных нейронов у животных [10, 11, 109, 113]. Исследования методами ЭЭГ и МЭГ

также выявили выраженные кортикальные ответы, связанные с движением [12, 20, 30, 56, 118].

Обработка информации о движении звука происходит на основе оценки длительности звучания и расстояния, пройденного источником звука [32]. Неподвижные и движущиеся звуковые сигналы вызывают разные реакции, которые выявляются при помощи ЭЭГ и других методик визуализации мозговой активности. Однако не всегда понятно, отражают ли эти различия в реакциях специфическую чувствительность к движению или, скорее, чувствительность к более общим изменениям в местоположении звука. Существование специализированных чувствительных к движению механизмов в слуховой системе являлось предметом давней дискуссии [43] и до сих пор остается открытым вопросом [25]. По одной из версий, восприятие движения слуховой системой основано на локализации последовательных положений источника звука (“моментальных снимках”), интегрируемых во времени; этот механизм не требует чувствительности к движению как таковому [90]. Другие психофизические исследования указывают на

Сокращения: MOR — motion-onset response, ACC — acoustic change complex, МАМА — минимальный различимый угол движения (minimum audible movement angle), ВП — вызванные потенциалы, ЭЭГ — электроэнцефалография, МЭГ — магнитоэнцефалография, МРТ — магнитно-резонансная томография.

существование специализированных нейронных механизмов восприятия движения и подчеркивают важность контекста, т.е. недавней истории стимуляции, для восприятия скорости длящегося во времени или в пространстве источника звука. Считается, что процесс восприятия функционирует скорее как интегратор утечки (leaky integrator), чем как генератор “мгновенных снимков” [25, 69, 101, 102].

В исследованиях электрических реакций мозга на движущиеся звуковые стимулы на протяжении многих десятилетий сохранялось важное методологическое ограничение. Суть его состояла в том, что традиционно применявшиеся стимулы начинали перемещаться сразу после включения, и вследствие этого вызванные потенциалы содержали ответ на движение, перекрывающийся с ответом на включение, и разделить эти ответы не представлялось возможным. Решением этой проблемы стало применение парадигмы “отсроченного движения”, предполагающей разнесение во времени момента включения сигнала и момента начала движения. Этот прием позволил исследовать вызванный ответ на движение (motion-onset response, MOR) отдельно от неспецифического ответа на включение звука и вызвал всплеск публикаций по нейрональной обработке движения, которым и посвящен настоящий обзор. В последующих разделах обзора будут рассмотрены общие свойства потенциала MOR и его интерпретация. Отдельное внимание будет уделено исследованиям ритмической активности мозга, лежащей в основе MOR.

ПОЛУЧЕНИЕ MOR И ЕГО ИНТЕРПРЕТАЦИЯ

Первые попытки исследовать отдельно суммарный потенциал, вызванный изменением пространственных признаков, отставленным во времени относительно включения стимула, были сделаны финскими группами Sams и соавт. [96] и Mäkelä, McEvoy [74]. Движение звуковых образов моделировалось в работе Sams и соавт. [96] при помощи мгновенного изменения межушных различий по времени (ΔT) в середине стимула, а в работе Mäkelä, McEvoy [74] — путем введения в середину стимула амплитудно-модулированных участков разной длительности. Регистрация суммарных магнитоэнцефалографических потенциалов (МЭГ) позволила обеим группам авторов получить четко выраженные ответы на начало движения, которые не перекрывались с ответами на включение и имели латентность 100–130 мс от начала движения. Фактически этими авторами была разработана парадигма отсроченного движения, хотя она и не получила в их работах такого названия.

Впоследствии парадигма отсроченного движения была усовершенствована при переходе к

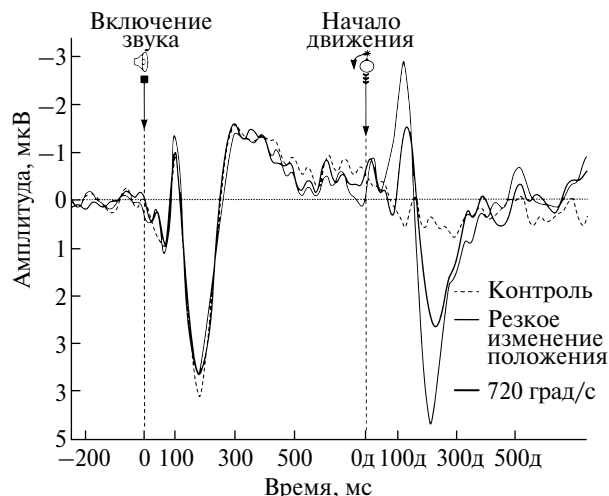


Рис. 1. Вызванные потенциалы на включение и на движение стимула [3]. Вертикальным пунктиром обозначены моменты включения (0) и начала движения (0 д). Эффект движения создавался за счет линейного либо мгновенного изменения ΔT на 660 мкс. Контрольными стимулами служили сигналы из основного эксперимента, предъявленные диотически. По оси ординат — амплитуда ответа (мкВ). Негативность вверх.

регистрации ЭЭГ и вызванных потенциалов (ВП). Длительность начального фрагмента, имеющего постоянные межушные различия и моделирующего неподвижный звуковой образ, была увеличена от 300 мс [74, 96] до 750 мс (рис. 1) [3] и до 1000 мс [67]. Это позволило еще лучше разделить во времени неспецифический ВП на включение и ВП на начало движения, так что ВП на включение развивался и возвращался к базовой линии до начала развития ответа на начало движения.

Влияние длительности начального фрагмента на время реакции в задачах обнаружения начала движения и различения направления движения было систематически изучено психофизическими методами [34]. В условиях свободного звукового поля источник звука перемещался со скоростью 20, 40 или 80 град/с, а длительность начального фрагмента составляла 0, 200, 500 или 1000 мс. Увеличение длительности начального фрагмента способствовало уменьшению времени реакции, и чем медленнее было движение, тем более длительный начальный фрагмент требовался для его значимого снижения. Опираясь на эти данные, в последующих работах исследователи выбирали начальные участки отсроченного движения длительностью не менее 700 мс.

Термин “motion onset response” (MOR) и названия его компонентов вошли в употребление, начиная с основополагающей работы [67]. В этом исследовании движение стимула создавалось за счет значительного изменения ΔT (на 1000 мкс) в

течение короткого промежутка времени (150 мс). Для анализа ответа на начало движения вызванный потенциал приводили к базовой линии по участку длительностью 200 мс непосредственно перед моментом изменения ΔT , и этому приему следовали все последующие работы. MOR отличался структурно и топографически от ВП на включение звука и состоял из раннего негативного компонента (“change”-N1, cN1) и позднего позитивного колебания (“change”-P2, cP2). Скальповое распределение cN1 имело максимум в области вертекса, поэтому анализ ответа проводили прежде всего в отведении Cz. Латентность волны cN1 составила 140 мс после начала движения, а компонент cP2 был представлен двумя пиками на 228 мс и 322 мс. Следует отметить, что удвоение пиков cP2 впоследствии в литературе не встречалось.

Интерпретации MOR связывали в первую очередь с явлением адаптации популяций нейронов, чувствительных к положению источника звука при формировании реакции на звуковой стимул с отсроченным началом движения. Явление адаптации в пространственном слухе было исследовано в ряде психофизических и электрофизиологических работ [33, 34, 39, 40, 93–95]. С точки зрения формирования MOR важно, что наличие предваряющего стационарного участка в сигнале приводило к более быстрому обнаружению движения, причем время обнаружения уменьшалось с увеличением длительности стационарного участка [33]. Об этом же свидетельствуют результаты психофизического исследования Семеновой и соавт. [7]: зависимость величины минимального различимого угла движения (minimum audible movement angle, MAMA) от скорости стимула, полученная в этой работе, имела значительно меньший наклон, чем аналогичные зависимости, приведенные в работах со стимулами без предварительного стационарного участка [25]. Соответственно, оптимальное время интеграции, полученное Семеновой и соавт. [7], также оказалось меньше известных из литературы величин [2].

В работе Getzmann, Lewald влияние адаптации на кортикальную обработку движения изучалось в двух условиях: предваряющий начало движения стимул (адаптер) располагался либо неподвижно по средней линии головы (центральный адаптер), либо состоял из разбросанных в пространстве фрагментов [39]. Было показано, что наихудшее психофизическое различение движения и наиболее низкая амплитуда потенциала MOR наблюдаются в случае, когда пространственное расположение траектории движения перекрывается с областью расположения фрагментов адаптера. И наоборот, движение различается наиболее эффективно, когда положение стационарного адаптера совпадает с началом траектории движения. Авторы предполагают, что в момент начала движения звука популяции нейронов, настроенные на латеральные

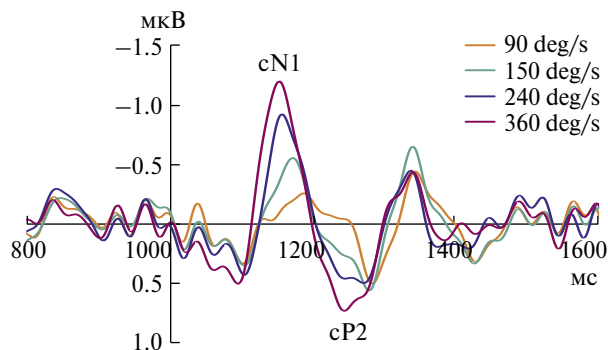


Рис. 2. Гранд-усредненные вызванные ответы на начало движения [105]. Эффект движения создавался за счет линейного изменения ΔT на 800 мкс за 1000, 600, 375 или 250 мс, что соответствовало расчетным скоростям, указанным на рисунке. По оси абсцисс – время от начала стимула (мс). По оси ординат – амплитуда ответа (мкВ). Негативность вверх.

положения стимула и не участвовавшие в обработке центрального адаптера, оказываются вовлечены в обработку движения. Это приводит к увеличению амплитуды ответа за счет вклада нейронов, ранее не подвергшихся действию адаптирующего сигнала. Таким образом, как субъективные, так и объективные показатели свидетельствуют о повышении чувствительности к движению в результате предшествующего действия неподвижного звукового стимула.

ЗАВИСИМОСТЬ MOR ОТ СКОРОСТИ И НАПРАВЛЕНИЯ

Принципиально важное свойство потенциала MOR – его зависимость от скорости движения стимула. Для создания набора скоростей Getzmann применил передаточные функции головы (head-related transfer function, HRTF) [34]. После начального фрагмента (центральное положение, 700 мс) стимулы перемещались на 90 град влево или вправо от центра за 250, 500 или 1000 мс, что соответствовало скоростям 360, 180 или 90 град/с. Неподвижный фрагмент в конце стимула длился 500 мс. Чем выше была скорость стимула, тем более выраженным и ранним был потенциал MOR, причем значимый эффект скорости был обнаружен и для амплитуды, и для латентности обоих его основных компонентов (cN1 и cP2). Ранний позитивный компонент cP1 от скорости не зависел. Аналогичная зависимость MOR от скорости движения была получена при создании пространственных эффектов за счет линейных изменений ΔT [8, 9, 7, 103–105].

На рис. 2 приведены потенциалы MOR, полученные в нашем недавнем исследовании [104]. Широкий диапазон скоростей позволил уточнить

характер зависимости амплитуды компонентов сN1 и сP2 от скорости движения. В то время как амплитуда волны сN1 увеличивалась постепенно и практически линейно, начиная с самой низкой скорости, амплитуда сP2 демонстрировала более медленный рост. В диапазоне умеренных скоростей амплитуда сP2 увеличивалась очень незначительно, и только движение со скоростью 360 град/с вызывало заметно больший ответ. Аналогичная закономерность прослеживается и для латентностей обоих компонентов.

Граничные условия получения MOR, связанные с его формированием при медленном движении, будут рассмотрены в предпоследнем разделе обзора.

Еще один важный фактор, от которого может зависеть MOR, — это направление движения. В работе Magezi и Krumbholz регистрировали ответ на мгновенные изменения ΔT на 250 мкс или на 500 мкс, моделировавшие смещение звукового образа либо влево от средней линии, либо в обратном направлении — от периферии к центру [71]. Величина компонентов сN1 и (в меньшей степени) сP2 оказалась больше в случае смещения стимула от средней линии к периферии. Авторы интерпретировали эти результаты как подтверждение модели оппонентных каналов (opponent-channel theory), описывающей представление пространства в слуховой коре.

Далее систематическое исследование фактора направления было проведено в условиях свободного звукового поля [39]. В этом эксперименте неподвижные начальные участки сигналов располагались слева и справа от средней линии под углом ± 44 град, а движение было направлено от них к центру или к периферии. При анализе реакций мозга на разные направления движения становится актуальным сравнение ответов, регистрируемых от левого и правого полушария. В работе Getzmann с этой целью были вычислены среднеквадратические амплитуды сN1 и сP2 при усреднении по симметричным кластерам электродов обоих полушарий [35]. Было обнаружено, что контралатеральное преобладание волны сN1 зависело от положения начальной точки движения. Когда начало движения располагалось слева, величина сN1 была больше в правом полушарии, а когда движение начиналось справа, то ситуация была иной: движение к периферии вызывало больший ответ левого полушария, а движение к центру — симметричный ответ обоих полушарий. Компонент сP2 демонстрировал контралатеральность направлению движения, независимо от положения начальной точки.

Совокупность данных относительно влияния скорости и направления движения на компоненты MOR согласуется с концепцией последовательных

стадий обработки сигнала слуховой системой, возникшей еще при использовании сигналов, у которых начало движения совпадало с включением. В рамках этой концепции изначально было предложено два временных периода обработки звукового стимула: начальная фаза может соответствовать интеграции базовых акустических признаков сигнала, а следующая фаза может быть связана с распознаванием направления движения [30]. Затем при интерпретации компонентов MOR была высказана точка зрения, что сN1 и сP2 отражают разные уровни слуховой обработки: сN1 кодирует начальное положение стимула (в левой или правой полусфере) и латерализован в противоположном полушарии, а сP2 кодирует направление движения и демонстрирует контралатеральность относительно направления [35]. Показано также, что избирательная адаптация к направлению движения влияла на амплитуду сN1, но не на амплитуду сP2 [47]. По мнению авторов, это указывает на связь предполагаемых нейрональных детекторов движения именно с компонентом сN1. Таким образом, обобщение всех данных приводит к заключению, что компонент сN1 является показателем как первичной оценки пространственных характеристик звука, так и малейших изменений его положения, тогда как компонент сP2 является частью следующего этапа обработки информации о движении.

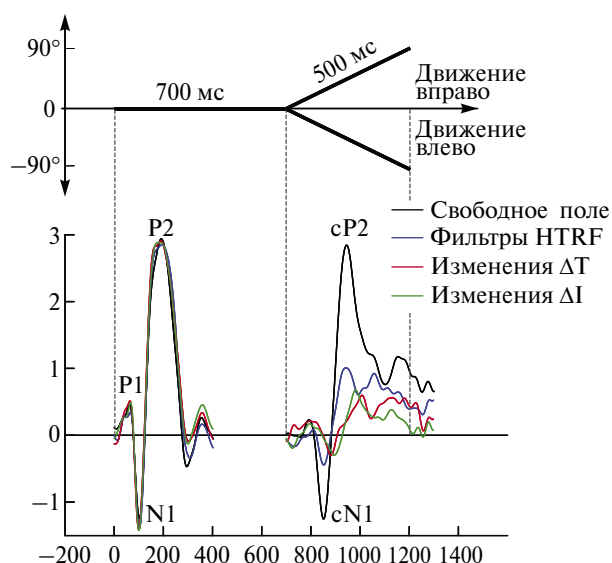


Рис. 3. Потенциалы MOR для разных локализационных признаков по [37] (с изменениями). *Вверху* — схема стимулов с отсроченным движением. *По оси ординат* — угловое положение стимула (град). *Внизу* — grand-усредненные ответы в отведении Cz. *По оси абсцисс* — время относительно включения сигнала. *По оси ординат* — амплитуда ответа (мкВ). Негативность вниз.

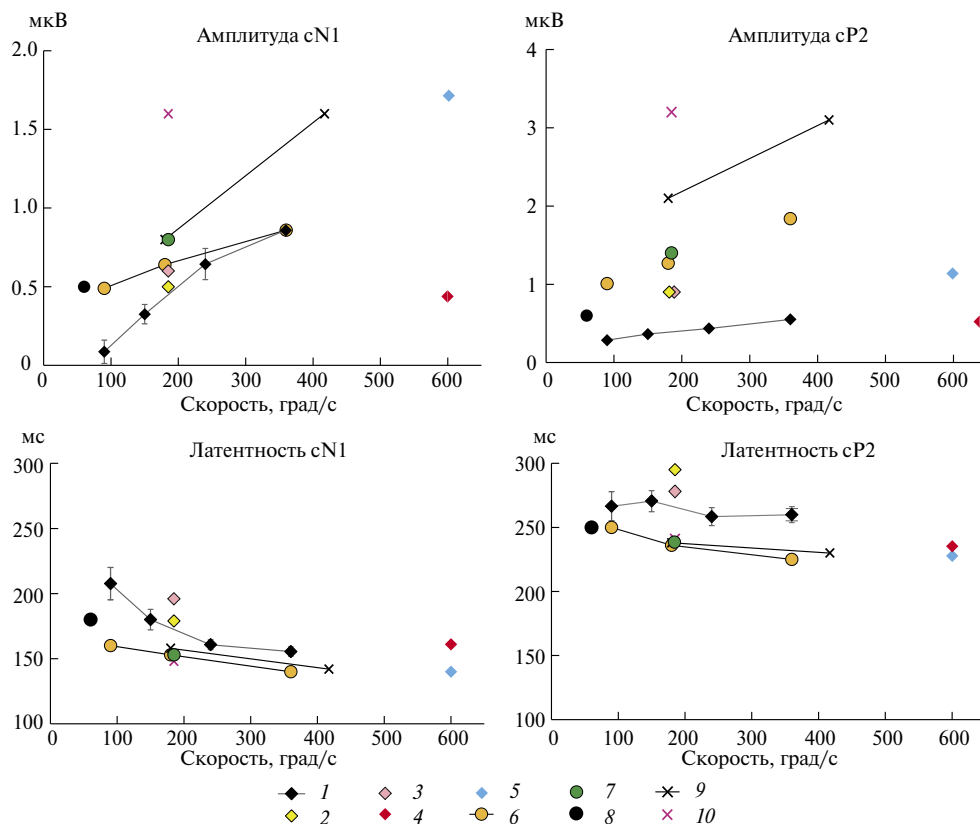


Рис. 4. Амплитуда и латентность компонентов MOR как функция скорости движения стимула, по данным разных авторов. Стимулы перемещались влево или вправо от средней линии головы. Значения амплитуд cN1 и cP2 (вверху) приведены в разном масштабе по оси ординат (мкВ). Разными маркерами обозначены разные условия звуковой стимуляции. Ромбы – дихотическая стимуляция с межшумными различиями по времени (ΔT) и/или интенсивности (ΔI), кружки – виртуальное движение (фильтры HRTF), крестики – свободное звуковое поле. Маркеры соединены сплошной линией в случаях, когда результаты получены в одной и той же работе. 1 – Семенова и др., 2022 (ΔT); 2 – Getzmann, Lewald, 2010a (ΔT); 3 – Getzmann, Lewald, 2010a (ΔI); 4 – Altmann et al., 2017 (ΔT и ΔI); 5 – Krumbholz et al., 2007 (ΔT); 6 – Getzmann, 2009 (HRTF); 7 – Getzmann, Lewald, 2010a (HRTF); 8 – Grzeschik et al., 2010 (HRTF); 9 – Getzmann, Lewald, 2012 (свободное поле); 10 – Getzmann, Lewald, 2010a (свободное поле).

MOR ДЛЯ РАЗНЫХ ПРОСТРАНСТВЕННЫХ ПРИЗНАКОВ

За последние полтора десятилетия ответ на начало движения был описан при использовании различных пространственных признаков, определяющих положение источника звука в горизонтальной плоскости: межшумная задержка, ΔT [8, 9, 71, 103, 104]; межшумные различия по времени и интенсивности, ΔT и ΔI [14]; передаточные функции головы [14, 47, 48]; в свободном звуковом поле [35, 39, 40, 49, 64, 97]. Прямое сравнение характеристик MOR в разных условиях стимуляции проведено в работе Getzmann, Lewald [37]. Авторы использовали четыре вида стимуляции: 1) линейные изменения ΔT 2) линейные изменения ΔI 3) виртуальное движение, созданное при помощи фильтров HRTF, 4) движение в свободном поле за счет последовательного переключения 45 динамиков в горизонтальной плоскости. Временная структура стимулов была одинаковой: начальный стационарный участок

длительностью 700 мс был расположен по средней линии, и далее движение влево или вправо продолжалось 500 мс. Скорость движения составляла 180 град/с.

Латентность основных компонентов MOR оказалась значительно меньше в случаях движения в свободном поле и виртуального движения, чем в случае изменений отдельных признаков (ΔT или ΔI). В то же время величина MOR была гораздо больше при предъявлении сигналов в свободном поле, чем при всех трех способах дихотической стимуляции (рис. 3). Авторы делают вывод, что обработка движения в свободном поле (и в меньшей степени – виртуального движения) активирует дополнительные процессы в коре мозга, по сравнению с обработкой изменения отдельных бинауральных признаков.

Амплитуды и латентности компонентов MOR, приведенные в работах, использовавших разные локализационные признаки, собраны вместе на

рис. 4. Несмотря на различия в условиях стимуляции, в совокупности разных исследований отчетливо прослеживается рост амплитуды и снижение латентности сN1 и сP2 с увеличением скорости движения. Вместе с тем очевидно, что латентность является более устойчивой характеристикой MOR, чем амплитуда. Амплитуды суммарных ответов могут сильно зависеть от способа измерения. Так, в работе Altmann и соавт. (2017) (маркеры номер 4 на рис. 4) движение стимула создавали за счет односторонних изменений ΔT и ΔI , а потенциал MOR получали как разностную кривую, вычитая ответ на неподвижный сигнал из ответа на движущийся [14]. Пиковые амплитуды и латентности MOR в разных условиях сравнивали с помощью “метода складного ножа” (jackknife procedure). В результате амплитуды MOR оказались значительно ниже, чем у большинства других авторов, а латентности тем не менее вполне укладываются в общую закономерность.

Примечательно, что в упомянутой работе регистрировали также суммарный ответ на стимулы с противоположными сбалансированными (cue-traded) изменениями ΔT и ΔI , создававшими ощущение неподвижного звукового образа [14]. Авторам удалось зарегистрировать основные компоненты MOR при отсутствии воспринимаемого движения, и это может указывать на независимые процессы обработки ΔT и ΔI на уровне генерации MOR. Однако возможна и другая интерпретация: не исключено, что противоположные изменения ΔT и ΔI вызывают ощущение увеличения пространственной протяженности звукового образа, и именно это слуховое событие вызывает генерацию потенциала, связанного с изменением сигнала.

В связи с этим интересна работа, в которой авторы также регистрировали суммарный потенциал на изменение пространственной протяженности звука в условиях дихотической стимуляции [81]. Мгновенное изменение сигнала с бинаурально синфазного на бинаурально противофазный происходило в середине посылки амплитудно-модулированного тона с частотой несущей 750 Гц, 1000 Гц или 1250 Гц. Это событие вызывало ВП с латентностью 130–160 мс в вертексном отведении. Авторы ставили задачу поиска корреляций между характеристиками ВП и проявлениями пространственного освобождения от маскировки, выявленными в психофизическом эксперименте у той же группы испытуемых. Корреляции оказались достоверны, поэтому авторы сделали вывод, что ВП на пространственные изменения стимула можно считать надежным предиктором помехоустойчивости слуха. В контексте настоящего обзора важен сам факт формирования суммарного потенциала, структурно соответствующего MOR, при резком изменении пространственной протяженности, даже в отсутствие определенного направления и скорости.

Наконец, помимо бинауральных признаков, определяющих азимутальное движение, слуховая система успешно обрабатывает и моноуральные признаки, с помощью которых определяется положение источника звука по вертикали. Getzmann и Lewald исследовали MOR, вызванный движением в вертикальной плоскости, создавая эффект движения с помощью последовательного переключения динамиков, подающих широкополосные шумовые посылки (0.25–20 кГц) [38]. Центральный динамик располагался на расстоянии 1.5 м от головы слушателя прямо перед ним, что соответствовало 0 град азимута и 0 град элевации. Движение источника звука (133 град/с) было направлено влево или вправо от центра в горизонтальной плоскости, либо вверх или вниз от центра в медиальной плоскости. Угловое смещение составляло ± 30 град по азимуту и ± 31 град элевации. Авторы получили практически идентичные потенциалы MOR для горизонтального и вертикального движения, без существенных различий в латентности компонентов MOR и в их топографии. Ответы мало отличались от описанных ранее для движения, созданного за счет изменения ΔT [67]. Универсальный характер MOR свидетельствует о том, что лежащие в основе MOR нейрональные процессы практически не зависят от вида локализационных признаков. Предположительно, MOR формируется на более высоком уровне обработки сигнала, когда бинауральные и моноуральные признаки интегрируются в единый пространственный код. Этот вывод согласуется с данными фМРТ, согласно которым горизонтальное и вертикальное движение активирует общую билатеральную нейрональную сеть в области *planum temporale*, включающую верхнетеменную и премоторную кору [84].

Обобщение функционального значения MOR было предложено Getzmann, Lewald [40] в ходе обсуждения данных о формировании MOR в реакции на плавное движение, мгновенное перемещение и пространственно рассеянный звук (scattered sound) в свободном поле. Авторы предложили рассматривать MOR как обобщенный нейрофизиологический коррелят обработки изменения пространственного положения, вне зависимости от типа звукового стимула, и назвать его “ответ на пространственное изменение” (spatial change response, SCR). Хотя это название пока не стало общепринятым термином, оно верно отражает суть реакции. Можно рассматривать MOR как частный случай “комплекса акустических изменений” (acoustic change complex, ACC). ACC возникает в ответ на изменения интенсивности, частоты или спектральных признаков в пределах продолжающегося стимула. Он отражает активацию новых нейрональных элементов при одновременной деактивации других и свидетельствует о кодировании потенциально различимой новой информации на кортикальном

уровне [75–77, 79]. MOR фактически представляет собой разновидность АСС, связанную исключительно с пространственными признаками стимула.

MOR И ВНИМАНИЕ

Традиционный режим стимуляции для получения MOR — пассивное прослушивание, при котором испытуемый игнорирует звуковой поток и фокусирует внимание на задании в зрительной модальности: просмотр видео [66], фиксация взора [35, 40], различение изображений [47, 48], чтение книги [104]. Применяется также режим случайного чередования активных и пассивных эпох в пределах одной серии. В этом случае во время активных эпох (после предупреждающего сигнала) испытуемые выполняют задачу по пространственному различению, а во время пассивных — просто слушают сигналы [34, 37].

Целенаправленное исследование влияния внимания на суммарные потенциалы, вызванные стимулами с отсроченным движением, проведено в трех работах [8, 9, 64]. В эксперименте Kreitewolf и соавт. в каждой эпохе вначале предъявлялся стимул (шумовая посылка) с отсроченным движением, состоящий из двух фрагментов: неподвижного и движущегося [64]. Затем последовательно предъявлялись два неподвижных тестовых тона, которые могли различаться по высоте и местоположению. Фокусировка внимания слушателей соответствовала двум условиям: либо они должны были определить, совпадало ли положение тестовых стимулов с началом и концом траектории движения, либо игнорировать движение и определить, совпадали ли тестовые тоны между собой по высоте. Эти два условия предъявлялись в разных блоках. Как показало исследование, реакция на включение стимула практически не зависела от направленности внимания, в то время как MOR был больше при фиксации внимания на движении (главным образом в интервале компонента cP2). Дополнительная активация имела источник в дорсофронтальной области, которая предположительно является частью дорсального пути слуховой обработки. Кроме того, фокусировка внимания на движении звука приводила к увеличению латентности cP2, при отсутствии достоверного эффекта для латентности cN1.

В работе Шестопаловой и соавт. условия фокусировки внимания были совершенно другими: испытуемые либо игнорировали звуковую стимуляцию (пассивные условия), читая книгу, либо сосредотачивали внимание на пространственном положении звуковых сигналов и через секунду после окончания стимула отмечали начало и конец траектории на графическом планшете (активные условия) [8]. Согласно полученным данным, амплитуда реакции на включение в отведении Cz возрастала в разных сериях в среднем на 70% у N1 и на 40% у

P2. В работе Kreitewolf и соавт. (2011) такого прироста не наблюдалось [64]. Вероятно, расхождение связано с различиями в характере переключения внимания: в эксперименте Крайтвольфа внимание слушателей было постоянно фиксировано на звуковой стимуляции, и менялась только его направленность (на движение или на высоту звука). Поэтому включение звука всегда представляло собой акустическое событие одинаковой значимости, и реакция на него не изменялась при переключении внимания. В эксперименте Шестопаловой и соавт. внимание испытуемых привлекалось либо к зрительной, либо к слуховой задаче, поэтому эффект смены модальности сильно проявлялся именно в реакции на включение звука.

Что касается эффекта внимания для потенциала MOR, то, по данным Шестопаловой и соавт. прирост амплитуды в активных условиях по сравнению с пассивными составил 23% для cN1 и 33% для cP2 при одновременном росте латентности от 154 ± 3 мс до 170 ± 8 мс у cN1 и от 236 ± 3 мс до 257 ± 8 мс у cP2 [8]. Привлечение внимания вызывало широко распространенное по скальпу увеличение амплитуды MOR во временном интервале между cN1 и cP2, ближе к позитивному компоненту, что вполне соотносится с результатами Крайтвольфа и соавт. (см. выше). Такое “промежуточное” (между cN1 и cP2) временное положение эффекта привлечения внимания объясняет тот факт, что при сравнении пиковых величин MOR эффект может быть чрезвычайно слабым. Помимо временного аспекта, отмечены характерные пространственные черты эффекта привлечения внимания, а именно большая распространенность по скальпу и большая выраженность эффекта внимания при перемещении стимулов в правую сторону.

Работа Шестопаловой и соавт. [9] является продолжением исследования 2016 года. Экспериментальные условия были такими же, но группа испытуемых увеличена до 13 человек, а предварительная обработка записей ЭЭГ проводилась с применением метода анализа независимых компонент (ICA). Кроме того, измеряли не пиковые, а средние амплитуды MOR в отведении Cz в окне шириной 50 мс, центрированном на пиках компонентов cN1 и cP2 гранд-усредненного потенциала. Результаты эксперимента показали, что средние амплитуды и пиковые латентности компонентов cN1 и cP2 не зависели от направленности внимания, очевидно иллюстрируя известное наблюдение, что слабый эффект, полученный на небольшой выборке (в работе 2016 г. [8] — 8 человек), может быть полностью нивелирован при ее увеличении.

В то же время подтвердился значимый эффект внимания, связанный с изменением формы MOR в интервале между пиками cN1 и cP2 и наблюдавшийся между 160 и 250 мс после начала движения стимула. Активная локализация вызывала больший

ответ на нисходящей ветви компонента cN1, причем с увеличением скорости интервал достоверности эффекта внимания сдвигался во времени, вместе с положением соответствующего компонента: 190–240 мс для медленного движения, 175–235 мс для быстрого движения и 150–220 мс для мгновенного смещения. Следовательно, имел место зависящий от скорости эффект внимания в средней части MOR при отсутствии эффекта в области пиков. Интервал достоверности эффекта внимания оказался значительно более ранним, чем в работе Kreitewolf и соавт. (2011) [64]. Вероятно, это связано с тем, что Kreitewolf с соавторами использовали два активных условия, различавшихся только направленностью внимания (на движение либо на высоту сигнала), а в нашей работе активной локализации противопоставлялось пассивное прослушивание, что и повлекло более общие изменения работы мозга при переключении внимания.

Подводя итог, следует отметить, что направленность внимания оказывает довольно слабое влияние на потенциал MOR по сравнению с ответом на включение сигнала, и это влияние проявляется главным образом в изменении формы потенциала, а не в характеристиках его пиков. Ключевым моментом в этом отношении является выбор заданий, которые ставятся перед испытуемыми в том или ином эксперименте. Эффект внимания проявляется тем раньше, чем больше различия между условиями, связанными с вниманием, и чем быстрее движется стимул.

В работе Шестопаловой и соавт. исследовалась также ритмическая нейрональная активность отдельных эпох, связанная с активным и пассивным прослушиванием движущихся стимулов [9]. Эти аспекты эффекта внимания будут подробно рассмотрены в следующем разделе обзора.

РЕОРГАНИЗАЦИЯ РИТМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ, ЛЕЖАЩАЯ В ОСНОВЕ MOR

Потенциал MOR, как и любой вызванный суммарный ответ, не представляет собой исчерпывающую характеристику процессов сенсорной обработки, поскольку отражает только когерентную часть колебательной активности распределенных популяций нейронов. При решении локализационных задач генерируется разнообразная (не только когерентная) ритмическая активность, которая к настоящему времени изучена мало. Связанную со стимулом колебательную активность принято подразделять на индуцированную (*induced*) и вызванную (*evoked*). Индуцированная активность коррелирует со стимуляцией, но не имеет четкой фазовой привязки к началу стимула, в то время как вызванная активность строго синхронизирована по фазе с моментами начала слуховых событий в каждой эпохе [54]. В общем случае формирование

вызванного ответа на любое слуховое событие происходит при сочетании трех процессов: 1) фазовой подстройки продолжающихся мозговых ритмов; 2) генерации вызванной активности; 3) фазовой подстройки вызванных колебаний [61].

Базовая концепция, лежащая в основе колебательной модели мозговой активности, основана на предположении, что исходно равномерное фазовое распределение на множестве эпох ЭЭГ может смениться распределением с преобладающим значением фазы в течение короткого времени после стимуляции [73]. Синхронизированная с событием подстройка фазы (*phase resetting*, *phase alignment*) оценивается по величине фазовой когерентности отдельных эпох (*inter-trial phase coherence*, *ITC*) [72]. Важно, что *ITC* является независимым от амплитуды колебаний показателем, и поэтому она способна выявить фазовое согласование даже очень слабых колебаний. Другой показатель динамики ЭЭГ отражает изменения спектральной мощности, связанные с экспериментальными событиями, и носит название “вызванное спектральное возмущение” (*event-related spectral perturbation*, *ERSP*) [72].

Колебания, лежащие в основе реакции на движение звука (MOR), исследованы в двух работах Шестопаловой и соавт. [9, 104]. Стимулы соответствовали парадигме отсроченного движения, созданного за счет изменений ΔT , и состояли из трех фрагментов низкочастотного шума, следующих друг за другом без пауз. Вначале звучал неподвижный фрагмент длительностью 1000 мс, затем следовал участок движения 200 или 400 мс, и в конце — снова неподвижный фрагмент 800 или 600 мс. Также использовался стимул той же длительности (2000 мс) с мгновенным изменением ΔT , приходившимся на его середину. Помимо суммарного потенциала, в этих работах измеряли фазовую подстройку (*ITC*) к моментам включения сигнала и начала его движения. Спектральное возмущение (*ERSP*) оценивали по отдельным эпохам анализа, получая “полное *ERSP*” (*total ERSP*), содержащее как вызванную, так и индуцированную активность, а также по суммарному потенциалу, получая “вызванное *ERSP*” (*evoked ERSP*), в котором отражена только когерентная вызванная активность, сохраняющаяся после усреднения по эпохам. Анализировалось влияние скорости движения стимула и направленности внимания слушателей на компоненты MOR, а также на фазовую когерентность отдельных эпох, полное спектральное возмущение и спектральное возмущение ВП.

Частотно-временное разложение суммарного ответа (рис. 5, сверху) показало, что движение стимула активизирует несколько иную колебательную активность, чем включение стимула. В частности, мощность дельта-ритмов в интервале между 1000 и 1500 мс была меньше, чем между 0 и

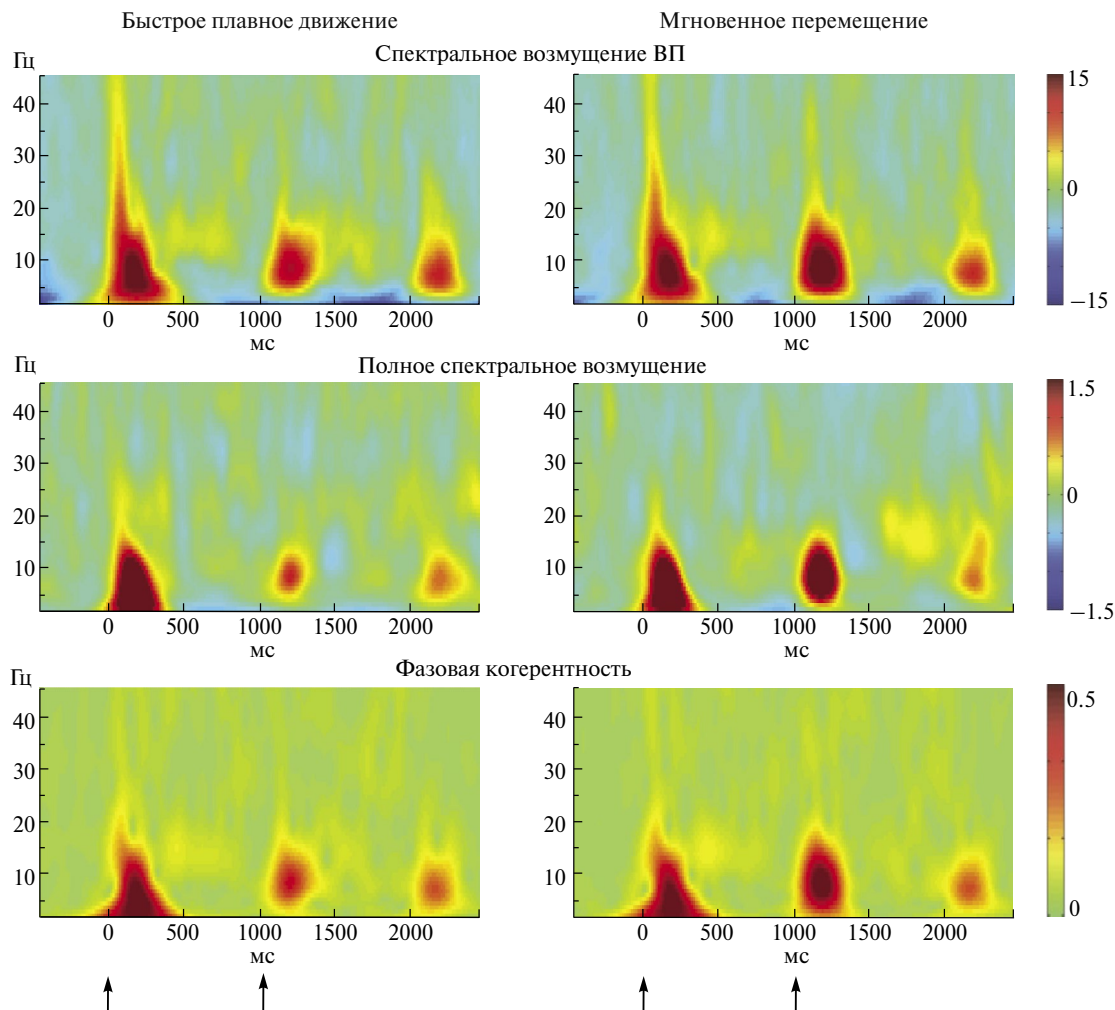


Рис. 5. Частотно-временное представление реакций на быстрое и мгновенное перемещение стимула (усреднение по 24 фронтально-центральных отведениям) [104] (с изменениями). *Верхняя панель:* спектральное возмущение ВП (вызванное ERSP). *Средняя панель:* спектральное возмущение отдельных эпох (полное ERSP). *Градиентные шкалы верхней и средней панели* показывают мощность ERSP, выраженную в дБ. *Нижняя панель:* фазовая когерентность отдельных эпох (ITC). *Градиентная шкала* показывает величину ITC в относительных единицах. *Стрелками* отмечены момент включения стимула и момент начала изменения межсессионных различий ΔT .

500 мс, и соотношение частот при формировании MOR было сдвинуто в сторону тета-альфа-полос, по сравнению с реакцией на включение. Однако, спектральные характеристики отдельных эпох (рис. 5, посередине) показали, что дельта-колебания также проявляют чувствительность к движению стимула.

В условиях пассивного прослушивания три вида спектральных показателей различались по характеру зависимости от скорости стимула (рис. 6). Наиболее выраженная зависимость от скорости наблюдалась у фазовой когерентности и спектрального возмущения ВП, отражающего активность с высокой степенью фазовой подстройки к моменту начала движения. Спектральная мощность отдельных эпох, или полное спектральное возмущение, практически не возрастала вплоть до самого

быстрого (мгновенного) перемещения стимула, а значит, плавное движение не индуцировало новых колебаний. В целом, фазовая когерентность колебаний дельта-альфа-диапазона возрастала с увеличением скорости движения так же, как амплитуда волн cN1 и cP2 MOR. Поэтому степень фазовой когерентности дельта-альфа-колебаний было предложено рассматривать в качестве нейрофизиологического коррелята процессов слуховой обработки движения [104].

Принципиальным является вопрос о механизме воздействия движущегося стимула на колебательную активность: происходит ли только усиление продолжающихся колебаний, которые уже присутствовали в реакции на неподвижный участок стимула, или же имеет место подстройка фазы либо генерация дополнительных колебаний

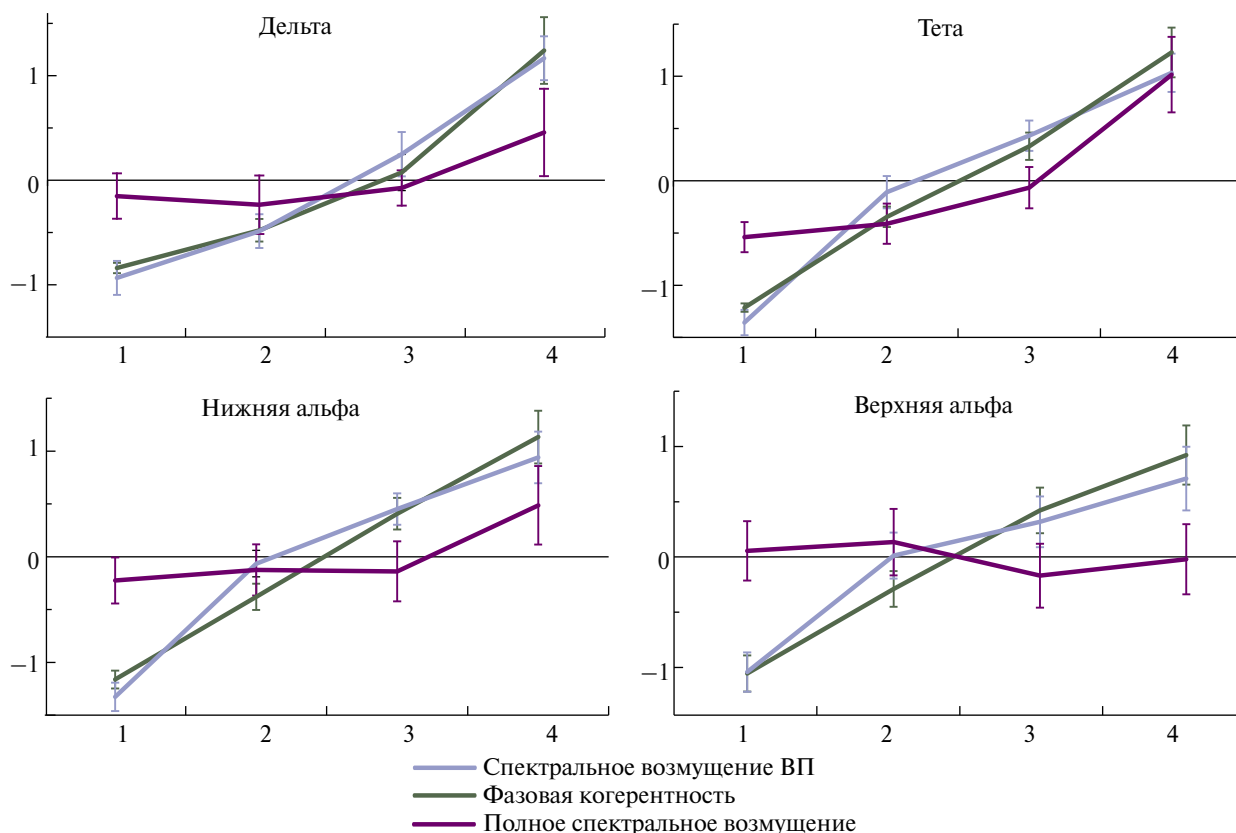


Рис. 6. Колебательные ответы на начало движения как функция скорости стимула [104] (с изменениями). Частотно-временные представления реакций усреднены в четырех диапазонах частот ЭЭГ. Для приведения спектральных величин к соизмеримым единицам измерения было выполнено z-преобразование. По оси ординат — относительные единицы. По оси абсцисс — скорость стимулов в категориальном представлении: 1 — неподвижный, 2 — медленный, 3 — быстрый, 4 — мгновенное перемещение. Вертикальные черточки показывают стандартную ошибку среднего.

строго после начала движения. Поскольку исследование не выявило увеличения полного ERSР при медленном и быстром движении, механизмы усиления колебаний или генерации дополнительных представляются маловероятными. Следовательно, обработка умеренных скоростей связана в основном с фазовой подстройкой продолжающихся колебаний [104].

Несколько иные механизмы активизировались при мгновенном перемещении стимула. Оно дополнительно индуцировало слабо когерентные тета-альфа-колебания, которые вносили вклад в формирование потенциала MOR. Таким образом, генерация MOR в широком диапазоне скоростей преимущественно определяется фазовой подстройкой колебаний к моменту начала движения, а при мгновенной перемене положения могут генерироваться дополнительные колебания тета-альфа частот.

Следует подчеркнуть, что зависимость полного ERSР от скорости имела сходный характер для

колебаний дельта-, тета- и нижней альфа-полосы, поэтому было бы неправильно проводить функциональные различия между медленными ритмами, вовлеченными в обработку движения. Наши результаты говорят скорее в пользу представлений о “медленных колебаниях” как единой нейрональной основе сенсорных процессов [117].

В условиях активной локализации испытуемые сосредоточивали свое внимание на пространственных свойствах стимула. Из всех спектральных показателей, самое сильное влияние активная локализация оказала на полное ERSР. В дельта-тета-диапазоне наблюдалось значительное усиление полного ERSР при всех скоростях, длящееся с момента начала движения до конца эпохи (см. рис. 2 в работе [9]). Альфа-частоты демонстрировали аналогичное усиление, но оно продолжалось не более 500 мс после начала движения, поскольку в активных условиях усиление компенсировалось за счет подавления мю-ритмов, связанных с подготовкой отсроченного двигательного ответа. Кроме того, в

активных условиях зависимость мощности дельта- и тета-колебаний от скорости была выражена сильнее, чем в пассивных, о чем свидетельствует наклон кривых полного ERSP (см. рис. 4 в работе [9]). Эти результаты указывают на генерацию индуцированной дельта-тета-активности при выполнении локализационного задания.

Аналогичного эффекта для вызванной мощности и для ИТС практически не наблюдалось. Рост фазовой когерентности обнаружен только в дельта-полосе. Как было сказано в предыдущем разделе обзора, влияние направленности внимания на параметры MOR заключается в изменении его формы в интервале между пиками cN1 и cP2. Частотные характеристики потенциала MOR имеют максимальную мощность в диапазоне от тета- до нижних альфа-частот. В этом диапазоне привлечение внимания к стимуляции не приводило ни к изменению вызванного ERSP, ни к дополнительной фазовой подстройке в момент начала движения. Можно предположить, что к искажению формы вызванных потенциалов могло приводить наложение активности связанных с вниманием нейрональных сетей, не синхронизированной или слабо синхронизированной со слуховыми событиями.

Усиление спектральной мощности и когерентности при активной локализации максимально выражено в диапазоне дельта-частот, которые не вносят значительного вклада в MOR. Концентрация эффекта внимания в дельта-полосе может отчасти объясняться синхронизацией активности слуховой системы с ритмами использованной звуковой стимуляции. Согласно многочисленным данным, именно дельта-колебания играют основную функциональную роль в механизмах временного предсказания в ходе слухового восприятия [14, 50, 121].

ТОПОГРАФИЯ MOR И ЕГО ИСТОЧНИКОВ

Топография суммарного потенциала MOR описана в нескольких работах. В самом первом исследовании Krumbholz и соавт. оценивали латерализацию ответа при помощи вычисления источников, основанного на моделировании эквивалентных токовых диполей методом BESA (Brain Electrical Source Analysis, v5.1) [67]. Для каждого из полушарий мозга было вычислено по два эквивалентных диполя и соответствующих им потенциала, характеризующих ответы на движение влево и вправо от центра. Обнаружено контралатеральное доминирование реакции, более выраженное для движения влево, чем вправо. Авторы отмечают значительную разницу в латентности компонента cN1 между ипси- и контралатеральным диполем: при движении влево латентность пика cN1 правого (контралатерального) диполя была на 18.7 мс меньше, чем у ипсилатерального диполя. При движении вправо также наблюдалась аналогичная разница

латентностей, но она составляла всего 6.1 мс. По предположению авторов, большая часть ипсилатерального ответа на движение влево может поступать из контралатерального (правого) полушария через мозолистое тело. Обобщая полученные результаты и опубликованные ранее данные фМРТ [65], авторы делают вывод, что потенциал MOR получает относительно небольшой вклад активности первичной слуховой коры и генерируется в основном вторичными (nonprimary) слуховыми зонами, расположенными позади областей, чувствительных к высоте звука [17, 115]. При этом стимулы, движущиеся справа, вызывают реакцию обоих полушарий мозга, а движущиеся слева – в основном правого (контралатерального) полушария [66].

В следующей работе Getzmann [34] выполнил топографический анализ компонентов cN1 и cP2 методом картирования плотности тока (scalp current densities, SCD [84]), позволяющим получить более высокое разрешение пиков, чем традиционное картирование потенциала. Распределение SCD вычисляли в моменты времени, соответствующие среднеквадратическим максимумам cN1 и cP2, и на его основе оценивали соотношение величин реакции полушарий мозга. Измерение потенциала MOR, вызванного движением влево и вправо, выявило контралатеральность кортикальной обработки движения: cN1 и cP2 были более выражены в полушарии, контралатеральном направлению движения, по сравнению с ипсилатеральным. Важный результат состоял также в том, что межполушарная асимметрия зависела от скорости стимула. При быстром движении фронтально-центральная и теменная активация были сильнее в контралатеральном полушарии. При средней скорости только движение влево вызывало контралатеральное преобладание ответа, а при движении вправо реакция была билатерально симметричной. В случае медленного движения наблюдалось доминирование реакции правого полушария.

Несмотря на то, что в работе Krumbholz и соавт. [67] движение создавалось за счет изменений ΔT , а Getzmann [34] применял передаточные функции головы (HRTF), существенных различий в латерализации MOR между этими исследованиями не было. Строго говоря, напрямую сравнивать результаты этих работ невозможно, так как топография ответа оценивалась в них разными алгоритмами. Поэтому представляет специальный интерес анализ топографии MOR в упоминавшейся выше работе Getzmann, Lewald [37], в которой были использованы четыре вида пространственных признаков: линейные изменения ΔT или ΔI , виртуальное движение на основе фильтров HRTF и движение в свободном поле. Межполушарную асимметрию оценивали по среднеквадратическому максимуму активности левого и правого полушария (по 24 отведения ЭЭГ в каждом).

При всех видах стимуляции, компонент сN1 характеризовался сильной негативностью в билатеральных фронтально-центральных областях. В дополнение к контралатеральному преобладанию сN1 [34, 67], была выявлена более сильная активация в правом полушарии, в особенности при движении влево. Важно, что усиление правосторонней активации наблюдалось только при движении в свободном поле и за счет передаточной функции головы. Авторы предполагают, что в этих ситуациях пространственно обогащенные стимулы (по сравнению с изменениями только ΔT или ΔI) могут активировать правосторонние нейрональные сети, связанные с произвольным вниманием и отражающие надмодальные аспекты пространственного восприятия. Распределение волны сP2 соответствовало фронтально-центральной позитивности и билатеральной височно-теменной негативности. В отличие от сN1, контралатеральное доминирование сP2 выявлено только для изменений ΔT и ΔI , т.е. в случае “обедненных” пространственных признаков. В то же время, начало виртуального движения (фильтры HRTF) вызывало правостороннюю асимметрию сP2. Движение в свободном поле в равной степени активировало оба полушария.

Несмотря на различия, связанные с особенностями стимуляции, в целом латерализация потенциала MOR соответствует так называемой “модели игнорирования” (neglect model), описывающей различия в степени контралатеральности между левой и правой слуховой корой [111]. Согласно этой модели, правое полушарие реагирует на звуковые сигналы с левой и с правой стороны, создавая глобальное представление акустического пространства, тогда как левое полушарие реагирует в большей степени на сигналы, поступающие из контралатеральной (правой) стороны пространства. Достоверность модели игнорирования была подтверждена как для неподвижных сигналов [28, 57, 93], так и для движения [22, 67, 100, 104].

К настоящему времени значительно меньше известно о латерализации нейрональных ритмов, составляющих основу слуховой обработки движения. Как было сказано в предыдущем разделе, частотно-временное представление вызванной слуховой активности характеризуется четкой подстройкой фазы колебаний в тета-альфа-диапазоне частот. Исследование фазовой синхронизации при осознанном восприятии неподвижных стимулов [55], а также построение динамических каузальных моделей кортикальных сетей, активируемых в слуховом пространственном эксперименте в режиме odd-ball [29], показали применимость модели игнорирования для описания межполушарной асимметрии.

Целенаправленное исследование латерализации колебательных реакций, вызванных движением звука, было предпринято в исследовании Шестопаловой и соавт. [103]. В этой

работе оценивали полное спектральное возмущение (ERSP) и фазовую подстройку (ITC), а также суммарные потенциалы в реакциях левого и правого полушарий мозга на движение звуковых стимулов влево и вправо. Поскольку межполушарная асимметрия подвержена влиянию внимания, применялись два экспериментальных условия: активная локализация стимулов с использованием графического планшета и пассивное прослушивание тех же стимулов при чтении книги. Стимулы с отсроченным движением были те же, что и в работе [104], описанной в предыдущем разделе.

Спектральное возмущение (ERSP) правого полушария было больше, чем левого, в широком диапазоне частот; однако только в дельта-тета-полосе правосторонняя асимметрия ERSP была связана со слуховыми событиями (включение сигнала и начало движения). Асимметрия дельта-тета-ритмов была более выражена в условиях активной локализации, что может быть связано с активацией правополушарных нейронных сетей, связанных с вниманием [37]. Правостороннее доминирование альфа- и бета-ритмов наблюдалось на всем протяжении эпохи анализа и было сильнее в пассивных условиях, поэтому его можно интерпретировать как проявление неоднократно описанной большей вовлеченности правого полушария в предсказательную обработку слуховых стимулов [18, 23, 46, 80, 112, 119, 120].

В работе [103] была исследована топография компонентов MOR. Она не зависела от скорости стимулов и соответствовала “модели игнорирования”: суммарные реакции левого полушария были больше в случае контралатерального движения, а MOR правого полушария не зависел от направления. Интересно, что в работах Getzmann и Lewald [37–40] вообще не наблюдалось различий в степени контралатеральности потенциала MOR левого и правого полушарий.

Латерализация фазовой подстройки (ITC) также характеризовалась большей контралатеральностью реакций левого полушария [103]. При этом дельта-колебания обоих полушарий демонстрировали большие величины ITC в реакции на движение вправо. Примечательно, что фазовая подстройка тета-ритмов левого полушария была сильнее для правостороннего движения, тогда как в правом полушарии наблюдался достаточно быстрый (порядка 200 мс) переход от ипси- к контралатеральному доминированию тета-ритмов. Такая динамика ITC указывает на то, что слуховая обработка движения вызывает динамическую перестройку нейрональных ансамблей в течение времени, необходимого для анализа смещения стимула.

MOR КАК КОРРЕЛЯТ ПРОЦЕССОВ ИНТЕГРАЦИИ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Важным аспектом изучения MOR является его связь с психофизическими показателями обнаружения движения и пространственной разрешающей способности слуха, а именно — минимальным различимым углом (minimum audible angle, МАА) для неподвижных сигналов и минимальным различимым углом движения (minimum audible movement angle, МАМА) для движущихся. Установлено, что характеристики потенциала MOR тесно коррелируют с временем реакции при субъективном различении движущихся сигналов [34, 37]. Вместе с тем наблюдается важное ограничение: потенциал MOR регистрируется при движении стимула со скоростями не ниже 60 град/с [34, 37, 39, 47, 48, 67], тогда как на психофизическом уровне человек способен различать гораздо более медленное движение [13, 24, 25, 36, 42, 52, 92, 99]. Эти различия могут объясняться соотношением временного интервала, который требуется для формирования вызванного ответа, и времени, за которое звуковой сигнал проходит расстояние, соответствующее минимально различимому углу для движущихся стимулов (МАМА).

Совокупность работ по локализации звуковых стимулов свидетельствует, что с ростом скорости движения МАМА линейно возрастает, и при этом время обнаружения движения источника звука, определяемое как время достижения МАМА, с увеличением скорости сокращается [2, 6, 26, 42, 86]. В основе ухудшения пространственной остроты слуховой системы с ростом скорости стимула лежит ее инерционность, т.е. свойство обнаруживать смещение источника звука не мгновенно, а лишь по прошествии некоторого промежутка времени, необходимого для интеграции акустической информации. Имеющиеся в литературе значения времени интеграции для слуховой системы человека варьируют в широких пределах, в зависимости от способа его оценки и от вида звуковой стимуляции. При изучении граничных условий возникновения ощущения движения время интеграции составляло 80–150 мс [1, 2], а при определении пространственной разрешающей способности слуха (МАМА) этот временной промежуток достигал нескольких сотен миллисекунд [25, 26, 91].

В подробном исследовании пространственной разрешающей способности слуховой системы человека в горизонтальной плоскости Chandler и Grantham впервые предложили критерий минимального времени интеграции, опирающийся на линейную связь величин МАМА и скорости движения стимула [26]. Авторы оценивали время, необходимое для достижения оптимального пространственного разрешения (MIT, Minimal Integration

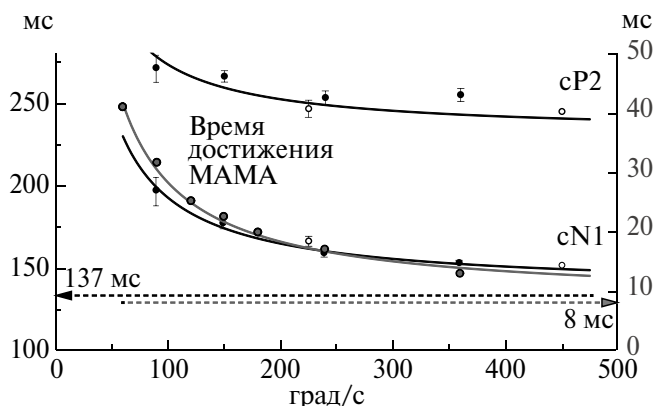


Рис. 7. Латентность компонентов потенциала MOR и время достижения МАМА в зависимости от скорости движения звукового стимула [7]. *Левая ось ординат* — латентность (мс), *правая ось ординат* — время достижения МАМА (время определения направления смещения звука, мс); *по оси абсцисс* — скорость движения. *Черные маркеры* — латентности компонентов cN1 и cP2. *Белые маркеры с черной обводкой* — данные работы Shestopalova et al. (2021). *Серым цветом* маркированы данные психофизического эксперимента (7 скоростей движения).

Time), по длительности сигнала, при которой величина МАМА достигает значения, превышающего величину МАА на 25%. Используя движущиеся сигналы без отсроченного начала, Chandler и Grantham получили величины MIT в несколько сотен миллисекунд.

Парадигма отсроченного начала движения применялась в работах Семеновой с соавт. [6] и Шестопаловой с соавт. [105]. Авторами этих работ был предложен иной способ расчета оптимального времени интеграции, основанный на линейной регрессии величин МАМА (в единицах углового смещения) и времени достижения МАМА (в миллисекундах) для набора из семи скоростей. В результате получена оценка окна интеграции, характеризующего процесс анализа динамической пространственной информации. Нижняя граница этого временного окна, представляющая собой минимальное время определения направления мгновенного перемещения стимула, составила 8–10 мс. Независящее от скорости оптимальное время интеграции движения звука составило 35–40 мс. По мнению авторов, окно интеграции не следует понимать как строго фиксированный временной промежуток между минимальным и оптимальным временем интеграции. Окно временной интеграции является динамической характеристикой, изменяющейся в зависимости от индивидуальных особенностей человека и пространственных характеристик звука.

В комплексных исследованиях Семеновой [7] и Шестопаловой с соавт. [105], посвященных параллельной электрофизиологической и

психофизической оценке окна интеграции на одной и той же выборке слушателей, среди прочего проверяли предположение о том, что латентность MOR может быть объективным показателем процессов временного интегрирования пространственной информации, происходящего в слуховой системе в ходе восприятия движущихся стимулов. Было показано, что латентность компонентов MOR-ответа, также как и пороговое время определения направления движения, обратно пропорциональны скорости движения и могут быть аппроксимированы гиперболическими функциями (рис. 7). Асимптоты этих функций указывают нижний предел времени, необходимого для накопления пространственно-динамической информации и формирования ответа.

В ходе активной локализации перед слушателями ставилась задача определить направление движения стимула (влево или вправо от центра). Предельное минимальное время интеграции, т.е. время, необходимое для определения направления мгновенного перемещения стимула, составило около 8 мс (серый пунктир на рис. 7). Оптимальное время интеграции акустической информации о движении было определено как время, достаточное для того, чтобы звуковые стимулы прошли траекторию, на 25% превышающую минимальный угол смещения. Оно составило около 35 мс.

При формировании вызванного потенциала нижний предел латентности компонента cN1 соответствовал предельно высокой скорости (черный пунктир на рис. 7), т.е. мгновенному перемещению стимула. Этот предел составил 137 мс, что на 37 мс больше латентности ответа на включение (компонент N1). Аналогичная разница в латентности между пиками cN1 и N1 (46 мс) была обнаружена ранее в работе Kumbholz и соавт. (2007) [67]. Авторы использовали высокую скорость движения (около 600 град/с), моделируемую путем постепенного нарастания ΔT от 0 до ± 1000 мкс в течение 150 мс. Прямые измерения компонента cN1, вызванного мгновенным смещением звука, показали, что его пик приходится на 140 мс [40] или на 133 мс [104]. Таким образом, измерения латентности cN1 позволили предположить, что информация о быстром движении накапливается примерно на 37 мс дольше, чем информация о включении звукового сигнала, которая не требует бинауральной обработки. Дополнительное время накопления бинауральной информации при формировании потенциала MOR (37 мс) хорошо соотносится с величиной окна интеграции пространственной информации в задаче активной локализации (35 мс), а также со временем запаздывания локализации (40 мс), вычисленным по смещениям воспринимаемого положения начала траектории стимула [4].

Амплитуда cN1, как и функция времени определения направления в психофизическом

эксперименте, демонстрировала экспоненциальное снижение. Это объясняет, почему не удастся зарегистрировать MOR при медленном движении (при скоростях ниже 60 град/с). Медленные стимулы достигают МАА за время, превосходящее 35 мс (рис. 7, серые маркеры), и их смещение оказывается слишком незначительным и плавным для формирования MOR. Количественных данных относительно минимальных угловых смещений, которые могут вызвать MOR, в литературе недостаточно. В единственной работе, напрямую сравнивающей величину МАА и пороговое смещение, достаточное для формирования вызванного ответа при стимуляции в свободном поле, получены значения 2 град для МАА и 10 град для вызванного ответа [31]. Возможно, механизмы формирования MOR действительно обладают худшим пространственным разрешением, чем осознанная локализация стимулов. Это предположение требует дальнейшей экспериментальной проверки.

ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ ПРИ АУДИОВИЗУАЛЬНОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ

В повседневных ситуациях человеческое восприятие чаще всего является мультисенсорным. Звуковые сигналы часто (хотя и не всегда) исходят от объектов, находящихся в поле зрения. Задача мозга – совместить информацию, поступающую от слуховой системы, имеющей относительно низкое пространственное разрешение, но действующей во всех направлениях, с данными от зрительной системы, гораздо более точной, но ограниченной полем зрения. Межсенсорные (кросс-модальные) взаимодействия, происходящие на субкортикальном и кортикальном уровнях, создают условия для формирования целостного представления об объектах внешнего мира. Важный аспект интерпретации таких взаимодействий состоит в том, возникают ли они на перцептивном уровне обработки стимулов, или же претерпевают пост-перцептивные изменения и завершаются на уровне принятия решений¹. В современной литературе преобладает мнение, что аудиовизуальная интеграция является распределенным процессом и реализуется параллельно в гетеромодальных областях мозга и в первичных специализированных сенсорных зонах. Поздние этапы межсенсорных взаимодействий, происходящие за пределами первичных зон, могут зависеть от внимания и поэтому не считаются сугубо предсознательным процессом [27, 60, 62]. Если

¹Например, испытуемые могут непреднамеренно путать модальность целевого стимула и дистрактора, и давать ответ на зрительное движение вместо слухового, или наоборот [114].

рассмотреть иерархию структур мозга, вовлеченных в обработку сенсорной информации, то межсенсорные взаимодействия наблюдаются тем чаще, чем более высокий этап восприятия реализуется в данной структуре [108].

Явления аудиовизуальной интеграции в пространственной и во временной области достаточно подробно исследовались психофизическими методами [89]. Имеются немногочисленные свидетельства межсенсорных взаимодействий на предсознательном уровне, полученные при регистрации негативности рассогласования (*mismatch negativity*, MMN) в экспериментах с разделением слуховых потоков [87, 88]. Эти исследования были направлены на интеграцию неподвижных стимулов.

Вместе с тем в последние десятилетия отмечается рост интереса к межсенсорным взаимодействиям при восприятии движения [108]. Свидетельства аудиовизуальной интеграции движения на перцептивном уровне получены в исследованиях межсенсорного динамического захвата (*crossmodal dynamic capture*) [106, 107]. Этот феномен характеризует влияние стимула одной модальности на восприятие движения в другой модальности. Авторы показали, что различие направления движения источника звука заметно улучшалось, если движущиеся зрительные стимулы предъявлялись синхронно со звуковыми из того же положения; при рассинхронизации слуховых и зрительных стимулов слуховое различие движения ухудшалось до случайного уровня. При этом величина динамического захвата для движущихся стимулов намного превосходила ту, которую можно было бы ожидать, исходя исключительно из статического захвата. Эти результаты предполагают, что связанные с движением межсенсорные взаимодействия основываются на обработке движения *per se*, а не только на отдельных признаках, таких как местоположение или временная структура стимула. Аналогичный вывод получен в эксперименте с различением скорости звуковых стимулов в режиме двухальтернативного выбора при одновременном предъявлении движущихся зрительных стимулов: воспринимаемая скорость звукового образа зависела от скорости зрительного движения [70].

В целом слуховое восприятие движения подвержено влиянию различных признаков одновременно предъявляемого зрительного движения, таких как направление, плавность и скорость. Результаты психофизических исследований свидетельствуют, что межсенсорное связывание процессов обработки движения может происходить уже на ранних этапах восприятия, прежде чем вступают в действие эффекты, связанные с принятием решений. Однако электрическая активность мозга, обеспечивающая восприятие единого движущегося объекта как результата аудиовизуальной интеграции, все еще находится на начальном этапе изучения.

В зрительной модальности достаточно давно были описаны суммарные потенциалы (*visual evoked potentials*, VEPs), вызванные движением стимула. В большинстве работ использовались стимулы, содержащие паттерн, который начинал перемещаться после стационарного предъявления, достаточного для угасания ответа на включение [53]. Зрительное движение вызывает суммарные ответы в затылочных и затылочно-височных отведениях (*motion VEPs*), и эти ответы содержат компоненты P1 с латентностью 100–130 мс и N2 с латентностью 150–200 мс после начала движения [16, 83, 98]. В параметрах VEP отражаются важнейшие свойства механизмов зрительной обработки движения: чувствительность к направлению и эффект последствия движения, неразрывно связанный с процессами адаптации. Показателем обработки движения считается затылочно-височный негативный компонент N2, образованный суперпозицией “истинного” ответа на движение и активности нейронных сетей, чувствительных к изменениям освещенности [78].

Motion VEPs могут быть вызваны сменой направления движения (как резкой, так и синусоидальной), а также остановкой движения. Латентность VEP сокращается, а амплитуда растет при увеличении скорости зрительного стимула [53]. По данным Patzwahl и Zanker, величина и латентность VEP на начало движения определялись степенью пространственной динамики стимула (“силой движения”), которая моделировалась его пространственной когерентностью [82]. Впоследствии было показано, что увеличение скорости движения приводит к сокращению не только латентности VEP на начало движения, но и времени реакции в задаче обнаружения движения, причем оба показателя могут быть аппроксимированы одной и той же отрицательной степенной функцией [63]. Авторы высказали предположение, что обнаружение движения происходит после того, как вызванный ответ достигает определенной критической величины.

Регистрация суммарных потенциалов в условиях аудиовизуального взаимодействия выполнена в очень ограниченном количестве работ. Исследование слуховых и зрительных ВП показало, что внимание к определенному направлению движения в одной модальности влияет на обработку движения в другой модальности [19]. Авторы сделали вывод, что направление движения играет важнейшую роль в связывании информации обеих модальностей, причем связывание происходит уже через 200 мс после начала стимула. Проявление аудиовизуального захвата на предсознательном этапе сенсорной обработки было продемонстрировано путем регистрации MMN. В этой работе была применена парадигма, в которой межсенсорное взаимодействие приводит к тому, что слуховые девианты становятся перцептивно идентичными стандартам,

и генерация MMN подавляется [110]. Раннее влияние зрительного движения на обработку слухового движения было также обнаружено в эксперименте с отсроченным началом движения [41]. Аудиовизуальная интеграция наблюдалась уже через 170 мс после начала движения (компонент cN1 MOR) при регистрации активности первичной слуховой коры и задней верхней височной извилины.

Аудиовизуальная стимуляция неоднократно применялась для изучения эффекта последействия, возникающего в результате межсенсорной адаптации. Grzeschik и соавт. (2016) изучали эффект последействия зрительного движения на вызванные движением потенциалы зрительной и слуховой модальности (VEP и MOR) [49]. Временная структура зрительных и слуховых тестовых стимулов была одинаковой. Зрительный адаптер перемещался либо в том же направлении, что и тестовый стимул, либо в противоположном. Дирекциональная специфичность эффекта последействия обнаружена только в пределах одной модальности (зрительной): амплитуды компонентов cN2 и cP2 VEP при адаптации в одном и том же направлении были меньше, чем при адаптации в противоположном направлении. Что же касается межсенсорной адаптации, то эффект последействия наблюдался только для раннего компонента cP1 MOR, и он не зависел от направления движения адаптера. Основные компоненты MOR не отражали зрительную адаптацию процессов слуховой обработки движения.

Заметный эффект последействия слуховых адаптеров на VEP, вызванные кажущимся зрительным движением, описан в работе группы Кауа и соавт. [59]. Впоследствии было показано, что существует функциональная связь между аудиовизуальными взаимодействиями на ранних этапах сенсорной обработки и временем реакции, измеренным психофизическими методами. Тем самым подтверждается принципиально важная роль ранних межсенсорных взаимодействий для осознанного восприятия [58]. В целом регистрация VEP и MOR представляет собой эффективный инструмент изучения временной динамики процессов межсенсорной интеграции, особенно на ранних этапах формирования единого представления о движущемся объекте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ имеющейся литературы позволяет выделить следующие важные свойства потенциала MOR: 1) амплитуда MOR растет со скоростью движения стимула; 2) латентность MOR обратно пропорциональна скорости движения; 3) MOR отражает обработку разных видов локализационных признаков, в том числе движения по вертикали и изменений пространственной протяженности звукового образа; 4) направленность внимания

оказывает довольно слабое влияние на потенциал MOR по сравнению с ответом на включение сигнала. Эффект внимания проявляется главным образом в увеличении амплитуды MOR в интервале между пиками cN1 и cP2, т.е. в изменении формы потенциала.

Исследования реорганизации колебательной активности, лежащей в основе MOR, показали, что плавное движение звука вызывает подстройку фазы колебаний дельта-альфа-диапазона к моменту начала движения. Можно предположить, что в ансамбле чувствительных к локализационным изменениям нейронов имеются субпопуляции с различными окнами временной интеграции, активируемые стимулами разных скоростей. Различия временных параметров фазовой подстройки в разных субпопуляциях могут быть причиной сильной зависимости волны cN1 от скорости. Для подтверждения многообразия временных окон интеграции в ансамбле чувствительных к ΔT нейронов требуются целенаправленные исследования.

Несмотря на обширные данные об отражении кортикальной обработки движения в потенциале MOR, наличие специализированных чувствительных к движению механизмов в слуховой системе не получило ни подтверждения, ни опровержения. Парадигма отсроченного начала движения сама по себе не дает возможности разграничить вклад движения как отдельного признака и изменения положения звукового стимула в формирование компонентов MOR. Очевидно, потенциал MOR возникает задолго до того, как звук достигает конечной точки своей траектории, поэтому реальные значения пространственного сдвига, отраженные в компонентах потенциала MOR, нельзя измерить напрямую. Пространственное окно интеграции, характеризующее механизмы формирования MOR, может стать предметом дальнейших исследований.

До сих пор не получил окончательного решения вопрос о том, есть ли взаимосвязь между топографическим распределением MOR и скоростью стимула, или же с ростом скорости увеличивается только сила ответа, без изменения положения фокуса активности. Наконец, по-прежнему представляет интерес получение MOR в условиях стимуляции в свободном звуковом поле, позволяющей моделировать движение в трехмерном пространстве, в тишине и в присутствии других звуковых и зрительных стимулов. Анализ параметров MOR в таких условиях может дать новые сведения об активации мозговых структур, которые уже на раннем предсознательном этапе обеспечивают ориентацию человека в пространстве и его адаптацию к изменяющейся акустической среде.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Альтман Я.А.* Локализация движущегося источника звука. Л.: Наука, 1983. 176 с.
2. *Альтман Я.А.* Пространственный слух. СПб.: Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2011. 311 с.
3. *Варфоломеев А.Л., Старостина Л.В.* Слуховые вызванные потенциалы человека при иллюзорном движении звукового образа // Российский физиологический журнал им.Сеченова. 2006. Т. 92. № 9. С. 1046–1057.
4. *Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б., Вайтулевич С.Ф.* Проявления инерционности слуховой системы при локализации движущихся звуковых образов малой длительности // Физиология человека. 2010. Т. 36. № 4. С. 1–10.
5. *Семенова В.В.* Окно интеграции пространственной слуховой информации у человека: электрофизиологические и психофизические аспекты восприятия: дис. ... канд. биол. наук. СПб.: Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2022. 118 с.
6. *Семенова В.В., Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Никитин Н.И.* Константы восприятия отсроченного движения звуковых стимулов // Успехи физиологических наук. 2020. Т. 51. № 2. С. 55–67.
<https://doi.org/10.31857/S0301179820020095>
7. *Семенова В.В., Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Саликова Д.А., Никитин Н.И.* Латентность вызванного потенциала как показатель интегрирования акустической информации о движении звука // Физиология человека. 2022. Т.48. № 4. С. 57–68.
<https://doi.org/10.31857/S0131164622040105>
8. *Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Семенова В.В., Никитин Н.И.* Вызванные потенциалы на звуковые стимулы с отсроченным началом движения в условиях активного и пассивного прослушивания // Журнал высшей нервной деятельности. 2016. Т. 66. № 5. С. 565–578.
<https://doi.org/10.7868/S0044467716050099>
9. *Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Семенова В.В., Никитин Н.И.* Ритмическая активность мозга человека, связанная с движением звуковых стимулов // ЖВНД. 2020. Т. 70. № 5. С. 616–634.
<https://doi.org/10.31857/S0044467720050111>
10. *Ahissar M., Ahissar E., Bregman H., Vaadia E.* Encoding of sound-source location and movement: Activity of single neurons and interactions between adjacent neurons in the monkey auditory cortex // Journal of Neurophysiology. 1992. V. 67. P. 203–215.
<https://doi.org/10.1152/jn.1992.67.1.203>
11. *Altman J.A.* Are there neurons detecting direction of sound source motion? // Experimental Neurology. 1968. V. 22. P. 13–25.
[https://doi.org/10.1016/0014-4886\(68\)90016-2](https://doi.org/10.1016/0014-4886(68)90016-2)
12. *Altman, J.A., Vaitulevich S.Ph.* Auditory image movement in evoked potentials // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1990. V. 75. № 4. P. 323–333.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(90\)90110-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(90)90110-6)
13. *Altman J.A., Viskov O.V.* Discrimination of perceived movement velocity for fused auditory image in dichotic stimulation // The Journal of the Acoustical Society of America. 1977. V. 61. № 3. P. 816–819.
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(90\)90110-6](https://doi.org/10.1016/0013-4694(90)90110-6)
14. *Altmann C.F., Ueda R., Bucher B. et. al.* Trading of dynamic interaural time and level difference cues and its effect on the auditory motion-onset response measured with electroencephalography // NeuroImage. 2017. V. 159. P. 185–194.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.055>
15. *Arnal L.H., Giraud A.L.* Cortical oscillations and sensory predictions // Trends Cogn. Sci. 2012. V. 16. № 7. P. 390–398.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.05.003>
16. *Bach M., Ullrich D.* Motion adaptation governs the shape of motion-evoked cortical potentials // Vision Res. 1994. V. 34. P. 1541–1547.
[https://doi.org/10.1016/0042-6989\(94\)90111-2](https://doi.org/10.1016/0042-6989(94)90111-2)
17. *Barrett D.J.K., Hall D.A.* Response preferences for “what” and “where” in human non-primary auditory cortex // Neuroimage. 2006. V. 32. P. 968–977.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.03.050>
18. *Baumgart F., Gaschler-Markefski B., Woldorff M.G., Heinze H.J., Schleich H.* A movement-sensitive area in auditory cortex // Nature. 1999. V. 400. P. 724–726.
<https://doi.org/10.1038/23390>
19. *Beer A.L., Röder B.* Attending to visual or auditory motion affects perception within and across modalities: an event-related potential study // Eur J Neurosci. 2005. V. 21. № 4. P. 1116–30.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.03927.x>
20. *Bidet-Caulet A., Bertrand O.* Dynamics of a temporo-fronto-parietal network during sustained spatial or spectral auditory processing // Journal of Cognitive Neuroscience. 2005. V. 17. № 11. P. 1691–1703.
<https://doi.org/10.1162/089892905774589244>
21. *Bremmer F., Schlack A., Shah N.J. et al.* Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: a human fMRI study strongly implies

- equivalencies between humans and monkeys // *Neuron*. 2001. V. 29. № 1. P. 287–296.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00198-2](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00198-2)
22. *Briley P.M., Kitterick P.T., Summerfield A.Q.* Evidence for Opponent Process Analysis of Sound Source Location in Humans // *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 2013. V. 14. № 1. P. 83–101.
<https://doi.org/10.1007/s10162-012-0356-x>
 23. *Brunetti M., Belardinelli P., Caulo M. et al.* Human brain activation during passive listening to sounds from different locations: an fMRI and MEG study // *Hum. Brain Mapp.* V. 2005. № 26. P. 251–261.
<https://doi.org/10.1002/hbm.20164>
 24. *Carlile S., Best V.* Discrimination of sound source velocity by human listeners // *The Journal of the Acoustical Society of America*. 2002. V. 111. № 26. P. 1026–1035.
<https://doi.org/10.1121/1.1436067>
 25. *Carlile S., Leung J.* The perception of Auditory motion // *Trends in Hearing*. 2016. V. 20. P. 1–19.
<https://doi.org/10.1177/2331216516644254>
 26. *Chandler D.W., Grantham D.W.* Minimum audible movement angle in the horizontal plane as a function of stimulus frequency and bandwidth, source azimuth, and velocity // *The Journal of Acoustical Society of America*. 1992. V. 91. № 3. P. 1624–1636.
<https://doi.org/10.1121/1.402443>
 27. *Chaplin T.A., Rosa M.G.P., Lui L.L.* Auditory and Visual Motion Processing and Integration in the Primate Cerebral Cortex // *Front. Neural Circuits*. 2018. V. 12. № 93.
<https://doi.org/10.3389/fncir.2018.00093>
 28. *Deouell L.Y., Bentin S., Giard M.H.* Mismatch negativity in dichotic listening: evidence for interhemispheric differences and multiple generators // *Psychophysiology*. 1998. V. 35. P. 355–365.
 29. *Dietz M.J., Friston K.J., Mattingley J.B., Roepstorff A., Garrido M.I.* Effective connectivity reveals right-hemisphere dominance in audiospatial perception: implications for models of spatial neglect // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. № 14. P. 5003–5011.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3765-13.2014>
 30. *Ducommun C.Y., Murray M.M., Thut G. et al.* Segregated processing of auditory motion and auditory location: an ERP mapping study // *NeuroImage*. 2002. V. 16. P. 76–88.
<https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1062>
 31. *Fan Z.-T., Zhao Z.-H., Sharma M. et al.* Acoustic change complex evoked by horizontal sound location change in young adults with normal hearing // *Frontiers in Neuroscience*. 2022. V. 16. № 908989.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.908989>
 32. *Freeman C. A., Leung J., Wufong E. et al.* Discrimination Contours for Moving Sounds Reveal Duration and Distance Cues Dominate Auditory Speed Perception // *PLoS ONE*. V. 9. № 7. e102864.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102864>
 33. *Getzmann S.* Effects of velocity and motion-onset delay on detection and discrimination of sound motion // *Hearing Research*. 2008. V. 246. P. 44–51.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2008.09.007>
 34. *Getzmann S.* Effect of auditory motion velocity on reaction time and cortical processes // *Neuropsychologia*. 2009. V. 47. P. 2625–2633.
 35. *Getzmann S.* Auditory motion perception: onset position and motion direction are encoded in discrete processing stages // *European Journal of Neuroscience*. 2011. V. 33. P. 1339–1350.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07617.x>
 36. *Getzmann S., Lewald J., Guski R.* Representational momentum in spatial hearing // *Perception*. 2004. V. 33. P. 591–600.
<https://doi.org/10.1068/p5093>
 37. *Getzmann S., Lewald J.* Effects of natural versus artificial spatial cues on electrophysiological correlates of auditory motion // *Hearing Research*. 2010a. V. 259. P. 44–54.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2009.09.021>
 38. *Getzmann S., Lewald J.* Shared cortical systems for processing of horizontal and vertical sound motion // *J. Neurophysiol.* 2010b. V. 103. P. 1896–1904.
<http://dx.doi.org/10.1152/jn.00333.2009>
 39. *Getzmann S., Lewald J.* The effect of spatial adaptation on auditory motion processing // *Hearing Research*. 2011. V. 272. № 1–2. P. 21–29.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.11.005>
 40. *Getzmann S., Lewald J.* Cortical processing of change in sound location: Smooth motion versus discontinuous displacement // *Brain Research*. 2012. V. 1466. P. 119–127.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.05.033>
 41. *Getzmann S., Lewald J.* Modulation of Auditory Motion Processing by Visual Motion // *Journal of Psychophysiology*. 2014. V. 28. P. 82–100.
<https://doi.org/10.1027/0269-8803/a000113>
 42. *Grantham D.W.* Detection and discrimination of simulated motion of auditory targets in the horizontal plane // *The Journal of the Acoustical Society of America*. 1986. V. 79. № 6. P. 1939–1949.
<https://doi.org/10.1121/1.393201>
 43. *Grantham D.W.* Auditory motion perception: Snapshots revisited // *Binaural and spatial hearing in real and virtual environments* / Eds. R.H. Gilkey, T.R. Anderson. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1997. P. 295–313.
 44. *Griffiths T.D., Bench C.J., Frackowiak R.S.J.* Human cortical areas selectively activated by apparent sound motion // *Current Biology*. 1994. V. 4. P. 892–895.
[https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(00\)00198-6](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(00)00198-6)
 45. *Griffiths T.D., Green G.G., Rees A., Rees G.* Human brain areas involved in the analysis of auditory movement //

- Human Brain Mapping. 2000. V. 9. P. 72–80.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0193\(200002\)9:2%3C72::aid-hbm2%3E3.0.co;2-9](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0193(200002)9:2%3C72::aid-hbm2%3E3.0.co;2-9)
46. Griffiths T.D., Rees G., Rees A. et al. Right parietal cortex is involved in the perception of sound movement in humans // *Nature Neuroscience*. 1998. V. 1. P. 74–79.
<https://doi.org/10.1038/276>
 47. Grzeschik R., Böckmann-Barthel M., Mühler R., Hoffmann M.B. Motion-onset auditory-evoked potentials critically depend on history // *Experimental Brain Research*. 2010. V. 203. P. 159–168.
<https://doi.org/10.1007/s00221-010-2221-7>
 48. Grzeschik R., Böckmann-Barthel M., Mühler R., Verhey J.L., Hoffmann M.B. Direction-specific adaptation of motion-onset auditory evoked potentials // *European Journal of Neuroscience*. 2013. V. 38. P. 2557–2565.
<https://doi.org/10.1111/ejn.12264>
 49. Grzeschik R., Lewald J., Verhey J.L., Hoffmann M.B., Getzmann S. Absence of direction-specific cross-modal visual-auditory adaptation in motion-onset ERPs // *European Journal of Neuroscience*. 2016. V. 43. № 1. P. 66–77.
<https://doi.org/10.1111/ejn.13102>
 50. Haegens S., Golumbic E.Z. Rhythmic facilitation of sensory processing: A critical review // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018. V. 86, P. 150–165. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.12.002>
 51. Hall D.A., Hart H.C., Johnsrude I.S. Relationships between human auditory cortical structure and function // *Audiology and Neuro-Otology*. 2003. V. 8. № 1. P. 1–18.
<https://doi.org/10.1159/000067894>
 52. Harris J.D., & Sergeant R.L. Monaural-binaural minimum audible angles for a moving sound source // *Journal of Speech and Hearing Research*. 1971. V. 14. P. 618–629.
<https://doi.org/10.1044/jshr.1403.618>
 53. Heinrich S.P. A primer on motion visual evoked potentials // *Documenta Ophthalmologica*. 2007. V. 114. P. 83–105.
<https://doi.org/10.1007/s10633-006-9043-8>
 54. Herrmann C.S., Grigutsch M., Busch N.A. EEG oscillations and wavelet analysis // *Event-related potentials: a methods handbook* / Ed. T.C. Handy. Cambridge, London: MIT Press, 2005. P. 229–259.
 55. Huang S., Chang W.-T., Belliveau J.W., Hämäläinen M., Ahveninen J. Lateralized parietotemporal oscillatory phase synchronization during auditory selective attention // *Neuroimage*. 2014. V. 86. P. 461–469.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.10.043>
 56. Jerger J., Estes R. Asymmetry in event-related potentials to simulated auditory motion in children, young adults, and seniors // *Journal of the American Academy of Audiology*. 2002. V. 13. № 1. P. 1–13.
 57. Kaiser J., Lutzenberger W., Preissl H., Ackermann H., Birbaumer N. Right-hemisphere dominance for the processing of sound-source lateralization // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. P. 6631–6639.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-17-06631.2000>
 58. Kaya U., Kafaligonul H. Audiovisual interactions in speeded discrimination of a visual event // *Psychophysiology*. 2021. V. 58. № 4. e13777.
<https://doi.org/10.1111/psyp.13777>
 59. Kaya U., Yildirim F.Z., Kafaligonul H. The involvement of centralized and distributed processes in sub-second time interval adaptation: an ERP investigation of apparent motion // *EJN*. 2017. V. 46. № 8. P. 2325–2338.
<https://doi.org/10.1111/ejn.13691>
 60. Kayser C., Petkov C.I., Remedios R., Logothetis N.K. Multisensory Influences on Auditory Processing: Perspectives from fMRI and Electrophysiology // *The Neural Bases of Multisensory processes* / Eds. M.M. Murray, M.T. Wallace. Boca Raton, London, N.Y.: CRC press, 2012. P. 99–114.
 61. Klimesch W., Sauseng P., Hanslmayr S., Gruber W., Freunberger R. Event-related phase reorganization may explain evoked neural dynamics // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2007. V. 31. P. 1003–1016.
<http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.03.005>
 62. Koelewijn T., Bronkhorst A., Theeuwes J. Attention and the multiple stages of multisensory integration: A review of audiovisual studies // *Acta Psychologica*. 2010. V. 134. P. 372–384.
<https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2010.03.010>
 63. Kreegipuu K., Allik J. Detection of motion onset and offset: reaction time and visual evoked potential analysis // *Psychological Research*. 2007. V. 71. № 6. P. 703–708.
<https://doi.org/10.1007/s00426-006-0059-1>
 64. Kreitewolf J., Lewald J., Getzmann S. Effect of attention on cortical processing of sound motion: An EEG study // *NeuroImage*. 2011. V. 54. P. 2340–2349.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.031>
 65. Krumbholz K., Schönwiesner M., Rübsamen R. et al. Hierarchical processing of sound location and motion in the human brainstem and planum temporale // *Eur. J. Neurosci.* 2005. V. 21. P. 230–238.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03836.x>
 66. Krumbholz K., Schönwiesner M., von Cramon D.Y. et al. Representation of interaural temporal information from left and right auditory space in the human planum temporale and inferior parietal lobe // *Cerebral Cortex*. 2005. V. 15. P. 317–324.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhh133>
 67. Krumbholz K., Hewson-Stoate N., Schönwiesner M. Cortical response to auditory motion suggests an asymmetry in the reliance on inter-hemispheric connections between the left and right auditory cortices // *J. Neurophysiol.* 2007. V. 97. P. 1649–1655.
<https://doi.org/10.1152/jn.00560.2006>

68. *Lewis J.W., Beauchamp M.S., DeYoe E.A.* A comparison of visual and auditory motion processing in human cerebral cortex // *Cerebral Cortex*. 2000. V. 10. № 9. P. 873–88.
<https://doi.org/10.1093/cercor/10.9.873>
69. *Locke S.M., Leung J., Carlile S.* Sensitivity to Auditory Velocity Contrast // *Scientific Reports*. 2016. V. 6. № 27725.
<https://doi.org/10.1038/srep27725>
70. *López-Moliner J., Soto-Faraco S.* Vision affects how fast we hear sounds move // *Journal of Vision*. 2007. V. 7. № 12. P. 1–7.
<https://doi.org/10.1167/7.12.6>
71. *Magezi D.A., Krumbholz K.* Evidence for opponent channel coding of interaural time differences in human auditory cortex // *J. Neurophysiol.* 2010. V. 104. № 4. P. 1997–2007.
<https://doi.org/10.1152/jn.00424.2009>
72. *Makeig S., Debener S., Onton J., Delorme A.* Mining event-related brain dynamics // *Trends Cogn. Sci.* 2004. V. 8. № 5. P. 204–210.
<http://doi.org/10.1016/j.tics.2004.03.008>
73. *Makeig S., Westerfield M., Jung T.-P. et al.* Dynamic brain sources of visual evoked responses // *Science*. 2002. V. 295. P. 690–694.
<https://doi.org/10.1126/science.1066168>
74. *Mäkelä J.P., McEvoy L.* Auditory evoked fields to illusory sound source movements // *Exp. Brain Res.* 1996. V. 110. P. 446–454.
<https://doi.org/10.1007/BF00229144>
75. *Martin B.A., Boothroyd A.* Cortical, auditory, event-related potentials in response to periodic and aperiodic stimuli with the same spectral envelope // *Ear Hear.* 1999. V. 20. № 1. P. 33–44.
<https://doi.org/10.1097/00003446-199902000-00004>
76. *Martin B.A., Boothroyd A.* Cortical, auditory, evoked potentials in response to changes of spectrum and amplitude // *J. Acoust. Soc. Am.* 2000. V. 107. P. 2155–2161.
<https://doi.org/10.1121/1.428556>
77. *Martin B.A., Boothroyd A., Ali D., Leach-Berth T.* Stimulus presentation strategies for eliciting the acoustic change complex: increasing efficiency // *Ear Hear.* 2010. V. 31. № 3. P. 356–366.
<https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e3181ce6355>
78. *Maurer J.P., Bach M.* Isolating motion responses in visual evoked potentials by pre-adapting flicker-sensitive mechanisms // *Exp. Brain Res.* 2003. V. 151. P. 536–541.
<https://doi.org/10.1007/s00221-003-1509-2>
79. *Ostroff J.M., Martin B.A., Boothroyd A.* Cortical evoked response to acoustic change within a syllable // *Ear Hear.* 1998. V. 19. P. 290–297.
<https://doi.org/10.1097/00003446-199808000-00004>
80. *Palomäki K., Alku P., Mäkinen V., May P., Tiitinen H.* Sound localization in the human brain: neuromagnetic observations // *NeuroReport*. 2000. V. 11. P. 1535–1538.
81. *Papesh M.A., Folmer R.L., Gallun F.J.* Cortical Measures of Binaural Processing Predict Spatial Release from Masking Performance // *Front. Hum. Neurosci.* 2017. V. 11. № 124.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00124>
82. *Patzwahl D.R., Zanker J.M.* Mechanisms of human motion perception: combining evidence from evoked potentials, behavioural performance and computational modeling // *European Journal of Neuroscience*. 2000. V. 12. P. 273–282.
<https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00885.x>
83. *Patzwahl D.R., Zanker J.M., Altenmüller E.O.* Cortical potentials reflecting motion processing in humans // *Vis. Neurosci.* 1994. V. 11. P. 1135–1147.
<https://doi.org/10.1017/s0952523800006945>
84. *Pavani F., Macaluso E., Warren J.D., Driver J., Griffiths T.D.* A common cortical substrate activated by horizontal and vertical sound movement in the human brain // *Curr. Biol.* 2002. V. 12. P. 1584–1590.
[https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)01143-0](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)01143-0)
85. *Perrin F., Pernier J., Bertrand O., Echallier J.F.* Spherical splines for scalp potential and current density mapping // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1989. V. 72. P. 184–187.
86. *Perrott D.R., Musicant A.* Rotating tones and binaural beats // *Journal of the Acoustical Society of America*. 1977. V. 61. № 5. P. 1288–1292.
<https://doi.org/10.1121/1.381430>
87. *Rahne T., Böckmann M., von Specht H., Sussman E.S.* Visual cues can modulate integration and segregation of objects in auditory scene analysis // *Brain Res.* 2007. V. 1144. P. 127–135.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.01.074>
88. *Rahne T., Böckmann-Barthel M.* Visual cues release the temporal coherence of auditory objects in auditory scene analysis // *Brain Res.* 2009. V. 1300. P. 125–134.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.08.086>
89. *Recanzone G.H.* Interactions of auditory and visual stimuli in space and time // *Hear. Res.* 2009. V. 258. P. 89–99.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2009.04.009>
90. *Roggerone V., Vacher J., Tarlao C. et al.* Auditory motion perception emerges from successive sound localizations integrated over time // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 16437.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-52742-0>
91. *Saberi K., Hafter E.R.* Experiments on Auditory Motion Discrimination // *Binaural and spatial hearing in real and virtual environments* / Eds. R.H. Gilkey, T.R. Anderson. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1997. P. 315–329.
92. *Saberi K., Perrott D.R.* Minimum audible movement angles as a function of sound source trajectory // *Journal of the Acoustical Society of America*. 1990. V.

88. № 6. P. 2639–2644.
<https://doi.org/10.1121/1.399984>
93. *Salminen N.H., May P.J.C., Alku P., Tiitinen H.* A Population Rate Code of Auditory Space in the Human Cortex // PLoS ONE. 2009. V. 4. № 10. e7600.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007600>
94. *Salminen N.H., Tiitinen H., Miettinen I., Alku P., May P.J.* Asymmetrical representation of auditory space in human cortex // Brain Res. 2010. V. 1306. P. 93–99.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.09.095>
95. *Salminen N.H., Tiitinen H., May P.J.C.* Auditory spatial processing in the human cortex // Neuroscientist. 2012. V. 18. № 6. P. 602–612.
<https://doi.org/10.1177/1073858411434209>
96. *Sams M., Hämäläinen M., Hari R., McEvoy L.* Human auditory cortical mechanisms of sound lateralization: I. Interaural time differences within sound // Hear. Res. 1993. V. 67. № 1–2. P. 89–97.
[https://doi.org/10.1016/0378-5955\(93\)90236-t](https://doi.org/10.1016/0378-5955(93)90236-t)
97. *Sarrou M., Schmitz P.M., Hamm N., Rübsamen R.* Sound frequency affects the auditory motion-onset response in humans // Experimental Brain Research. 2018. V. 236. P. 2713–2726.
<https://doi.org/10.1007/s00221-018-5329-9>
98. *Schlykova L., van Dijk B.W., Ehrenstein W.H.* Motion-onset visual-evoked potentials as a function of retinal eccentricity in man // Cognit. Brain Res. 1993. V. 1. P. 169–174.
[https://doi.org/10.1016/0926-6410\(93\)90024-y](https://doi.org/10.1016/0926-6410(93)90024-y)
99. *Schmiedchen K., Freigang C., Rübsamen R., Richter N.* A comparison of visual and auditory representational momentum in spatial tasks // Attention, Perception, & Psychophysics. 2013. V. 75. № 7. P. 1507–1519.
<https://doi.org/10.3758/s13414-013-0495-0>
100. *Schönwiesner M., Krumbholz K., Rübsamen R., Fink G.R., von Cramon D.Y.* Hemispheric asymmetry for auditory processing in the human auditory brainstem, thalamus, and cortex // Cereb. Cortex. 2007. V. 17. P. 492–499.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhj165>
101. *Senna I., Parise C. V., Ernst M. O.* Hearing in slow motion: Humans underestimate the speed of moving sounds // Sci. Rep. 2015. V. 5. № 14054.
<https://doi.org/10.1038/srep14054>
102. *Senna I., Parise C.V., Ernst M.O.* Modulation frequency as a cue for auditory speed perception // Proc. R. Sci. 2017. V. 284. № 20170673.
<http://dx.doi.org/10.1098/rspb.2017.0673>
103. *Shestopalova L.B., Petropavlovskaja E.A., Semenova V.V., Nikitin N.I.* Lateralization of brain responses to auditory motion: A study using single-trial analysis // Neuroscience Res. 2021a. V. 162. P. 31–44.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2020.01.007>
104. *Shestopalova L.B., Petropavlovskaja E.A., Semenova V.V., Nikitin N.I.* Brain Oscillations evoked by sound motion // Brain Research. 2021b. V. 1752. № 147232.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147232>
105. *Shestopalova L.B., Petropavlovskaja E.A., Salikova D.A., Semenova V.V.* Temporal integration of sound motion: Motion-onset response and perception // Hearing Research. 2024. V. 441. № 108922.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2023.108922>
106. *Soto-Faraco S., Kingstone A., Spence C.* Multisensory contributions to the perception of motion // Neuropsychologia. 2003. V. 41. P. 1847–1862.
[https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(03\)00185-4](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(03)00185-4)
107. *Soto-Faraco S., Spence C., Kingstone A.* Crossmodal dynamic capture: congruency effects in the perception of motion across sensory modalities // J. Exp. Psychol. Hum. Perform. Percept. 2004. V. 30. № 2. P. 330–345.
<https://doi.org/10.1037/0096-1523.30.2.330>
108. *Soto-Faraco S., Väljamäe A.* Multisensory Interactions during Motion Perception // The Neural Bases of Multisensory processes / Eds. M.M. Murray, M.T. Wallace. Boca Raton, London, N.Y.: CRC press, 2012. P. 583–602.
109. *Spitzer M.W., Semple M.N.* Interaural phase coding in auditory midbrain: influence of dynamic stimulus features // Science. 1991. V. 254. № 5032. P. 721–724.
<https://doi.org/10.1126/science.1948053>
110. *Stekelenburg J.J. & Vroomen J.* Neural correlates of audiovisual motion capture // Experimental Brain Research. 2009. V. 198. P. 383–390.
111. *Teshiba T.M., Ling J., Ruhl D.A. et.al.* Evoked and intrinsic asymmetries during auditory attention: implications for the contralateral and neglect models of functioning // Cereb. Cortex. 2013. V. 23. № 3. P. 560–569.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhs039>
112. *Tiitinen H., Salminen N.H., Palomäki K. et.al.* Neuromagnetic recordings reveal the temporal dynamics of auditory spatial processing in the human cortex // Neurosci. Lett. 2006. V. 396. P. 17–22.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.11.018>
113. *Torotchuk J.M., Stumpf E., Cynader M.S.* Auditory cortex neurons sensitive to correlates of auditory motion: underlying mechanisms // Experimental Brain Research. 1992. V. 88. P. 169–180.
<https://doi.org/10.1007/BF02259138>
114. *Vroomen J., de Gelder B.* Visual motion influences the contingent auditory motion aftereffect // Psychol. Sci. 2003. V. 14. № 4. P. 357–361. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.24431>
115. *Warren J.D., Griffiths T.D.* Distinct mechanisms for processing spatial sequences and pitch sequences in the human auditory brain // J. Neuroscience. 2003. V. 23. № 13. P. 5799–5804.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-13-05799.2003>

116. Warren J.D., Zielinski B.A., Green G.G., Rauschecker J.P., Griffiths T.D. Perception of sound-source motion by the human brain // *Neuron*. 2002. V. 34. № 1. P. 139–148.
[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00637-2](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00637-2)
117. Weisz N., Obleser J. Synchronisation signatures in the listening brain: a perspective from non-invasive neuroelectrophysiology // *Hear. Res.* 2014. V. 307. P. 16–28.
<http://doi.org/10.1016/j.heares.2013.07.009>
118. Xiang J., Chuang S., Wilson D. et.al. Sound motion evoked magnetic fields // *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 2002. V. 113. P. 1–9.
[https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(01\)00709-x](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(01)00709-x)
119. Zatorre R.J., Mondor T.A., Evans A.C. Auditory attention to space and frequency activates similar cerebral systems // *NeuroImage*. 1999. V. 10. № 5. P. 544–554.
<https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0491>
120. Zatorre R.J., Bouffard M., Ahad P., Belin P. Where is ‘where’ in the human auditory cortex? // *Nat. Neurosci.* 2002. V. 5. № 9. P. 905–909.
<https://doi.org/10.1038/nn904>
121. Zoefel B., ten Oever S., Sack A.T. The Involvement of Endogenous Neural Oscillations in the Processing of Rhythmic Input: More Than a Regular Repetition of Evoked Neural Responses // *Front. Neurosci.* 2018. V. 12. № 95.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00095>

Brain Response to Sound Motion-Onset in Human

L. B. Shestopalova^{1,*}, V. V. Semenova¹, E. A. Petropavlovskaya¹

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

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

Abstract — This review comprehensively examines the features of the motion-specific brain response produced by human hearing system, the so-called motion-onset response (MOR). We discuss the interpretations of this component of auditory evoked potentials, its dependence on velocity and direction of sound motion and on various spatial characteristics of sound stimuli. We review the studies of event-related oscillations underlying the MOR which have shown that gradual sound motion causes the phase alignment of the delta-alpha range to the motion onset. We also consider the influence of audio-visual integration on motion processing. The MOR component as a correlate of the processes of spatial integration can provide new information about an early pre-conscious activation of brain structures that facilitates orientation and adaptation of a person to a changing acoustic environment.

Keywords: motion onset response (MOR), auditory motion, evoked related potentials (ERPs), sound localization

УДК 577.152.1

КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗА: СТРУКТУРА, РАСПРОСТРАНЕНИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

© 2024 г. С. А. Бедина^{а, б, *}, Е. Э. Мозговая^{а, **}, С. С. Спицина^{а, б, ***},
М. А. Мамус^{а, ****}, А. С. Трофименко^{а, *****}

^аФедеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского”, Волгоград, 400138 Россия

^бФедеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Волгоградский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, 400131 Россия

*e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

**e-mail: nauka@pebma.org

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

****e-mail: m.mamus@yandex.ru

*****e-mail: a.s.trofimenko@mail.ru

Поступила в редакцию 30.06.2023 г.

После доработки 29.04.2024 г.

Принята к публикации 21.05.2024 г.

В статье представлен обзор современной научной литературы о строении, распространении, биологической и физиологической роли ксантиноксидоредуктазы (КОР). Энзим обнаружен во всех живых организмах: от бактерий до человека. Однако только у млекопитающих он представлен в двух формах, другие виды содержат исключительно КДГ-форму. Фермент представляет собой гомодимер с независимым переносом электронов в каждом мономере. Установлено, что КОР катализирует окисление гипоксантина до ксантина и ксантина до мочевой кислоты на заключительном этапе пуринового метаболизма и является широко распространенным ферментом. В обзоре освещаются формы КОР и их роль в генерации активных форм кислорода (АФК), активных форм азота (АФА) и синтезе мочевой кислоты, которые участвуют во многих физиологических процессах. Показано, что мочевая кислота проявляет антиоксидантную активность, а АФК и АФА играют определенную роль во врожденном иммунитете, передаче сигналов, метаболизме ксенобиотиков, регуляции окислительно-восстановительного потенциала клеток, а также участвуют в маммогенезе и лактогенезе. Таким образом, в последние годы достигнут значительный прогресс в понимании биохимической и физиологической природы этой ферментной системы.

Ключевые слова: ксантиноксидаза, ксантиндегидрогеназа, ксантиноксидоредуктаза, структура, распространенность, физиологическая роль

DOI: 10.31857/S0301179824030037 **EDN:** BBKWVX

Сокращения: АФА – активные формы азота; АФК – активные формы кислорода; КДГ – ксантиндегидрогеназа; КО – ксантиноксидаза; КОР – ксантиноксидоредуктаза; МК – мочевая кислота; ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2; FAD-домен – флавинадениндинуклеотидный домен; HIF-1 – и фактор-1, индуцируемый гипоксией; IFN-α – интерферон-α; IFN-γ – интерферон-γ; IL-1 – интерлейкин-1, IL-6 – интерлейкин-6; MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы; Mo-Co-домен – молибдоптерин-связывающий домен; NADH – никотинамидадениндинуклеотид; NF-κB – ядерный фактор-κB; NETos – процесс программируемой клеточной гибели, сопровождающийся выбросом нейтрофилом внеклеточной нейтрофильной ловушки; NO – оксид азота; ONOO⁻ – пероксинитрит; TNF-α – фактор некроза опухоли-α.

ВВЕДЕНИЕ

Ферментный комплекс — ксантиноксидоредуктаза (КОР) — активно изучается с момента его открытия Schardinger (более 100 лет назад) в коровьем молоке [1]. КОР — репрезентативная форма двух ферментов: ксантиндегидрогеназы (КДГ; ЕС 1.17.1.4) и ксантиноксидазы (КО; ЕС 1.17.3.2), которые являются продуктом одного гена [1, 30].

Интерес к изучению фермента обусловлен его уникальным строением и участием во многих физиологических и патологических процессах, протекающих в организме. Большинство исследований посвящено изучению патологических последствий, возникающих в результате активации КОР [2, 9, 13, 25]. В последние годы обсуждается его роль в окислительном стрессе и образовании внеклеточных ловушек нейтрофилов в результате открытого сравнительно недавно особого процесса гибели клеток — NETоза [44]. Экстрацеллюлярные ловушки, согласно современным данным, принимают активное участие в патогенезе ряда аутоиммунных ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, выступая в качестве аутоантигенов и способствуя хронизации воспалительного процесса [60]. В то же время в литературе отсутствуют четкие представления о физиологическом значении фермента.

Целью нашего обзора является обобщение данных современных научных исследований в области строения, распространения, биологической и физиологической роли одного из ключевых ферментов пуринового метаболизма — ксантиноксидоредуктазы.

СТРОЕНИЕ КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗЫ

КОР — представитель семейства металлофлавопротеинов, является гомодимерным белком (молекулярная масса 290 (300) кДа), образованным двумя молекулами, каждая из которых имеет молекулярную массу 145 (150) кДа. Эти молекулы представляют собой каталитически независимые субъединицы фермента. В результате их взаимодействия энзим приобретает форму бабочки. Одна субъединица включает три домена: С-концевой молибдоптерин-связывающий (Мо-Со) домен, промежуточный флавинадениндинуклеотидный (FAD) домен и N-концевой домен, состоящий из двух неидентичных железо-серных ($\text{Fe}_2\text{—S}_2$) поддоменов (рис. 1). Мо-Со-домен имеет кофактор молибдоптерина, содержащий атом молибдена, а FAD-домен — кофактор флавинадениндинуклеотида. Таким образом, в каждой субъединице фермента находится 4 окислительно-восстановительных центра [7, 49]. Домены между собой соединяются неструктурированными “шарнирными” областями

— линкерными сегментами. Аминокислотная последовательность КОР млекопитающих идентична более чем на 80%. Более подробно с последовательностью аминокислот в составе молекулы КОР можно ознакомиться в работах E. Garattini [27].

ФОРМЫ КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗЫ

В физиологических условиях у млекопитающих энзим синтезируется и находится преимущественно в форме КДГ или NAD^+ -оксидоредуктазы, предпочитающей NAD^+ в качестве акцептора электронов. Однако эта форма КОР может обратимо или необратимо переходить в КО или O_2 -оксидоредуктазу, которая в качестве акцептора электронов использует кислород [30]. В первом случае электроны, образующиеся в результате окисления гипоксантина или ксантина, восстанавливают NAD^+ до NADH . Во втором случае электроны передаются непосредственно молекулярному кислороду с образованием супероксида и, во вторую очередь, пероксида водорода [27]. Схема реакции, катализируемой ферментом, представлена на рис. 2.

Обратимый переход КДГ в КО происходит путем окисления сульфгидрильных групп двух остатков цистеина, необратимый — в результате специфического протеолитического расщепления фрагмента, содержащего цистеиновые группы [27, 48].

Однако, не для всех эукариотических организмов характерно преобразование КДГ в КО. Например, КОР в куриной печени присутствует только в форме КДГ, устойчивой к конверсии [27].

Кроме хорошо изученных форм КОР (КДГ и КО) некоторые исследователи выделяют переходную или промежуточную форму фермента с дегидрогеназной и оксидазной активностью [9, 48].

Кроме того, описаны демолибдо- и / или десульфо-формы КОР, в которых Мо-Со-центр находится в не активном состоянии, в то время, как активность ФАД-центра сохраняется [12].



Рис. 1. Молекулярная структура мономера ксантиноксидоредуктазы (КОР). Мономер КОР включает N-концевой 2Fe/S-домен (молекулярная масса 20 кДа), промежуточный FAD-домен (молекулярная масса 40 кДа) и С-концевой Мо-Со-домен (молекулярная масса 85 кДа).

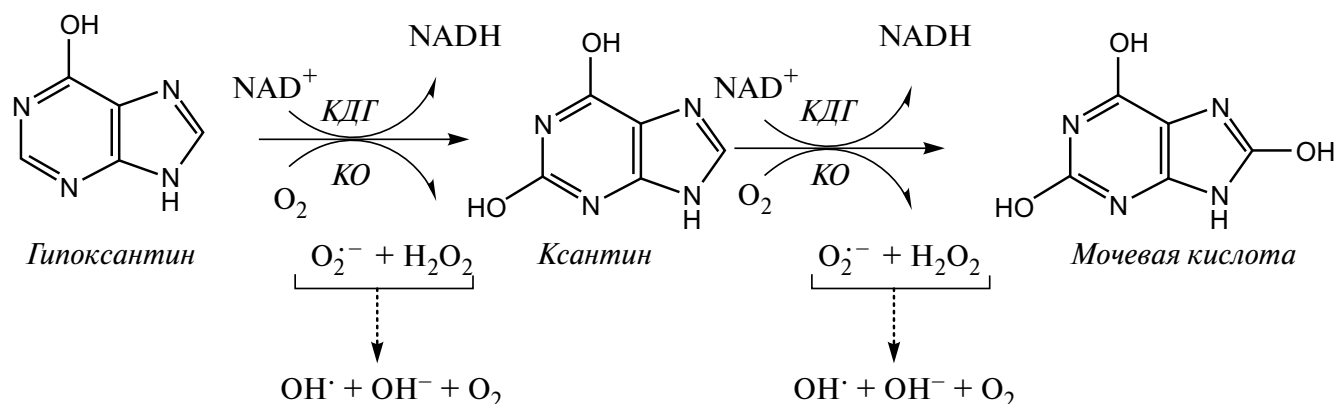


Рис. 2. Схема окислительного гидроксилирования гипоксантина и ксантина в мочевую кислоту с образованием активных форм кислорода.

Кроме дегидрогеназной и оксидазной активности, в определенных условиях (гипоксия, ацидоз) КОР может проявлять NADH-оксидазную и нитратредуктазную активность, что сопровождается образованием супероксид-аниона и NO соответственно [35].

РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗЫ

Регуляция активности КОР происходит как на транскрипционном, так и на посттрансляционном уровнях. Основные факторы, влияющие на активность КОР на разных уровнях, приведены в табл. 1.

Транскрипционный уровень регуляции активности ксантиноксидоредуктазы

Первым уровнем модуляции КОР является экспрессия генов. Ген, кодирующий КОР человека, клонирован и экспрессирован *in vitro*, занимает площадь не менее 60 кб., содержит 36 экзонов и 35 интронов, расположен на коротком плече хромосомы 2 [14].

Базальная экспрессия гена КОР человека находится на низком уровне и строго контролируется посредством множества факторов транскрипции. Низкий уровень экспрессии связан с репрессирующей регуляцией гена КОР на уровне транскрипции. При этом было показано, что у человека репрессированы как скорость транскрипции, так и активность основного промотора гена [12].

Большинство факторов транскрипции, включая провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкин-1, -6 (IL-1, IL-6), интерферон- α , - γ (IFN- α , IFN- γ); гормоны, такие как инсулин, дексаметазон, кортизол, пролактин; эпидермальные факторы роста и дифференцировки, липополисахариды, сложные эфиры форбола, усиливают транскрипцию [12, 14].

Некоторые исследования продемонстрировали аддитивный или синергический эффект цитокинов и глюкокортикоидов [14]. Кроме того, к параметрам, стимулирующим активность КОР, относятся: табачный дым, недостаток витамина Е, селена, фолиевой кислоты, а также диета, обогащенная липидами. В то же время такие факторы, как истощение запасов железа в организме, диета, бедная белками и молибденом и обогащенная вольфрамом, который является антагонистом молибдена, напротив, приводили к снижению экспрессии и активности КОР [12]. На экспрессию гена КОР, помимо рассмотренных регуляторных факторов, значительное влияние оказывает напряжение кислорода. Изучению роли последнего в регуляции экспрессии и активности КОР посвящено множество исследований, демонстрирующих активацию транскрипции в условиях гипоксии и ингибирование при гипероксии [7, 12, 14].

Посттрансляционный уровень регуляции активности ксантиноксидоредуктазы

Посттрансляционная регуляция активности КОР основана на контроле взаимопревращения активных (КО и КДГ формы) и неактивных форм (демолибдо- и/или десульфо-формы) энзима, а также включает влияние на обратимое и необратимое преобразование КО и КДГ форм, обладающих оксидазной и дегидрогеназной активностью соответственно [12].

Исследования КОР, выделенной из молока, показали, что у человека только 2% фермента присутствует в активной форме. Большая часть фермента находится в демолибдо- и/или десульфо-формах, что дает возможность рассматривать наличие последних как способ посттрансляционного контроля активности КОР [12].

Напряжение кислорода, которое влияет на активность КОР путем регулирования экспрессии

Таблица 1. Факторы, влияющие на активность КОР

Транскрипционный уровень		Посттрансляционный уровень	
Позитивные факторы	Негативные факторы	Позитивные факторы	Негативные факторы
Гипоксия	Гипероксия	Гипоксия	Гипероксия
TNF-α	Недостаток железа	TNF-α	Супероксид-анион
IL-1, IL-6	Недостаток белка и молибдена в пище,	IL-1	Перекись водорода
IFN-α, IFN-γ	Избыток вольфрама	IFN-γ	Гидроксильный радикал
Инсулин			Оксид азота
Глюкокортикоиды			Пероксинитрит
Пролактин			
Факторы роста и дифференцировки			
Липополисахариды			
Форболовые эфиры			
Недостаток витамина E, селена, фолиевой кислоты			

генов, также регулирует активность фермента на посттрансляционном уровне. Ряд исследований показал увеличение активности КОР вскоре после воздействия гипоксии и снижение активности фермента при гипероксии, прежде чем произошло изменение транскрипции КОР [12, 14]. Известно, что при гипоксии в клетках развиваются многочисленные метаболические изменения. Однако молекулярные механизмы, лежащие в основе активации фермента в условиях гипоксии полностью не расшифрованы. Некоторые исследования продемонстрировали активацию транскрипционных факторов, включая фактор-1 (HIF-1), ядерный фактор-κВ (NF-κB) и протеинкиназы, таких как митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), опосредованную гипоксией, что сопровождалось значительной активацией КОР [12].

Кроме этого, побочные продукты реакции, катализируемой КОР, включая супероксид анион, перекись водорода, пероксинитрит, гидроксильный радикал, оксид азота, являются негативными регуляторами, снижающими активность фермента. В то же время некоторые исследователи считают, что на активность КОР оксид азота не влияет, а инактивируется КОР в результате производства пероксинитрита. Следует отметить, что регуляция, опосредованная продуктами реакции, может играть роль в ингибировании КОР в условиях гипоксии [14].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ
КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗЫ

Фермент обнаружен во всех живых организмах: от бактерий до человека [12, 34, 41]. Однако только у млекопитающих он представлен в двух формах, другие виды содержат исключительно КДГ-форму [7, 12].

У млекопитающих КОР присутствует во многих органах, тканях и жидкостях. Высокие уровни обнаружены в печени, кишечнике, почках, лактирующей молочной железе, а также в эндотелиальных клетках сосудов и в биологических жидкостях, таких как кровь, желчь и молоко [6, 12]. У человека самая высокая удельная активность КОР обнаружена в печени и кишечнике; в других органах (почки, легкие, мозг, мышцы) выявлена более низкая активность фермента [13, 15, 51]. КОР обнаружена также в эндотелии сосудов человека, при этом фермент сконцентрирован на поверхности клеток, обращенной в просвет сосудов. Связывание с эндотелиальными клетками осуществляется, по-видимому, в результате взаимодействия с гликозиламиногликанами. В материнском молоке и крови активность фермента в физиологических условиях низкая и ниже в сравнении с активностью КОР в бычьем молоке и крови, но резко увеличивается при патологических состояниях [6]. Так, в сыворотке крови КОР появляется в основном в результате повреждения гепатоцитов при некоторых

заболеваниях печени (вирусный гепатит, токсическое поражение печени, трансплантация, гипоксия, ишемия/реперфузия) и высвобождения энзима из клеток печени в кровоток [7] или же вследствие повреждения кишечника [38, 50]. При этом в клетках и тканях фермент присутствует в основном в форме КДГ. В биологических жидкостях, таких как молоко и плазма, фермент преобладает в форме КО [7, 9].

В эксперименте на лабораторных животных (мыши и крысы) было показано, что самые высокие показатели энзимной активности определяются в верхней части кишечного тракта. И по мере продвижения от проксимального отдела тонкого кишечника к дистальному наблюдается снижение градиента экспрессии КОР. Аналогичное распределение КОР обнаружено и в тонком кишечнике человека и подтверждается данными, сообщающими о высокой активности фермента в эпителиальных и бокаловидных клетках проксимального отдела кишечника [27].

Что же касается субклеточной локализации энзима, то в основном КОР находится в цитоплазме клеток, где преобладает его дегидрогеназная форма. В то же время фермент обнаружен на внешней поверхности клеточных мембран и во внутриклеточных органеллах, таких как пероксисомы и митохондрии [4, 31].

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗЫ

Биологическая функция КОР хорошо известна и определяется реакцией, катализируемой ферментом: окисление гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту (МК) на заключительном этапе пуринового метаболизма [9]. Окисление происходит в Мо-Со-домене, в котором Mo^{6+} восстанавливается до Mo^{4+} , а затем поток электронов от него направляется через два окислительно-восстановительных железно-серных центра к FAD-домену, где акцептор электронов восстанавливается. Дальнейший путь электронов зависит от формы КДГ. КО катализирует перенос одновалентных и двухвалентных электронов на O_2 , что приводит к образованию активных форм кислорода (АФК): супероксид-иона ($\text{O}_2^{\cdot-}$) и перекиси водорода (H_2O_2) соответственно. Соотношение между этими двумя АФК определяет ряд факторов. Ацидоз, низкое напряжение кислорода и концентрация пуринов замедляют скорость потока электронов, таким образом благоприятствуя двухвалентному переносу, который генерирует H_2O_2 [17]. КДГ катализирует перенос электронов на NAD^+ . КДГ, действуя как NADH-оксидаза в условиях ацидоза и низкого парциального давления, также может продуцировать АФК в FAD-домене. Эта активность сохраняется, когда в молекуле энзима отсутствуют атомы

молибдена или серы в кофакторе молибдоптерина, а также при ингибировании КОР препаратами, блокирующими функции Мо-Со-домена [7]. Кроме того, КОР может действовать как нитратредуктаза в Мо-Со-домене, восстанавливая нитраты до нитритов, и как нитритредуктаза, восстанавливая нитриты до оксида азота (NO) [17, 42, 43, 58]. NO может в дальнейшем реагировать с $\text{O}_2^{\cdot-}$ с образованием пероксинитрита (ONOO^-). В присутствии переходных металлов $\text{O}_2^{\cdot-}$ и H_2O_2 образуют гидроксильный радикал ($\text{OH}^{\cdot}$), который вместе с ONOO^- способствует проявлению цитотоксической активности воспалительной реакции и развитию защитного механизма против бактерий при врожденном иммунитете [6].

Таким образом, продуктами деятельности КОР являются: МК и восстановленный никотинамидениндинуклеотид (NADH) в результате КДГ-активности; МК и АФК в результате КО-активности; активные формы азота (АФА) и NO в результате нитрат- и нитритредуктазной активности; и АФК в результате NADH-оксидазной активности энзима [8]. КО- и КДГ-активность, а также нитратредуктазную активность фермента обеспечивает Мо-Со-домен; NADH-оксидазную активность — FAD-домен. Действия КОР схематически представлены на рис. 3.

МК является конечным метаболитом как экзогенного пула пуринов, так и их эндогенного метаболизма у человека, тогда как у других млекопитающих МК распадается до мочевины и аммиака в присутствии уриказы. В процессе эволюции гоминидов (человека и человекообразных обезьян) ген уриказы, вероятно, претерпел функциональную мутацию и данный фермент утратил свою активность [21]. Экзогенный пул зависит от рациона питания, при этом значительный вклад в него вносят животные белки. Эндогенная продукция МК в основном происходит в печени, кишечнике и других тканях, таких как мышцы, почки и эндотелий сосудов [19].

Благодаря генерации побочных продуктов: АФК, АФА и NO фермент принимает участие во многих биохимических процессах. Через

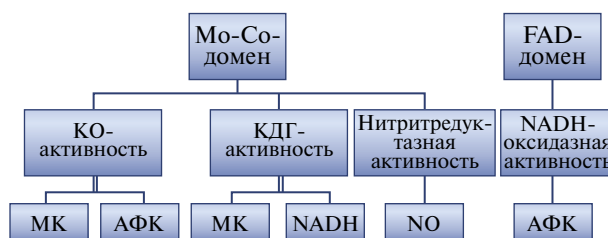


Рис. 3. Биологические функции КОР и продукты реакции, катализируемой ферментом.

посредство последних энзим осуществляет регуляцию ряда физиологических и патологических состояний. Несмотря на то, что механизмы этих реакций до конца не изучены, достоверно известно, что направление, по которому пойдет процесс, определяет уровень АФК и АФА. В данном обзоре более подробно остановимся на участии фермента в физиологических процессах, протекающих в организме.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОРГАННОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ФЕРМЕНТА

Преимущественная локализация фермента в печени, кишечнике, сосудах, лактирующей молочной железе и почках определяет ее функциональные возможности в этих органах (рис. 4). Однако это деление условное, т.к. организм представляет собой целостную биологическую систему, в которой функционирование всех органов взаимосвязано.

Печень. В печени функции КОР обусловлены в первую очередь ее низкой субстратной специфичностью и способностью, помимо пуринов, метаболизировать множество других эндогенных

и экзогенных субстратов, в том числе и лекарственные препараты. Во-вторых, МК, продуцируемая КОР, стимулирует глюконеогенез и накопление жира и таким образом влияет на метаболизм глюкозы и липидов в печени [40]. Третья функциональная роль КОР в печени тесно связана с ее функциями в кровеносном русле и обусловлена тем, что основным источником КОР сосудов является печень. При этом обнаружена сильная корреляция между активностью КОР и активностью таких печеночных ферментов, как аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ -глутамилтранспептидаза. Освобождение фермента из гепатоцитов сопровождается переходом дегидрогеназной формы в оксидазную [24, 47].

Кровеносные сосуды. Циркулирующая в сосудах КОР, обладая высоким сродством к гликозаминогликанам эндотелиальных клеток, связывается с последними и действует как системный модулятор окислительно-восстановительного баланса. КОР на поверхности эндотелиальных клеток генерирует АФК и АФА, тем самым способствует активации эндотелия в процессе воспаления и образованию экссудата. Кроме того, супероксидные радикалы индуцируют экспрессию молекул адгезии на внутренней поверхности микроциркуляторного русла,



Рис. 4. Функциональные возможности КОР в различных органах.

что сопровождается активацией, диапедезом и хемотаксисом лейкоцитов в очаг воспаления. В результате этого активированные фагоциты высвобождают цитокины, которые увеличивают экспрессию КОР и продукцию свободных радикалов. Активация эндотелия в процессе воспаления модулирует сосудистый тонус и, следовательно, способствует регуляции артериального давления [47].

Кишечник. В просвете кишечника КОР выполняет защитную функцию, которую обеспечивают АФК и АФА, защищающие организм от оппортунистических инфекций, сохраняя при этом комменсальный микробиом, формирующий иммунный гомеостаз.

Почки. Большинство пуринов катаболизируются в почках. Именно в почках КОР отвечает за физиологический уровень урикозурии, а следовательно, и за физиологический уровень урикемии. МК, в свою очередь, способствует поддержанию артериального давления за счет повышения экспрессии ЦОГ-2 и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Такие состояния, как гипо- и гиперурикемия, обусловлены поражением почек, сопровождающимся нарушением их функции, и ассоциируются с активностью КОР [45]. Кроме этого, АФК и АФА, генерируемые КОР, вероятно, способствуют поддержанию стерильности мочевыводящих путей.

Молочная железа. КОР необходима для нормального роста новорожденных [3]. Связано это с тем, что в период лактации энзим способствует образованию молочного жира шариков, секреция которых опосредована кластеризацией трансмембранного белка бутирофилина 1A1. КОР стимулирует секрецию апокринных липидов, индуцируя реорганизацию апикальной мембраны, и тем самым обеспечивает кластеризацию бутирофилина 1A1 и стыковку капель молочного жира с мембраной [46]. Вместе с тем лактопероксидаза молочной железы использует H_2O_2 и NO, генерируемые КОР, для образования гипотиоцианита и диоксида азота, которые подавляют рост условно-патогенных бактерий и предотвращают развитие мастита. В то же время бактерицидное действие молока не повреждает комменсальную флору полости рта, желудка и кишечника новорожденных и способствует регуляции кишечного микробиома новорожденных при грудном вскармливании.

Жировая ткань. Считается, что МК в основном вырабатывается в печени и выводится почками через мочевыводящие пути. В то же время ряд исследований, проведенных в последние годы, показал, что в жировой ткани КОР присутствует в большом количестве и имеет высокую активность. КОР адипоцитов также способна продуцировать МК. При этом уровень гиперурикемии тесно связан с накоплением висцерального жира

и не зависит от подкожного жира [57]. Кроме того, К.К. Cheung и соавторы сообщили, что КОР играет роль в дифференцировке адипоцитов [18]. Это дает основание предполагать участие КОР в липидном гомеостазе.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ КСАНТИНОКСИДОРЕДУКТАЗЫ

Физиологическая роль фермента заключается в участии в пуриновом катаболизме, врожденном иммунном ответе, сигнальной трансдукции и определяется его сродством к следующим субстратам: пурины, пиримидины, альдегиды, птеридины, аза-пурины, гетероциклические соединения, нитрит, кофеин и ретинол [6].

Несмотря на то, что КОР окисляет различные соединения, считается, что гипоксантин и ксантин являются физиологическими субстратами фермента и основная его функция заключается в катаболизме пуринов [6, 12].

Как было сказано выше, в физиологических условиях преобладает КДГ-форма фермента, которая катализирует окислительное гидроксирование гипоксантина в ксантин и окисление ксантина в МК. Длительное время считалось, что МК, являясь конечным продуктом катаболизма пуринов, не несет никакой полезной функции в организме, а при ее высокой концентрации кристаллизуется, образует ураты в почках, откладывается в различных тканях, а также сопровождается развитием подагрического артрита. Однако позже выяснили, что МК выполняет ряд физиологических функций в организме.

Во-первых, МК действует как мощный антиоксидант, защищая клетки от окислительного повреждения, вызванного АФК и АФА [6, 12]. Многие работы демонстрируют, что антиоксидантная активность МК играет важную роль в предотвращении рака, сердечно-сосудистых заболеваний [11] и других патологических состояний [33]. Ряд исследователей обнаружили корреляцию между уровнем урикемии и продолжительностью жизни [8] и предположили, что данный механизм, направленный на предотвращение окислительного стресса, связанного со старением, способствует увеличению продолжительности жизни людей, а отсутствие уриказы у высших приматов дает эволюционное преимущество урикотелических приматов по сравнению с уреотелическими млекопитающими [29]. На долю МК приходится около половины антиоксидантной способности плазмы человека, и их антиоксидантные свойства столь же сильны, как и у аскорбиновой кислоты [21]. Кроме того, катаболизм пуринов также был обнаружен в эпителиальных клетках и эндотелиальных клетках сосудов. МК, секретируемая на поверхности этих клеток, входит в состав биологических жидкостей

(слюна, секрет воздухопроводящих путей и др.) и действует в качестве системного антиоксиданта [6]. В слюне МК вносит значительный вклад в антиоксидантную активность, на долю которой приходится около 60% [16]. Уровень МК в слюне пациентов с заболеваниями полости рта является биомаркером антиоксидантной защиты от окислительного стресса, поэтому его мониторинг в слюне важен как для диагностических целей, так и для контроля проводимой терапии. Кроме того, некоторые исследователи сообщают о корреляции между уровнями МК в сыворотке крови и слюне [5, 32].

Во-вторых, МК, увеличивая экспрессию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и активируя ренин-ангиотензиновую систему, поддерживает артериальное давление, противодействуя вазодилатации, вызываемой NO, что способствует пролиферации гладкомышечных клеток в медиа [22, 47]. Однако, за счет усиления окислительного стресса и снижения биодоступности эндотелиального NO гиперурикемия вызывает эндотелиальную дисфункцию [36] и снижение кровотока в тканях-мишенях инсулина. В результате этого в скелетных мышцах снижается чувствительность к инсулину и возникают гиперинсулинемия и резистентность к инсулину [59]. В-третьих, МК способствует накоплению жира, а также стимулирует глюконеогенез, тем самым повышая и поддерживая в крови уровень глюкозы, необходимый для работы органов и тканей, прежде всего нервной системы, например, в условиях длительного голодания [9, 10]. В-четвертых, в результате повреждения ткани МК, локализованная внутри клеток, высвобождается, стимулирует макрофаги и индуцирует воспалительную реакцию, действуя как молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением [23]. Таким образом, МК, действуя как мощный антиоксидант во внеклеточной среде, обладает защитными свойствами. В то же время внутри клетки она проявляет прооксидантные свойства [55].

Способность КОР быстро переходить из дегидрогеназной формы в оксидазную и продуцировать АФК и АФА делает фермент идеальным компонентом быстрого иммунного ответа [6]. При этом в реализации врожденной иммунной защиты низкие уровни АФК и АФА выступают в качестве вторичных мессенджеров в передаче сигнала, в то время как высокие уровни АФК и АФА оказывают антимикробное действие, которое играет основную роль во врожденном клеточном иммунитете [26]. Убедительных доказательств участия АФК и АФА в клеточной передаче сигналов нет. Однако М. Rouquette с соавторами в своих исследованиях обнаружили КОР на внешней поверхности культивируемых человеческих эндотелиальных и эпителиальных клеток, противоположной поверхности прилегающих клеток, участвующих

в межклеточных взаимодействиях, что дает основание предположить участие фермента в межклеточной передаче сигнала [53]. Кроме того, хорошо известна роль АФК в передаче сигналов в физиологических условиях и при патологических состояниях. Вероятно, что и АФК, генерируемые КОР, также могут выполнять сигнальную функцию в клетке и обеспечивать физиологически значимую передачу сигналов, которые участвуют в регуляции метаболизма, воспалительных процессах, в модуляции клеточных функций, таких как пролиферация, дифференцировка, апоптоз, аутофагия, адгезия и миграция [54, 56].

Фермент проявляет как провоспалительную, так и противовоспалительную активность. О микробицидной способности АФК известно давно. Поэтому защитная роль фермента против микроорганизмов в органах и тканях не вызывает сомнений и подтверждается экспериментальными данными антимикробного механизма КО против *Salmonella typhimurium* [27] и тем фактом, что медиаторы инфекции и воспаления, такие как цитокины, интерфероны и другие провоспалительные агенты, стимулируют превращение КДГ в КО, что приводит к генерации АФК и воспалительной реакции инфильтрации нейтрофилов [12]. В то же время данные некоторых исследований свидетельствуют о том, что кислородные радикалы могут и сами выступать в качестве медиаторов воспаления, а введение ингибиторов КОР способствует защите организма от них [27]. Противомикробное действие КОР в результате генерации АФК и АФА выявлено в желудочно-кишечном тракте, желчном протоке, сосудистом эндотелии. КОР также играет важную антимикробную роль в желчи, образующейся в желчных протоках [6]. В экспериментах на мухах-дрозофилах показано, что с возрастом ухудшение врожденного иммунного ответа может быть по крайней мере частично связано с потерей активности КДГ в процессе старения [37]. А работа Н.У. Chung демонстрирует, что наблюдаемая с возрастом повышенная конверсия КДГ в КО может быть важным фактором, способствующим усилению почечного окислительного стресса во время старения [20]. КОР в форме КО (в результате протеолиза с участием плазменных протеаз) выполняет защитные функции не только на клеточном уровне. Благодаря циркуляции в кровеносном русле фермент обеспечивает системную защиту организма [6].

АФК и АФА проявляют цитотоксические свойства как в физиологических условиях, так и при патологических состояниях [7]. Было показано, что КОР в конъюгации с антителами обладает противоопухолевым эффектом благодаря своей способности продуцировать АФК, что, в свою очередь, снижает рост раковых тканей. Этот цитостатический эффект может быть использован для

разработки фармакологических препаратов с селективным действием против раковых клеток [2, 12].

Кроме того, NO и АФК, увеличивая проницаемость сосудистой стенки и модулируя артериальный тонус, регулируют функцию эндотелия и уровень артериального давления [12]. Несмотря на то, что основным ферментом, производящим оксид азота, является NO-синтаза, КОР способна, в отличие от последней, продуцировать NO в бескислородных условиях. Следовательно, КОР может способствовать вазодилатации, вызванной NO при ишемии, когда активность NO-синтазы низкая [28]. В то же время NO не только способствует вазодилатации, но и принимает участие в многочисленных физиологических функциях, включая агрегацию тромбоцитов и иммунный ответ [28, 39].

Не менее важными функциями КОР являются способность метаболизировать ксенобиотики, в том числе противовирусные и противоопухолевые агенты, до их активных метаболитов; регуляция окислительно-восстановительного потенциала клеток, а также лактация [6]. Высокое содержание фермента, обнаруженное в молочных железах беременных и кормящих животных, дало основание предположить участие КОР в маммогенезе и лактогенезе [27].

В дополнение к вышеперечисленным механизмам, АФК и NO, генерируемые КОР, отвечают за мобилизацию железа из ферритина в печени, абсорбцию железа в слизистой оболочке кишечника и индукцию пролиферации [6], а также способствуют адипогенезу и потемнению белой жировой ткани [10, 52], а активация КОР может модулировать уровень циркулирующих адипокинов [25, 26]. Было также постулировано, что образование свободных радикалов с помощью КОР и других метаболических путей влияло на развитие животных [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ксантиноксидоредуктаза представляет собой сложный ферментный комплекс, образованный двумя взаимопревращающимися формами: ксантиндегидрогеназой и ксантиноксидазой. Фермент имеет уникальное строение, широкое распространение среди живых организмов и является многофункциональным энзимом. КОР, являясь биологическим катализатором процессов катаболизма на заключительном этапе пуринового метаболизма, генерирует биологически активные метаболиты (МК, АФК, АФА, NO), участвующие во многих биологических (физиологических и патологических) процессах, протекающих в организме. Физиологическая роль КОР заключается в участии в таких процессах, как воспаление и старение, врожденный иммунный ответ, сигнальная

трансдукция, клеточная пролиферация, апоптоз, маммогенез и лактогенез, а также регуляция функции эндотелия и сосудистого тонуса, метаболизм железа, и обусловлена способностью фермента генерировать супероксидные радикалы (сильный окислитель) и МК (мощный антиоксидант). Данный феномен свидетельствует о том, что КОР является уникальным ферментом, обладающим про- и антиоксидантным потенциалом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бедина С.А., Мозговая Е.Э., Трофименко А.С. и др. Ксантиноксидоредуктаза // Актуальные проблемы современной ревматологии: сб. науч. работ. Волгоград, 2018. Выпуск XXXV / Под ред. И.А. Зборовской. М.: Планета, 2018. С. 62–68. <https://doi.org/10.18411/978-5-907109-24-7-2018-xxxv-62-68>
2. Agarwal A., Banerjee A., Banerjee U.C. Xanthine oxidoreductase: a journey from purine metabolism to cardiovascular excitation-contraction coupling // Crit Rev Biotechnol. 2011. V. 31. №. 3. P. 264–280. <https://doi.org/10.3109/07388551.2010.527823>
3. Al-Shehri S.S., Duley J.A., Bansal N. Xanthine oxidase-lactoperoxidase system and innate immunity: biochemical actions and physiological roles // Redox Biol. 2020. V. 34. № 101524. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101524>
4. Angermüller S., Bruder G., Völkl A. et. al. Localization of xanthine oxidase in crystalline cores of peroxisomes. A cytochemical and biochemical study // Eur. J. Cell Biol. 1987. V. 45. P. 137–144
5. Bakhtiari S., Toosi P., Samadi S., Bakhshi M. Assessment of Uric Acid Level in the Saliva of Patients with Oral Lichen Planus // Med. Princ. Pract. 2017. V. 26. P. 57–60. <https://doi.org/10.1159/000452133>
6. Batchu U., Mandava K. Biochemical role of xanthine oxidoreductase and its natural inhibitors: an overview // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2016. V. 8. № 10. P. 57–65. <https://doi.org/10.22159/ijpps.v8i10.13927>
7. Battelli M.G., Bolognesi A., Polito L. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: new emerging roles for a multi-tasking enzyme // Biochim. Biophys. Acta. 2014. V. 1842. № 9. P. 1502–1517. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.05.022>
8. Battelli M.G., Bortolotti M., Bolognesi A., Polito L. Pro-aging effects of xanthine oxidoreductase products // Antioxidants. 2020. V. 9. № 839. <https://doi.org/10.3390/antiox9090839>
9. Battelli M.G., Bortolotti M., Polito L., Bolognesi A. Metabolic syndrome and cancer risk: The role of xanthine oxidoreductase //

- Redox Biol. 2019. V. 21. № 101070.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.101070>
10. Battelli M.G., Bortolotti M., Polito L., Bolognesi A. The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome // Biochim. Biophys. Acta (BBA) – Mol. Basis Dis. 2018. V. 1864. № 8. P. 2557–2565.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.05.003>
 11. Battelli M.G., Polito L., Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: not only oxidative stress // Atherosclerosis. 2014. V. 237. P. 562–567.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.006>
 12. Battelli M.G., Polito L., Bortolotti M., Bolognesi A. Xanthine Oxidoreductase-Derived Reactive Species: Physiological and Pathological Effects // Oxid. Med. Cell. Longev. 2016. № 3527579.
<https://doi.org/10.1155/2016/3527579>
 13. Battelli M.G., Polito L., Bortolotti M., Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase in cancer: more than a differentiation marker // Cancer. Med. 2016. V. 5. № 3. P. 546–557.
<https://doi.org/10.1002/cam4.601>
 14. Berry C.E., Hare J. M. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications // J. Physiol. 2004. V. 555. Pt. 3. P. 589–606.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.055913>
 15. Bortolotti M., Polito L., Battelli M.G., Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase: One enzyme for multiple physiological tasks // Redox Biology. 2021. V. 41. № 101882.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101882>
 16. Bukharinova M.A., Stozhko N.Y., Novakovskaya E. et al. Developing Activated Carbon Veil Electrode for Sensing Salivary Uric Acid // Biosensors. 2021. V. 11. № 287.
<https://doi.org/10.3390/bios11080287>
 17. Cantu-Medellin N., Kelley E.E. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reduction of nitrite to nitric oxide: insights regarding where, when and how // Nitric Oxide. 2013. V. 34. P. 19–26.
<https://doi.org/10.1016/j.niox.2013.02.081>
 18. Cheung K.J., Tzamelis I., Pissios P. et al. Xanthine oxidoreductase is a regulator of adipogenesis and PPAR γ activity // Cell Metab. 2007. V. 5. № 2. P. 115–28.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.01.005>
 19. Chaudhary K., Malhotra K., Sowers J., Aroor A. Uric Acid-key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome // Cardiorenal. Med. 2013. V. 3. P. 208–220.
<https://doi.org/10.1159/000355405>
 20. Chung H.Y., Song S.H., Kim H.J. et al. Modulation of renal xanthine oxidoreductase in aging: gene expression and reactive oxygen species generation // J. Nutr. Health Aging. 1999. V. 3. № 1. P. 19–23.
 21. Cicero AFG, Fogacci F, Di Micoli V. et al. Purine metabolism dysfunctions: experimental methods of detection and diagnostic potential. // Int. J. Mol. Sci. 2023. V. 24. № 8. 7027.
<https://doi.org/10.3390/ijms24087027>
 22. Corry D.B., Eslami P., Yamamoto K. et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system // J. Hypertens. 2008. V. 26. P. 269–275.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f240bf>
 23. Eisenbacher J.L., Schrezenmeier H., Jahrsdörfer B. et al. S100A4 and uric acid promote mesenchymal stromal cell induction of IL-10⁺/Ido⁺ lymphocytes // J. Immunol. 2014. V. 192. P. 6102–6110.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1303144>
 24. Furuhashi M., Matsumoto M., Tanaka M. et al. Plasma Xanthine Oxidoreductase Activity as a Novel Biomarker of Metabolic Disorders in a General Population // Circ. J. 2018. V. 82. P. 1892–1899.
<https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0082>
 25. Furuhashi M. Fatty Acid-Binding Protein 4 in Cardiovascular and Metabolic Diseases // J. Atheroscler. Thromb. 2019. V. 26. P. 216–232.
<https://doi.org/10.5551/jat.48710>
 26. Furuhashi M., Matsumoto M., Murase T. et al. Independent links between plasma xanthine oxidoreductase activity and levels of adipokines // J. Diabetes Investig. 2019. V. 10. P. 1059–1067.
<https://doi.org/10.1111/jdi.12982>
 27. Garattini E., Mendel R., Romão M.J. et al. Mammalian molybdo-flavoenzymes, an expanding family of proteins: structure, genetics, regulation, function and pathophysiology // Biochem. J. 2003. V. 372. Pt 1. P. 15–32.
<https://doi.org/10.1042/BJ20030121>
 28. Godber B.L., Doel J.J., Sapkota G.P. et al. Reduction of nitrite to nitric oxide catalyzed by xanthine oxidoreductase // J. Biol. Chem. 2000. V. 275. № 11. P. 7757–7763.
<https://doi.org/10.1074/jbc.275.11.7757>
 29. Hershfield M.S., Roberts L.J., Ganson N.J. Treating gout with pegloticase, a PEGylated urate oxidase, provides insight into the importance of uric acid as an antioxidant in vivo // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. V. 107. № 32. P. 14351–14356.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1001072107>
 30. Ichida K., Amaya Y., Okamoto K., Nishino T. Mutations associated with functional disorder of xanthine oxidoreductase and hereditary xanthinuria in humans // Int. J. Mol. Sci. 2012. V. 13. № 11. P. 15475–15495.
<https://doi.org/10.3390/ijms131115475>
 31. Ives A., Nomura J., Martinon F. et al. Xanthine oxidoreductase regulates macrophage IL1 β secretion upon NLRP3 inflammasome activation // Nat. Commun. 2015. V. 6. P. 6555.
<https://doi.org/10.1038/ncomms7555>
 32. Jaiswal A., Madaan S., Acharya N. et al. Salivary Uric Acid: A Noninvasive Wonder for Clinicians? // Cureus. 2021. V. 13. № e19649.
<https://doi.org/10.7759/cureus.19649>

33. Joosten L.A.B., Crişan T.O., Bjornstad P., Johnson R.J. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020. V. 16. P. 75–86.
<https://doi.org/10.1038/s41584-019-0334-3>
34. Kalimuthu P., Petitgenet M., Niks D. et al. The oxidation-reduction and electrocatalytic properties of CO dehydrogenase from *Oligotropha carboxidovorans* // *Biochim. Biophys. Acta. Bioenerg.* 2020. V. 1861. № 148118.
<https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2019.148118>
35. Kelley E.E. A new paradigm for XOR-catalyzed reactive species generation in the endothelium // *Pharmacol. Rep.* 2015. V. 67. P. 669–674.
<https://doi.org/10.1016/j.pharep.2015.05.004>
36. Khosla U.M., Zharikov S., Finch J.L. et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction // *Kidney Int.* V. 67. P. 1739–1742.
<https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x>
37. Kim Y.S., Nam H.J., Chung H.Y. et al. Role of xanthine dehydrogenase and aging on the innate immune response of *Drosophila* // *J. Am. Aging Assoc.* 2001. V. 24. № 4. P. 187–93.
<https://doi.org/10.1007/s11357-001-0020-6>
38. Kumar R., Joshi G., Kler H. et al. Toward an understanding of structural insights of xanthine and aldehyde oxidases: an overview of their inhibitors and role in various diseases // *Med. Res. Rev.* 2018. V. 38. № 4. P. 1073–1125.
<https://doi.org/10.1002/med.21457>
39. Li H., Kundu T.K., Zweier J.L. Characterization of the magnitude and mechanism of aldehyde oxidase-mediated nitric oxide production from nitrite // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. № 49. P. 33850–33858.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M109.019125>
40. Lima W.G., Martins-Santos M.E., Chaves V.E. Uric acid as a modulator of glucose and lipid metabolism // *Biochimie.* 2015. V. 116. P. 17–23.
<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.06.025>
41. Liu L., Wang B., Liu D. et al. Transcriptomic and metabolomic analyses reveal mechanisms of adaptation to salinity in which carbon and nitrogen metabolism is altered in sugar beet roots // *BMC Plant. Biol.* 2020. V. 20. № 138.
<https://doi.org/10.1186/s12870-020-02349-9>
42. Maia L.B., Moura J.J.G. Putting xanthine oxidoreductase and aldehyde oxidase on the NO metabolism map: nitrite reduction by molybdoenzymes // *Redox Biol.* 2018. V. 19. P. 274–289.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.08.020>
43. Maia L.B., Pereira V., Mira L., Moura J.J. Nitrite reductase activity of rat and human xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase, and aldehyde oxidase: evaluation of their contribution to NO formation in vivo // *Biochemistry.* 2015. V. 54. № 3. P. 685–710.
<https://doi.org/10.1021/bi500987w>
44. McNally J.S., Davis M.E., Giddens D.P. et al. Role of xanthine oxidoreductase and NAD(P)H oxidase in endothelial superoxide production in response to oscillatory shear stress // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. V. 285. № 6. PH2290–H2297.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00515.2003>
45. Miake J., Hisatome I., Tomita K. Impact of Hyper- and Hypo-Uricemia on Kidney Function // *Biomedicine.* 2023. V. 11. № 5. 1258.
<https://doi.org/10.3390/biomedicine11051258>
46. Monks J., Dzieciatkowska M., Bales E.S. et al. Xanthine oxidoreductase mediates membrane docking of milk-fat droplets but is not essential for apocrine lipid secretion // *J. Physiol.* 2016. V. 594. P. 5899–5921.
<https://doi.org/10.1113/JP272390>
47. Neogi T., George J., Rekhraj S. et al. Are either or both hyperuricemia and xanthine oxidase directly toxic to the vasculature? A critical appraisal // *Arthritis Rheum.* 2012. V. 64. P. 327–338.
<https://doi.org/10.1002/art.33369>
48. Nishino T., Okamoto K., Kawaguchi Y. et al. The C-terminal peptide plays a role in the formation of an intermediate form during the transition between xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase // *FEBS J.* 2015. V. 282. P. 3075–3090.
<https://doi.org/10.1111/febs.13277>
49. Ortiz de Zavallos J., Woessner M.N., Kelley E.E. Skeletal muscle as a reservoir for nitrate and nitrite: The role of xanthine oxidase reductase (XOR) // *Nitric Oxide.* 2022. V. 129. P. 102–109.
<https://doi.org/10.1016/j.niox.2022.10.004>
50. Pritsos C.A. Cellular distribution, metabolism and regulation of the xanthine oxidoreductase enzyme system. // *Chem-Biol. Interact.* 2000. V. 129. № 1–2. P. 195–208.
[https://doi.org/10.1016/S0009-2797\(00\)00203-9](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(00)00203-9)
51. Rendić S.P., Crouch R.D., Guengerich F.P. Roles of selected non-P450 human oxidoreductase enzymes in protective and toxic effects of chemicals: review and compilation of reactions // *Arch. Toxicol.* 2022. V. 96. P. 2145–2246.
<https://doi.org/10.1007/s00204-022-03304-3>
52. Roberts L.D. Does inorganic nitrate say NO to obesity by browning white adipose tissue? // *Adipocyte.* 2015. V. 4. P. 311–314.
<https://doi.org/10.1080/21623945.2015.1005525>
53. Rouquette M., Page S., Bryant R. et al. Xanthine oxidoreductase is asymmetrically localized on the outer surface of human endothelial and epithelial cells in culture // *FEBS Lett.* 1998. V. 426. P. 397–401.
[https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(98\)00385-8](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(98)00385-8)
54. Roy J., Galano J.M., Durand T. et al. Physiological role of reactive oxygen species as promoters of natural defenses // *Faseb. J.* 2017. V. 31. P. 3729–3745.
<https://doi.org/10.1096/fj.201700170R>
55. Sánchez-Lozada L.G., Lanaspa M.A., Cristóbal-García M. et al. Uric acid-induced endothelial

- dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentrations // *Nephron Experimental Nephrology*. 2013. V. 121. № 3–4. P. e71–e78. <https://doi.org/10.1159/000345509>
56. *Steven J., Forrester D.S., Kikuchi M.S. et al.* Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling // *Circulation Research*. 2018. V. 122. № 6. P. 877–902. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311401>
57. *Tsushima Y., Nishizawa H., Tochino Y. et al.* Uric acid secretion from adipose tissue and its increase in obesity // *J. Biol. Chem*. 2013. V. 288. P. 27138–27149. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.485094>
58. *Williams X.M., Bossert A.T., Devalance E. et al.* Indirect Antioxidant Effects of the Nitrite Anion: Focus on Xanthine Oxidase // *Adv. Redox Res*. 2023. V. 7. № 100058. <https://doi.org/10.1016/j.arres.2022.100058>
59. *Wong C.K., Chen Y., Ho L.M. et. al.* The effects of hyperuricaemia on flow-mediated and nitroglycerin-mediated dilatation in high-risk patients // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2014. V. 24. P. 1012–1019. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2014.02.006>
60. *Wright H.L., Moots R.J., Edwards S.W.* The multifactorial role of neu-trophils in rheumatoid arthritis // *Nature Reviews Rheumatology*. 2014. V. 10. № 10. P. 593–601. <https://doi.org/10.1038/nrreum.2014.80>

Xanthine Oxidoreductase: Structure, Distribution and Physiological Role

S. A. Bedina^{1,2,*}, E. E. Mozgovaya^{1,**}, S. S. Spitsina^{1,2,***},
M. A. Mamus^{1,****}, A. S. Trofimenko^{1,*****}

¹Federal State Budgetary Institution "Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology
named after A.B. Zborovsky", Volgograd, 400138 Russia

²Volgograd State Medical University, Volgograd, 400131 Russia

*e-mail: clinicalbiochemistry@yandex.ru

**e-mail: nauka@pebma.org

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

****e-mail: m.mamus@yandex.ru

*****e-mail: a.s.trofimenko@mail.ru *

Abstract — The article presents an overview of the modern literature on the structure, distribution, biological and physiological role of xanthine oxidoreductase (XOR). XOR has been identified in all living organisms, from bacteria to humans. However, only in mammals it is presented in two forms, other species contain exclusively the XDH form. The enzyme is a homodimer with independent electron transfer in each monomer. XOR catalyzes the oxidation of hypoxanthine to xanthine and xanthine to uric acid in the final stage of purine metabolism and is widely distributed enzyme. The review highlights the forms of XOR and their role in the generation of reactive oxygen species (ROS), reactive nitrogen species (RNS) and synthesis of uric acid which are involved in many physiological processes. Uric acid shows antioxidant activity, and ROS and RNS play a role in innate immunity, in signaling, metabolism of xenobiotics, regulation of cellular redox potential and are also involved in mammogenesis and lactogenesis. Thus, in recent years significant progress has been made in understanding the biochemical and physiological nature of this enzyme system.

Keywords: xanthine dehydrogenase; xanthine oxidase; xanthine oxidoreductase; structure; distribution; physiological role

УДК: 616-06, 616.24-002.5, 616.24-006

РАК И ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ: ОБЗОР КЛЮЧЕВЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ

© 2024 г. Г. М. Агафонов^{a, b, *}, Г. Г. Кудряшов^a, Ю. С. Крылова^a,
Т. С. Зубарева^a, И. М. Кветной^{a, b}, П. К. Яблонский^{a, b}

^aФГБУ “Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии” Минздрава России, г. Санкт-Петербург, 191036 Россия

^bФГБОУ ВО “Санкт-Петербургский государственный университет”

Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: g.agafonov.98@gmail.com

Поступила в редакцию 17.01.2024 г.

После доработки 19.02.2024 г.

Принята к публикации 25.03.2024 г.

Рак легкого и туберкулез органов дыхания являются значимыми проблемами для мирового здравоохранения, занимая лидирующие позиции по заболеваемости и смертности как в развитых, так и в развивающихся странах. Клинико-экспериментальные исследования позволили подробно изучить механизмы развития патологических процессов, лежащих в основе обоих заболеваний, влияние болезней на макроорганизм, различные варианты лекарственной терапии. По данным популяционных исследований, взаимовлияние двух процессов не вызывает никаких сомнений — в равной степени как активный туберкулез и посттуберкулезные изменения являлись факторами риска возникновения неопластического процесса, так и злокачественная опухоль создавала благоприятные условия и предпосылки к развитию микобактериальной инфекции. Однако вопросы механизмов взаимодействия этих двух заболеваний при их сочетании остаются открытыми и недостаточно изученными. В представленном обзоре литературы подробно описаны варианты сочетания рака легкого и туберкулеза легких, патофизиологические основы взаимовлияния инфекционного и неопластического процессов: модуляция иммунного ответа *Mycobacterium tuberculosis* и опухоли легкого; сигнальные пути онкогенеза, активируемые туберкулезной инфекцией; механизмы эпителиально-мезенхимального перехода в посттуберкулезных рубцовых изменениях и его роль в формировании так называемой “скарциномы”; взаимосвязь опухоль-опосредованной и туберкулез-ассоциированной иммуносупрессии; роль сигнального пути PD-1:PD-L и влияние современных видов противоопухолевой иммунотерапии на течение данных патологических процессов. В заключительной части обзора представлены собственные данные экспериментальных исследований сочетания рака и туберкулеза на лабораторной модели, обозначены перспективные направления изучения данного вопроса.

Ключевые слова: сочетание рака и туберкулеза, рак легкого, туберкулез легких

DOI: 10.31857/S0301179824030045 **EDN:** BVJJKM

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого и туберкулез органов дыхания являются одними из основных проблем мирового здравоохранения, сопровождаясь высокими показателями заболеваемости и смертности. По данным GLOBOCAN, в 2020 г. в мире зарегистрировано 2 206 771 новых случаев рака легкого (11.4% среди всех онкологических нозологий — 2-е место) и 1 796 144 смертей от рака легкого (18% — 1-е место). В России за тот же год зарегистрировано 63 883 новых случаев (10.8%, 3-е место, преимущественно мужчины — 49.1 на

100 тысяч населения) и 54 368 смертей (17.8%, 2-е место) [84].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), пик выявления новых случаев заболевания туберкулезом наблюдался в 2019 г. — 7.1 млн человек, с последующим снижением этого количества до 5.8 млн в 2020 г. (уровень 2012 г.) и ростом до 6.4 млн в 2021 (уровень 2016–2017 г). Таким образом, по состоянию на 2021 г. в мире проживает 10.6 млн человек с туберкулезом [103].

В 2021 г. было зарегистрировано около 1.4 млн смертей у ВИЧ-негативных и 187 тыс. среди

ВИЧ-позитивных пациентов с туберкулезом (снижение на 5.9% за период с 2015 по 2021 гг.). По данным ВОЗ, в 2019 г. туберкулез был на 13 месте среди всех причин смерти населения от заболеваний [103].

Впервые сосуществование легочного туберкулеза и карциномы легкого было описано G. Bayle в 1810 г. [13]. В ряде систематических обзоров и мета-анализов авторы обращали внимание на наличие взаимосвязи между раком легкого и туберкулезом. За период с 1966 по 2009 г. было выявлено, что у некурящих пациентов с туберкулезом риск развития рака легкого выше в 1.78 раз, чем у пациентов без туберкулеза [55]. Распространенность злокачественных новообразований среди пациентов с туберкулезом была в 1.6 раз выше (любая локализация) и в 3.2 раза выше для рака легкого, чем у пациентов без туберкулеза, по данным исследований за период с 1980 по 2021 г. [60].

Abdehad с соавторами опубликовали в 2022 г. крупный мета-анализ (50 290 пациентов в исследуемой группе и 846 666 пациентов в группе контроля), в котором выявили корреляцию между наличием туберкулеза и частотой различных типов опухолей легкого. Авторы показали, что туберкулез легких повышает риск развития рака легкого в 2.7 раза, в том числе аденокарциномы — в 2.6 раза, мелкоклеточного рака — в 2.1 раза, плоскоклеточного рака в 3.6 раза [6].

По данным Hwang и соавторов, наличие туберкулеза в анамнезе повышало в 2.06 раза риск заболеваемости раком легкого (на основании данных анализа 982 797 пациентов). В странах с высоким бременем туберкулеза риск развития злокачественных новообразований легких у пациентов, инфицированных микобактерией туберкулеза (МБТ), повышался в 2.57 раза [42]. Результаты некоторых исследований показали, что диагностированный в раннем возрасте туберкулез и женский пол являлись независимыми факторами риска развития рака легкого [74].

Туберкулез легких также является фактором риска вторичного опухолевого поражения легких. Метастазы в легочную паренхиму обнаруживались в 1.67 раза чаще у пациентов с сочетанием онкологического заболевания и туберкулеза по сравнению с группой неинфицированных туберкулезом пациентов. Следует отметить, наличие туберкулеза легких по-разному влияет на метастатическую активность опухолей различных локализаций. Так, при меланоме метастазы в легких выявлялись в 1.08 раза чаще у больных с туберкулезом, при колоректальном раке — в 1.5 раза чаще, при раке молочной железы — в 2.05 раза, при саркоме мягких тканей — в 2.1 раза [38].

Таким образом, результаты популяционных исследований указывают на неоспоримую связь между двумя патологическими процессами — туберкулезом и раком легкого. Множество эпидемиологических исследований демонстрируют кратный рост частоты туберкулезного поражения у пациентов с злокачественным процессом в легком и *vice versa*. Однако механизмы взаимного влияния заболеваний и патофизиологические основы развития одного заболевания на фоне другого остаются до конца не изученными.

ОСНОВНЫЕ ВАРИАНТЫ СОЧЕТАНИЯ РАКА ЛЕГКОГО И ТУБЕРКУЛЕЗА

В научных публикациях описаны три возможных варианта сочетания рака легкого и туберкулеза легкого:

- две патологии, протекающие независимо друг от друга;

- возникновение рака легкого на фоне туберкулезного процесса и/или в зоне посттуберкулезных изменений;

- возникновение туберкулеза на фоне онкологического заболевания, в том числе и на фоне противоопухолевой терапии.

РАК ЛЕГКОГО НА ФОНЕ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПРОЦЕССА

Хроническое воспаление является известным триггером возникновения альтераций в клеточном геноме и последующих этапов канцерогенеза. Одним из возможных механизмов возникновения рака легкого при туберкулезе является локальная иммуносупрессия на фоне длительно существующей инфекции. Высокая частота рака легкого, диссеминированной саркомы Капоши, неходжкинской лимфомы у пациентов с ВИЧ-инфекцией или инфекцией, вызванной *Mycobacterium avium*-комплексом, дает возможность предположить, что эти состояния связаны с переходом от воспалительной дисплазии к злокачественной неоплазии [62]. Кроме того, одним из модуляторов воспалительного ответа на микобактериальную инфекцию является поверхностный шапероно-подобный полипептидный белковый комплекс GroEL2 (основной стимулятор иммунного ответа на введение туберкулина). При разрушении полипептидных связей под действием сериновой протеазы Hsp1 “мономер” GroEL2 оказывает угнетающее воздействие на врожденный иммунный ответ [34].

Попадая в дыхательные пути, Микобактерия туберкулеза (МБТ), прежде всего, фагоцитируется макрофагами и дендритными клетками — первой

линией защиты. Альвеолярные макрофаги, захватившие клетки микобактерий, начинают продуцировать ИЛ-1, который повышает проницаемость альвеолярной базальной мембраны, что, с одной стороны, способствует выходу клеток к месту инфекции, а с другой — проникновению микобактерий в легочный интерстиций [24]. После распознавания МБТ макрофаги секретируют цитокины ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-18, чтобы запустить каскад реакций для синтеза интерферона-гамма (ИФН γ) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Помимо этого, в макрофагах запускается процесс поляризации (дифференцировка с обретением определенных свойств) [64]. Макрофаги в процессе поляризации делятся на 2 типа: М1-тип (провоспалительный) и М2-тип (противовоспалительный и способствующий регенерации тканей) [32]. Провоспалительные М1-макрофаги способны выступать как эффекторы противоопухолевой защиты (их высокая концентрация ассоциирована с более благоприятным течением онкологического заболевания), в то время как М2-популяция содействует стимуляции ангиогенеза, рекрутированию лейкоцитов и общей иммуносупрессии, развитию опухоли как в первичных, так и в метастатических очагах через деструкцию базальной мембраны [96].

Процесс поляризации обратимый — другие клетки или патогены через сигнальные молекулы могут влиять на процесс обратной дифференцировки макрофагов [14]. Переходу на М2-ответ способствует белок ESAT-6, который в начале болезни играет роль провоспалительного агента, стимулируя выработку ИЛ-6, а позже, наоборот, повышает выработку иммуносуппрессанта ИЛ-10 и снижает синтез ИЛ-6, способствует формированию пенистых макрофагов в гранулеме. МБТ также обладает механизмом, способным блокировать поляризацию по М1-пути — под воздействием ИЛ-6 ингибировать транскрипцию ИФН γ , приводя к переходу на М2-путь дифференцировки [89]. На ранней стадии туберкулезного процесса преобладают М1-макрофаги, со временем баланс смещается в пользу М2-фенотипа, что коррелирует с фактом развития рака легкого у пациентов с длительно-текущим или ранее перенесенным туберкулезом [76].

Восприимчивость организма к туберкулезу и его прогрессирование ассоциированы с повышенным уровнем цитокинов воспалительного ответа М2-типа (ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-10). В то время как успешное лечение способствует переходу от М2-макрофагального ответа к М1, который является губительным как для МБТ, так и для клеток опухоли. М1-ответ связан с повышением концентрации монооксида азота, который в эксперименте [78] ингибировал рост эпидермоидной карциномы

человека А431. Активный М2 ответ приводит к противовоспалительной активности в микроокружении опухоли, способствует большей экспрессии PD-1 и CTLA-4, которые, являясь контрольными точками иммунитета (системы ингибиторных механизмов регуляции иммунного ответа), ослабляют способность цитотоксических Т-лимфоцитов бороться с опухолевыми клетками. М2 опухоль-ассоциированные макрофаги ингибируют апоптоз и способствуют пролиферации клеток благодаря экспрессии ростовых факторов TGF β и EGF [14].

Mycobacterium tuberculosis способна напрямую влиять на процессы клеточного деления. Так, фермент микобактерий протеин-тирозин фосфатаза А (ПТФ А) ингибирует транскрипцию гена GADD45A, ответственного за синтез одного из белков контрольной точки клеточного цикла, за клеточный рост, старение и смерть [93]. ПТФ А также усиливает экспрессию гена MKI67 (ответственного за синтез белка Ki-67), что способствует усилению клеточной пролиферации, миграции и инвазивности пораженных клеток [18].

МБТ также индуцирует выработку ФНО- α , ИФН γ и различных интерлейкинов. ФНО- α и ИЛ-6 усиливают экспрессию генов, кодирующих антиапоптотические белки через NF- κ B — сигнальный путь в эпителиальных клетках легкого, приводя к развитию рака легкого [45, 96]. Инъекция БЦЖ в эксперименте активирует сигнальный путь SHH (Sonic Hedgehog), в результате чего происходит ингибирование экспрессии белка p53 и подавление ФНО- α -зависимого процесса апоптоза [40].

Активные формы кислорода (АФК), которые являются одним из основных механизмов борьбы макроорганизма с МБТ, активируют сигнальные пути jun/fos и NF- κ B, повышающие пролиферативную активность клеток за счет ингибирования экспрессии p21 и блокады контрольной точки клеточного цикла G2/M, что приводит к неконтролируемому митозу окружающих клеток [45, 74]. Кроме того, АФК стимулируют синтез фосфолипазы A2, тем самым запуская синтез эйкозаноидов из арахидоновой кислоты. В ходе воспаления различные клетки лейкоцитарного ряда активируют синтез циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2), способствуя выработке простагландинов (ПГ). Хроническое воспаление поддерживает высокую концентрацию ЦОГ2-опосредованных ПГ (особенно ПГЕ2), которые ингибируют апоптоз, стимулируют ангиогенез, тем самым участвуя в выживании мутантных клонов клеток и повышении их инвазивной способности [10]. Снижение концентрации ЦОГ-2 снижает экспрессию матричной металлопротеиназы (ММП) 9, связанной с миграцией и инвазией опухолевых

клеток через сигнальные пути AP1, NF- κ B, и Akt [73].

МБТ и повреждение эпителиоцитов индуцируют усиленную экспрессию M2-макрофагами белков сигнального пути Wnt [15, 101]. Благодаря взаимодействию Wnt-лиганда с внутриклеточными белками β -катенин не подвергается убиквитинизации, накапливается в цитоплазме и транспортируется в ядро, где способствует удалению сайленсера TCF/LEF-семейства генов (с-Myc, CyclinD-1, Axin2, металлопротеиназы, CD44, гамма-рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (PPAR- γ)), ответственных за пролиферацию, дифференцировку и выживание клеток. Активация этого сигнального пути приводит к повышению экспрессии матриксных металлопротеиназ (особенно ММП-7), участвующих в деградации экстрацеллюлярного матрикса и увеличении инвазивных свойств клеток [48, 78]. Еще одной из точек приложения сигнального пути Wnt/ β -катенин является “белок, индуцированный сигнальным путем Wnt-1” (WISP-1), усиливающий пролиферацию и миграцию клеток. У пациентов с немелкоклеточным раком легкого выявляется гиперэкспрессия WISP-1 [19, 48].

Макрофаги, одни из основных клеток, участвующих в борьбе с МБТ, являются также источниками ростовых факторов выживания клеток (эпирегулин, белок семейства EGF, один из лигандов EGFR, VEGF) [65, 68]. Кроме того, перенесенный туберкулез легких ассоциирован с повышенной частотой мутаций EGFR в клетках аденокарциномы [41, 61].

Эпирегулин стимулирует пролиферацию фибробластов, гепатоцитов, гладкомышечных клеток и кератиноцитов. Основной функцией эпирегулина является участие в процессах заживления тканей в очаге воспаления. Однако при длительно текущем хроническом воспалении, например при МБТ-инфекции, его функция может быть направлена против организма хозяина, поскольку он является ростовым фактором для измененных эпителиальных клеток и компонентов окружающей стромы [68]. Гиперэкспрессия эпирегулина коррелирует с осложненным течением EGFR+ немелкоклеточного рака легкого, повышая его инвазивные свойства [66].

EGFR-мутация чаще выявляется (56% против 34%) у пациентов с туберкулезом легкого, чем в группе пациентов без последнего. Перенесенный туберкулез независимо ассоциирован с высокой частотой выявления мутаций в гене EGFR (отношение шансов 1.43). В 74% случаев опухоль легкого находилась в ипсилатеральном легком (из них половина — в той же доле). Стоит отметить, что пациенты с туберкулезными изменениями хуже

отвечали на таргетную терапию ингибиторами тирозин-киназы [41].

Туберкулезная инфекция, используя собственные белки (ПТФ А, белок GroEl2), активируя сигнальные пути клеток макроорганизма (поляризация макрофагов, NF- κ B, Wnt и другие), способна влиять на метаболизм и жизнедеятельность последних, приводя к перестройке процессов клеточного развития и клеточного деления с исходом в неоплазию.

РАК ЛЕГКОГО В ЗОНЕ ПОСТТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

При длительном воспалении происходят различные изменения в эпителии бронхиального дерева: увеличивается число бокаловидных клеток вплоть до полного замещения реснитчатых, усиливается процесс пролиферации эпителиоцитов, базальные клетки в зоне дефектов претерпевают гиперплазию с последующей метаплазией в многослойный плоский эпителий [4]. Хроническое воспаление приводит к гибели клеток, стимулирует пролиферацию клеток, аккумуляцию лейкоцитов и провоспалительных хемокинов, избыточную продукцию АФК с повреждением ДНК [96]. Непрерывные процессы альтерации и пролиферации приводят к формированию фиброзных изменений паренхимы легкого, ассоциирующихся с формированием рака легкого. Повторяющееся повреждение тканей и последующие ошибки репарации ДНК приводят к нарушению клеточного дыхания, дополнительной активации ростовых факторов и аккумуляции фибробластов, апоптозу клеток. Повышенная пролиферация, гиперплазия и метаплазия эпителиоцитов может представлять основу для развития рака легкого [48, 74].

Рак легкого в рубце (“scarcinoma”) впервые был описан G. Friedrich в 1939 г. — злокачественная опухоль брала свое начало из периферических рубцовых изменений легкого [33]. По данным литературы, рак легкого в 2.2 раза чаще выявляется при наличии фиброзных изменений в легких, и в 2.6 раз при диффузном поражении легкого [99]. Легочный фиброз, как результат регенерации тканей после туберкулезной инфекции, за счет повторяющихся циклов воспаления и восстановления тканей создает благоприятные условия для онкогенеза. С другой стороны, рак легкого может развиваться автономно в области туберкулезной инфекции и провоцировать реактивацию латентной туберкулезной инфекции вследствие ослабления локального иммунитета [68].

Процесс фиброза сопровождается нарушением нормальной архитектоники тканей с аккумуляцией мезенхимальных клеток, замещающих нормальную

легочную паренхиму — так называемый процесс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Он инициируется различными цитокинами и сигнальными путями: ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО- α , белком хемоаттрактант моноцитов-1, фактор роста тромбоцитов, инсулиноподобным фактором роста (ИФР), трансформирующим фактором роста β и коллаген-связывающими белками теплового шока; сигнальными путями — Wnt, Notch, epithelial growth factor (EGF), hepatocyte growth factor (HGF), fibroblast growth factor (FGF), HIF, SHH [5, 10, 69]. В процессе ЭМП происходит реорганизация белков клеточных контактов, эпителиоциты теряют свои фенотипические признаки, обретая морфологические свойства вытянутых фибробластов. Апикально-базальная полярность и наличие боковых контактов эпителиоцитов заменяются на передне-заднюю полярность мезенхимальных клеток, которые лишь участками связаны с соседними клетками и экстрацеллюлярным матриксом. Все это сопровождается ингибированием Е-кадгерина, транслокацией β -катенина с поверхности клеток в ядро и усилением экспрессии мезенхимальных маркеров (виментин, фибронектин, N-кадгерин) под действием TGF- β [3, 39, 48]. Сигнальный путь Nf- κ B участвует в активации ЭМП и прямой активации ММП-9 и коллагеназы 4 типа, увеличивая клеточную инвазивность [39, 69].

Посттуберкулезный фиброз, активируя сигнальный путь NOX4, создает благоприятные условия микроокружения для развития опухоли. Ингибирование этого сигнального пути активирует цитопротективную аутофагию и прекращение ЭМП в фиброзной ткани, приводит к снижению секреции TGF- β , ФНО- α и ИЛ-6. При этом NOX4-индуцированная аутофагия является элементом противоопухолевого иммунитета не только для рака легкого, но и для опухолей головы и шеи [47, 95].

Таким образом, развитие неопластического процесса в тканях легкого может быть индуцировано не только активной туберкулезной инфекцией, но и посттуберкулезными изменениями. Хроническое воспаление и сопровождающие его процессы альтерации и регенерации, а также процесс ЭМП приводят к дисрегуляции внутриклеточных процессов и формированию предпосылок к неопластическому процессу. Крайне важно учитывать данные факты и при схожих клинических проявлениях дифференцировать рецидив легочного туберкулеза и развитие злокачественного новообразования.

РАЗВИТИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЛЕГКИХ

Мета-анализ 23 исследований показал, что распространенность туберкулеза легких среди больных раком легкого составляет 0.18% (593 из 324 041 пациентов). При этом заболеваемость туберкулезом среди пациентов со злокачественными заболеваниями легких составила 83 случая на 100 000 населения [21].

Наличие любого онкологического заболевания само по себе повышает риск развития туберкулеза органов дыхания в 2.6–4.7 раза, по данным некоторых авторов. У пациентов, страдающих от рака легкого, риск заболевания туберкулезом в 6–9 раз выше, чем в обычной популяции [21, 29, 46].

В исследовании Liao и соавторов среди 71 793 больных со злокачественным новообразованием легкого без какого-либо туберкулезного анамнеза у 1 335 (1.86%) был выявлен туберкулез легких за период наблюдения с 2007 по 2015 год. Авторы выявили что мужчины, больные раком легкого, подвержены заболеванию туберкулезом в 2.4 раза чаще, чем женщины. Наибольший риск развития туберкулеза обнаруживался у пациентов старше 60 лет с опухолью больше 4 см или меньшего диаметра, но со вторичным поражением лимфатических узлов (отношение рисков для II, III и IV стадий составило 1.4, 1.52 и 1.4 соответственно). При этом химио- и лучевая терапия достоверно не влияли на риск развития туберкулеза. При расчете показателей с учетом смертности оказалось, что стадия заболевания не влияла на заболеваемость туберкулезом, тогда как хирургическое лечение и проведение химиотерапии являлись достоверными факторами риска (скорректированное отношение рисков 1.5 и 1.2 соответственно). Отношение шансов развития туберкулеза легких в зависимости от гистологического типа опухоли различалось по двум параметрам — проведение хирургического лечения (1.6 для немелкоклеточного и 0.6 для мелкоклеточного рака легкого соответственно) и проведение химиотерапии (1.2 для немелкоклеточного и 2.4 для мелкоклеточного рака легкого соответственно) [56].

По данным Куо и соавторов, медиана выживаемости с сочетанием немелкоклеточного рака легкого, особенно плоскоклеточного рака, и туберкулеза была значимо больше, чем у пациентов с изолированным немелкоклеточным раком легкого [49]. Однако, эти данные могут быть недостаточно актуальными, учитывая достижения в лекарственной терапии рака легкого последних лет.

Среди причин возникновения туберкулеза у больных раком легкого одной из основополагающих теорий является опухоль-опосредованная

иммуносупрессия. Уже на этапе развития атипичной аденоматозной гиперплазии наблюдаются [82]:

- повышение активности сигнального пути WNT/ β -катенин, ингибирование Th-1 иммунного ответа (противоопухолевого) и активация Th-2 иммунного ответа, активация протоонкогенов и депрессия генов онко-супрессоров;

- снижение ИЛ-12 (ингибирует ангиогенез опухоли [92]; способствует ускоренной активации Th1 и цитотоксических лимфоцитов в ответ на HMB-PP-антиген *Mycobacterium tuberculosis*, стимулирует синтез лимфоцитами ИФН, и ФНО- α , ингибирует внутриклеточный рост БЦЖ [97]);

- снижение продукции хемокина CCL3 (обладает провоспалительной и хемоаттрактивной активностью, способствует миграции дендритных клеток в область опухоли и презентации клеток последней цитотоксическим CD8+Т-лимфоцитам, однако при этом в опухоль-зависимом механизме может привлекать в окружение опухоли Т-регуляторы, опухоль-ассоциированные макрофаги и миелоид-ассоциированные супрессорные клетки, участвует в метастазировании [70]; показатель также снижается у пациентов с туберкулезом [22];

- снижение продукции хемокина CCL4 (выполняет схожие с CCL3 функции [70]; однако Chen и соавторы описывают повышение концентрации при немелкоклеточном раке легкого [20]; Li и соавторы связывают повышение концентрации этого хемокина с большей выживаемостью без прогрессирования и меньшей общей выживаемостью при аденокарциноме легкого [54]; ингибирует внутриклеточный рост МБТ [80]; при туберкулезе у детей отмечается повышение концентрации в сравнении как со здоровыми людьми, так и с латентной туберкулезной инфекцией [86]);

- снижение экспрессии Toll-подобного рецептора TLR4 (участвует в процессе метастазирования через взаимодействие с HMGB1 и активацию сигнального пути Nf- κ B [77]; один из основных рецепторов, участвующих в распознавании *Mycobacterium tuberculosis*, однако сам патоген с помощью своих метаболитов – фосфатидилинозитол маннозиды, липоарабиноманна и других – может приводить к TLR4-опосредованной иммуносупрессии [88]).

В микроокружении опухоли [52, 57] присутствует большое количество Т-регуляторных клеток, малое количество CD8+ Т-лимфоцитов, дендритных клеток, НК-клеток со сниженной цитолитической активностью (снижение уровня гранзима В и ИФН γ); большая часть CD4+ Т-клеток характеризуется гиперэкспрессией ингибиторов контрольных точек, как индикаторов клеточного истощения.

Опухоль ассоциированные макрофаги характеризуются:

- гиперэкспрессией PPAR- γ (обладает противовоспалительной активностью: ингибирует оксидативный стресс, NO-синтазу, продукцию ИЛ-12 – важные звенья борьбы макроорганизма с МБТ [75]; приводит к активации генов семейства Bcl-2 с последующим нарушением процесса апоптоза, в том числе и макрофагов инфицированных МБТ [11], однако ряд авторов описывают онкосупрессорные функции данного рецептора [50]);

- гиперэкспрессией CD64 (экспрессия повышена и коррелирует с тяжестью при МБТ-инфекции [25, 59]);

- гиперэкспрессией CD14 (способствует активации TLR4 [23], играет роль в распознавании *M. tuberculosis*, повышен при туберкулезной инфекции [94], ингибирует ФНО- α при высоких концентрациях ЛПС [35]);

- гиперэкспрессией CD11в сочетании со сниженной экспрессией CD86 и CD206;

- гиперпродукцией ИЛ-6 (обладает провоспалительным эффектом, индуцирует синтез белков острой фазы, способствует дифференцировке Th17-лимфоцитов и ингибирует дифференцировку Т-регуляторных клеток, индуцирует избыточную продукцию VEGF, способствует гиперпродукции коллагена и последующему фиброзу [85]; необходим для формирования микроокружения опухоли легкого [71], и его блокада приводит к нарушению пролиферации злокачественных клеток, ангиогенеза, повышенной экспрессии противоопухолевых Th1- и CD8+Т-лимфоцитов [16]).

МБТ-ассоциированный синтез ИЛ-6 участвует в нарушении процесса апоптоза [96]; терапия цисплатином, эрлотинибом повышала уровень ИЛ-6 при EGFR+ раке легкого, однако последовательное лечение снижало цисплатин-индуцированную экспрессию ИЛ-6 [16]. При этом считается, что сам ИЛ-6 участвует в формировании резистентности к цисплатин-индуцируемому апоптозу и повреждению ДНК путем активации анти-апоптотических белков Bcl-2 и Mcl-1 и активации системы репарации АТМ-CHK [30]. Снижение уровня ИЛ-6 ассоциировано с высокой восприимчивостью к МБТ-инфекции у мышей [63]. Однако мета-анализ исследований человеческой популяции нашел сильную связь между низким уровнем ИЛ-6 и низким риском развития туберкулеза OR 0.5 [37]. Delgobo и соавторы в эксперименте *in vitro* выяснили, что высокая концентрация ИЛ-6 коррелировала с активностью альтернативного воспаления, тем самым она может быть показателем тяжести течения туберкулезного процесса; использование

антител к рецептору ИЛ-6 сопровождалось ингибированием бактериального роста [28]. Высокий уровень ИЛ-6 до начала лечения туберкулеза был ассоциирован с 2-кратным риском неуспешного лечения, 5-кратным риском рецидива и 4-кратным риском смерти [36]).

Еще одной интересной особенностью макрофагов периферической зоны опухоли является гиперэкспрессия PD-L1, что может объяснять влияние на доступ иммунных клеток макроорганизма к опухолевым тканям [52].

Таким образом, клетки опухоли легкого и ее микроокружения создают благоприятные условия для проникновения, размножения и жизнедеятельности *Mycobacterium tuberculosis* (повышение концентрации противовоспалительных и иммуносупрессорных цитокинов вместе со снижением активности провоспалительных). Наличие у пациентов злокачественного образования в легком является непосредственным фактором риска развития легочного туберкулеза, что подтверждается как клиническими, так и фундаментальными исследованиями.

ВКЛАД ИММУНОТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО В ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

В настоящее время в клиническую практику широко внедрены ингибиторы контрольных точек, особенно анти-PD-1 препарат Пембролизумаб и анти PD-L1 препарат Атезолизумаб, которые входят в стандартные схемы лечения рака легкого в соответствии с международными консенсусами. В последние годы опубликованы описания клинических случаев/серии случаев [9] развития туберкулеза у пациентов, получающих терапию ингибиторами контрольных точек в связи с онкологическими заболеваниями, в том числе и рака легкого.

PD-1 – поверхностный ингибиторный рецептор, экспрессируемый на активированных Т- и В-лимфоцитах вследствие антигенной стимуляции. При связывании рецептора со своими лигандами PD-L1 (B7-H1/ CD274) и PD-L2 (B7-DC/CD273) происходит нарушение пролиферации Т-клеток и снижение секреции ими различных цитокинов [27].

Существуют множество вариантов PD-1 опосредованной супрессии Т-клеток: ингибирование активации Т-клеток через фермент SHP-2 и Toll-подобные рецепторы, дисрегуляция сигнальных путей Pi3K и Ras (участвуют в пролиферации Т-клеток, секреции цитокинов), нарушение метаболизма и последующая дисфункция митохондрий [31].

Роль сигнального пути PD-L:PD-1 при различных патологических процессах, в том

числе и при инфекционной патологии, является предметом интереса ученых в связи с возможным терапевтическим эффектом моноклональных антител к данным рецепторам. Однако результаты исследований дают неоднозначные ответы.

Так Iwai и соавторы при исследовании поражения печени у мышей с ингибированным геном PD-1 наблюдали более активное и распространенное поражение паренхимы, но при этом более быстрое обратное развитие изменений и ускоренную элиминацию вируса из тканей, по сравнению с контрольной группой. Авторы объясняют данные явления отсутствием негативного влияния PD-1 на пролиферацию Т-эффекторных клеток и, как следствие, более успешную элиминацию возбудителя [43], что показывает как негативный, так и позитивный эффект сигнального пути на течение заболевания.

При заражении мышей *Histoplasma capsulatum* все PD-1-дефицитные мыши преодолели отметку в 90 дней продолжительности жизни после инъекции, по сравнению со 100% летальностью на 25 день в контрольной группе. Кроме того, исследуемая группа животных выдерживала инъекцию 10-кратной летальной дозы патогена, что, напротив, указывает на протективные свойства данных рецепторов [53].

Интересным является факт различного влияния на инфекционный процесс сигнального пути PD-L:PD-1 в гемопоэтических и негемопоэтических клетках. Mueller и соавторы изучили разницу в активации сигнального пути PD-1:PD-L1 в клетках организма. Для этого они вводили клетки костного мозга, полученные от интактной мыши и мыши с дефицитом PD-L1 гемопоэтических клеток, двум типам мышей – с дефицитом PD-L1 и без него в клетках паренхимы внутренних органов, зараженных вирусом лимфоцитарного хориоменингита (клон 13). По данным исследования, именно пул PD-L1 гемопоэтических клеток играл роль в иммунном ответе, оказывая негативное влияние на количество CD8⁺ Т-клеток и секрецию последними ИФН, и ФНО- α , однако ключевую роль в элиминации вируса из ткани оказывали только клетки паренхимы пораженных органов, что также доказывалось меньшей продолжительностью жизни PD1(-)-паренхимных мышей, в сравнении с PD1(-)-костномозговыми [67].

Особенно интересным является вопрос влияния сигнального пути PD-L:PD-1 на течение туберкулезной инфекции и сочетание туберкулеза и рака легкого, учитывая высокую частоту данных заболеваний и ассоциированную с ними смертность, а также широкое внедрение в клиническую практику моноклональных антител к данным ингибиторным рецепторам.

Популяционное исследование Вае et al. изучило данные 141 550 пациентов с немелкоклеточным раком легкого, меланомой и уротелиальным раком, из которых 5 037 пациентов получали лечение ингибиторами контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа, и не выявило достоверного повышения частоты возникновения туберкулеза на фоне терапии (HR 0.85, 95% CI 0.55–1.33) [12].

При ретроспективном анализе данных 98 пациентов с сочетанием туберкулезной инфекции и злокачественной опухоли (преимущественно немелкоклеточного рака легкого) на момент старта терапии ИКТ Su и соавторы продемонстрировали отсутствие негативного влияния анти-PD-L терапии на течение туберкулезной инфекции. [83]. Кроме того, при анализе базы данных нежелательных эффектов лекарственных препаратов FDA (FAERS) среди 73 886 случаев возникновения осложнений приема ИКТ было зафиксировано 72 случая манифестации туберкулезной инфекции, из них 48 на фоне приема препарата Ниволумаб и 18 – Пембролизумаб. При оценке отношения шансов побочного эффекта конкретного препарата ко всем другим случаям из базы данных было выявлено увеличение вероятности развития туберкулеза при приеме ИКТ в 1.3 раза [8]. Однако не указаны критерии, по которым был выставлен диагноз и не указано, были ли пациенты обследованы для исключения туберкулезного процесса до приема лекарственных препаратов, что не позволяет утверждать о связи приема ИКТ и манифестации туберкулеза.

Liю с соавторами в мета-анализе 2022 г. выявили 35-кратное увеличение риска развития туберкулеза у пациентов со злокачественными новообразованиями легкого на фоне приема ИКТ в сравнении с общепопуляционным риском для жителей Сингапура, Японии и Южной Кореи [58].

Существует точка зрения, что пневмонит на фоне терапии ИКТ (в частности анти PD-1) может возникать вследствие повышения восприимчивости к МБТ или реактивации туберкулезной инфекции в легком [51, 100].

Следует отметить, что достаточного подтверждения ни одной из гипотез, объясняющих развитие сочетанной патологии на фоне приема ИКТ, нет ввиду малого объема выборок. Это служит поводом для проведения различных исследований роли сигнального пути PD-L:PD-1. Негативное влияние данного сигнального пути на противотуберкулезный иммунный ответ может потенциально проявляться различными механизмами.

При исследовании плеврального выпота у больных туберкулезом было выявлено четырехкратное увеличение содержания растворимого PD-1 в сыворотке крови по сравнению с выпотом

[98]. PD-1 рецептор участвует в процессе ингибирования дегрануляции CD3+CD8+-Т-лимфоцитов [44], CD56+dim NK-клеток [7], что может проявляться дисрегуляцией процесса уничтожения инфицированных клеток. Однако ряд авторов считает, что изучаемый сигнальный путь никак не влияет на CD8+ Т-лимфоциты [27].

Инфицирование МБТ приводит к гиперэкспрессии PD-L1 на поверхности дендритных клеток, которые, в свою очередь, приводят к дифференцировке наивных Т-клеток в Т-регуляторные Foxp3+CD25+ клетки, препятствующие адекватной борьбе макроорганизма с патогеном [91]. Этот механизм объясняется также снижением концентрации рецептора на фоне успешной противотуберкулезной химиотерапии, что может указывать на негативную роль сигнального пути в течении микобактериальной инфекции [81].

Yin и соавторы показали, что культивирование периферических моноклеаров в среде с туберкулезным экссудатом приводит к ингибированию их пролиферации (оцениваемая по уровню Ki67), которое почти полностью нивелировалось добавлением моноклональных анти-PD-L1 и анти-PD-L2 антител, и, таким образом, снижало потенциал иммунного ответа на заражение *Mycobacterium tuberculosis* [98]. С другой стороны, ингибирование пролиферации моноклеаров может быть проявлением защитной функции, направленной на предотвращение чрезмерного иммунного ответа. ИФН γ , продуцируемый NK-клетками, приводит к гиперэкспрессии PD-L:PD-1, что, в свою очередь, аутокринно регулирует избыточную дегрануляцию и цитотоксичность, препятствуя чрезмерному иммунному ответу [7].

Одним из механизмов обострения туберкулеза на фоне блокады PD-сигнального пути является гиперактивация ФНО- α , что доказывается уменьшением возросшей после использования ИКТ бактериальной нагрузкой на фоне дополнительного введения анти-ФНО- α -препаратов [87]. Таким образом, блокада ингибиторных рецепторов, оказывающая иммуносупрессивное действие, не только повышает восприимчивость макроорганизма, но и защищает его от чрезмерной реакции на патоген.

Вероятный вред от приема ИКТ на фоне туберкулезного процесса сильно ограничивает экспериментальные работы по изучению влияния данного сигнального пути на течение инфекционного процесса, поэтому вопросам роли ингибиторных рецепторов в течении МБТ-инфекции посвящено множество экспериментальных исследований на животной модели.

Несмотря на общепризнанный положительный вклад ИФН γ в борьбе с туберкулезной инфекцией, его гиперпродукция инфицированными

макрофагами приводила к стремительной гибели клеток макроорганизма, в то время как ингибирование CD4⁺-ассоциированной продукции ИФН γ путем ингибирования PD-1 сигнального пути способствовало выживанию клеток хозяина. Интересен факт, что лишь 30% Т-клеток в легких зараженных мышей продуцируют ИФН γ , в то время как в селезенке — 80%, что может опровергать ключевую роль ИФН γ в патогенезе легочного туберкулеза [79].

При изучении мышей с дефицитом PD-1, инфицированных МБТ воздушно-капельным путем, были выявлены следующие закономерности: активное развитие и прогрессирование туберкулеза, преобладание морфологической картины некротического пневмонита с массивной инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами в сочетании с малым количеством лимфоцитов, большие и незрелые гранулемы; кислотоустойчивые микобактерии обнаруживались преимущественно вне макрофагов, в паренхиме легкого (что может указывать на нарушение фагоцитоза как одного из ключевых методов борьбы макроорганизма с МБТ инфекцией); снижение количества CD4⁺ Т-хелперов и повышенное количество CD11b+Gr1⁺ клеток (миелоидные клетки на ранней стадии дифференцировки, так называемые миелоид-ассоциированные супрессорные клетки) по данным иммуногистохимического исследования образцов легкого; снижение активности процессов аутофагии макрофагов; в сыворотке крови — повышенное содержание ИЛ-1 и ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-17, выше уровень ИФН γ и ИЛ-12; в лизате легочной ткани — выше уровень ИЛ-1 и ИЛ-17, ИЛ-10, ниже ИФН γ и ИЛ-12; экспрессия генов хемоаттрактантов гранулоцитов была повышена, лимфоцитов — снижена [79], [82], [97].

Схожие изменения в секреции цитокинов были выявлены и при исследовании бронхоальвеолярного лаважа, однако уровни NO, ИЛ-17 и ИЛ-10 не отличались от показателей у интактных мышей. [27] В отличие от данных, полученных при изучении образцов человека [91], не активация, а блокада PD-сигнального пути приводила к росту числа Treg-лимфоцитов у мышей [90]. Индукция формирования МБТ-специфичных CD4⁺ лимфоцитов путем введения ESAT-6 показала преобладание почти в 5 раз количества этих Т-клеток в группе PD1(-), а также двукратное преобладание Foxp3⁺ Т-регуляторных клеток в той же группе, что может указывать на отсутствие отрицательного влияния Treg на пролиферацию CD4⁺ Т-лимфоцитов при туберкулезной инфекции у мышей [27].

Считается, что PD-1 угнетает пролиферацию и деление CD4⁺ Т-лимфоцитов [72], однако результаты приведенных выше исследований

противоречивы и не позволяют подтвердить или опровергнуть эту теорию.

Изучение сигнального пути PD-L:PD-1 при туберкулезе у макаков-резус показали следующие сходства и различия с описанными выше результатами [26]: несмотря на гиперэкспрессию PD-1 и схожую отрицательную динамику в течение туберкулеза на фоне анти-PD-антител, количество CD4⁺ и Foxp3⁺ Т-клеток значимо не изменялось, фиксировалось повышение концентрации CD8⁺-клеток.

Результаты исследований на мышинных моделях туберкулеза, также как и в экспериментах с образцами человека, не позволяют окончательно утверждать о направленности действия сигнального пути PD-L:PD-1, превалирующего при туберкулезной инфекции, а значит и неясна роль использования ИКТ — вред или польза в отношении развития туберкулезного поражения легких.

Активное использование ИКТ в клинической практике, а также случаи выявления туберкулеза легких на фоне терапии — являются поводами для изучения связи иммунотерапии рака легкого и развития туберкулезного поражения. Крайне важным представляется изучение данного вопроса на модели, сочетающей рак легкого и туберкулеза. Однако на данный момент в мировой литературе имеется лишь единичные публикации экспериментальных исследований от одного коллектива авторов. Сао, Zhou и соавторы продемонстрировали, что инфицирование МБТ приводило к росту числа и размеров метастатических очагов легочной карциномы Льюиса (LLC) при ингибировании генов PD-1, что может говорить о потенциальной защитной функции PD-L:PD-1 сигнального пути в процессе МБТ-индуцированного метастазирования. [17]. В дополнение к этому существует точка зрения, что активный M2-ответ, развивающийся при туберкулезной инфекции, приводит к увеличению экспрессии PD-1 и ослаблению способности CD8⁺ Т-лимфоцитов бороться с опухолевыми клетками [14].

В эксперименте [102] в группе мышей, инфицированных микобактерией туберкулеза, наблюдались значительные темпы роста и итоговые размеры опухолевых узлов, повышенная экспрессия PD-L1, повышенная экспрессия маркеров Т-регуляторных клеток (Foxp3 и CD25), замедление пролиферации кокультивируемых наивных Т-лимфоцитов. Рост опухоли у мышей, зараженных МБТ и LLC, может быть связан с сигнальным путем mTOR, что доказывается замедленным и уменьшенным ростом опухоли и уменьшением концентрации Foxp3+CD25⁺ на фоне введения рапамицина. Однако малое число

лабораторных животных, невоспроизводимость модели (в ходе пилотных экспериментов), а также противоречивые результаты не позволяют уверенно использовать полученные данные.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ КАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО И ТУБЕРКУЛЕЗА

Необходимость проведения фундаментальных исследований в области сочетанной патологии рака и туберкулеза легких стала триггером для современных экспериментальных исследований. В 2022 г. коллективом авторов [1] впервые был разработан способ моделирования сочетанной патологии карциномы легкого и туберкулеза (заявка №2022132233 от 08/12/2022, патент на изобретение №2800964 от 01/08/2023). Оказалось, что при одномоментном инфицировании мышей линии C57Bl/6 (путем введения в латеральную вену хвоста суспензии штамма *Mycobacterium tuberculosis* в дозе 10^6 микробных клеток в 0.2 мл физиологического раствора) и прививании карциномы легкого (путем трансплантации в мышцу правого бедра животного 10% взвеси в физиологическом растворе эпидермоидной карциномы легкого Льюиса в объеме 0.2 мл) на 14 сутки у всех животных определяются морфологические признаки туберкулеза, а на 21 сутки — признаки туберкулеза легких и карциномы. Опухоль в месте трансплантации развивалась и распространялась на костную пластинку бедренной кости к 14 суткам эксперимента у всех животных. При оценке клинико-рентгенологических и морфологических параллелей развития сочетанной патологии было выявлено замедление прогрессирования опухоли у инфицированных *Mycobacterium tuberculosis* животных, что было подтверждено динамикой объема опухолевого узла в месте трансплантации. Вместе с тем результаты анализа динамики микобактериальной нагрузки показали более интенсивное размножение инфекционного агента в ткани легкого при сочетании туберкулеза и карциномы по сравнению с контролем заражения МБТ. Кроме того, авторы отметили, что объем поражения легочной ткани различался в зависимости от характеристик возбудителя туберкулеза: при инфицировании клиническим лекарственно-устойчивым штаммом МБТ в легочной ткани при морфологическом исследовании регистрировалась наиболее распространенная воспалительная инфильтрация легких (субтотальная и тотальная) в сравнении с референсным лекарственно-чувствительным штаммом H37RV. Доминантными факторами, определяющими выживаемость мышей с сочетанной патологией, были кинетика роста опухоли и агрессивность (лекарственная устойчивость) штамма МБТ.

Полученные результаты могут служить примером сложных взаимодействий между *Mycobacterium tuberculosis* и опухолевыми клетками, однако их механизмы остаются до конца не изученными [2], что является предметом дальнейшего изучения данной области онкологии и фтизиатрии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мировая наука продвинулась очень далеко в вопросах влияния на макроорганизм опухолевых процессов, инфекционных агентов — изменения экспрессии генов, внутриклеточных механизмов передачи различных сигналов, мембранных белков и рецепторов, модуляции иммунного ответа, перестройки тканевой архитектоники. Однако почти все исследования являются монозоологическими и отражают вклад в патогенез лишь конкретного заболевания.

В настоящий момент накоплен большой материал, посвященный влиянию отдельно туберкулезной инфекции и опухоли легкого на организм человека и гипотезам о влиянии патологий друг на друга.

Хроническое воспаление при микобактериальной инфекции с активацией M2-макрофагального ответа способствует повышению провоспалительной активности лейкоцитов через гиперпродукцию иммуносупрессорных интерлейкинов 4, 6, 10 и 13, стимуляции процессов пролиферации тканей [78, 96]. В то же время M2-ответ создает благоприятное микроокружение для неопластического процесса — гиперэкспрессии контрольных точек иммунного ответа с последующим угнетением цитотоксических Т-лимфоцитов [14], гиперэкспрессии TGF β и EGF [14]; стимуляцию сигнального пути Wnt/ β -катенин с последующей гиперактивацией матриксных металлопротеиназ [15, 48, 78]; гиперэкспрессию активатора пролиферации эпирегулина [68]. Кроме того, сама *M. tuberculosis* способна специфически влиять на процессы клеточного деления через секрецию протеин-тирозин фосфатазы A [18, 93]. Помимо активной туберкулезной инфекции, вклад в развитие опухоли легкого может играть и перенесенный ранее туберкулез легкого, оставивший после себя фиброзное поражение паренхимы. Усиленная борьба организма с патогеном и активная попытка регенерации приводит к избыточному повреждению легочной ткани с появлением ошибок репарации ДНК. Исход туберкулеза легких в фиброз является основой для эпителиально-мезенхимального перехода с изменением морфо-функциональных свойств здоровых клеток [3, 5, 10, 39, 48, 69].

С другой стороны, опухоль легкого и ее микроокружение создают условия для

возникновения или реактивации туберкулезной инфекции [3] — снижение ИЛ-12 [97], снижение экспрессии провоспалительных хемокиновых лигандов CCL3 и CCL4 [22, 80], снижение TLR4 [88]. Опухоль-ассоциированные макрофаги характеризуются [52, 57] благоприятной для МБТ гиперэкспрессией PPAR γ [11, 75], гиперэкспрессией CD64 [25, 59] и CD14 [94], гиперпродукцией ИЛ-6 [96].

Также в связи с активным внедрением в клиническую практику иммунотерапии широко изучается влияние ингибиторов контрольных точек иммунного ответа на течение обсуждаемых процессов. По данным ретроспективных исследований, частота возникновения туберкулезной инфекции повышается на фоне приема ИКТ онкологическими пациентами. Однако механизмы повышения восприимчивости к МБТ-инфекции до конца не ясны — как гиперэкспрессия [7, 44, 81, 87, 91, 98], так и ингибирование [27, 53, 90] сигнального пути PD-1:PD-L разнонаправленно влияли на течение туберкулезной инфекции у лабораторных животных. Поэтому механизмы, доказывающие однозначность вреда или пользы ИКТ в отношении развития туберкулезного поражения легких, остаются неизвестными.

Однако на настоящий момент все эти данные говорят лишь о схожести протекаемых молекулярных процессов, и авторы исследований высказываются лишь о возможной взаимосвязи данных патологических процессов.

Рак легкого и туберкулез — это болезни, которые идут рука об руку в молекулярно-генетических аспектах формирования патологического очага, в дифференциальной диагностике двух состояний между собой, в подборе рациональных схем лечения. Мы считаем, что решить эти проблемы может лишь изучение их в контексте сочетанной патологии с последующим сравнением результатов с имеющимися данными по изолированным случаям.

Скучное количество экспериментальных данных [1, 2, 102] не позволяют окончательно ответить на вопросы: как неопластический процесс влияет на инфекционный и наоборот; влияет ли *M. tuberculosis* на чувствительность опухоли к лечению, и опухолевый процесс на чувствительность микобактерии к химиотерапии? Этот факт требует проведения дополнительных исследовательских работ, прицельно изучающих модель сочетанной патологии.

Таким образом, сочетание рака легкого и туберкулеза остается актуальной проблемой, требующей более глубоко понимания взаимодействия между собой данных патологических процессов для создания наиболее

рациональной тактики ведения пациентов с этими заболеваниями.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке гранта Российского Научного фонда № 22-15-00470, <https://rscf.ru/project/22-15-00470/>.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ В ПУБЛИКАЦИЮ

Агафонов Г.М. — поиск и анализ литературы, подготовка текста рукописи;

Кудряшов Г.Г. — поиск и анализ литературы, раздел “Рак легкого в зоне посттуберкулезных изменений”;

Крылова Ю.С. — поиск и анализ литературы, раздел “Развитие туберкулеза у пациентов со злокачественными опухолями легких”;

Зубарева Т.С. — поиск и анализ литературы, раздел “Вклад иммунотерапии рака легкого в заболеваемость туберкулезом”;

Кветной И.М. — научный консультант, редакция текста;

Яблонский П.К. — научный консультант, редакция текста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кудряшов Г.Г., Нефедов А.О., Точильников Г.В. и др. Оригинальная экспериментальная модель туберкулеза и рака легкого // Педиатр. 2022. Т. 13. № 5. С. 33–42. <https://doi.org/10.17816/PED13533-42>
2. Кудряшов Г.Г., Нефедов А.О., Точильников Г.В. и др. Влияние туберкулеза на течение карциномы легкого в эксперименте // Мол. Мед. 2023. Т. 21. № 1. С. 43–49.
3. Мнихович М.В., Вернигородский С.В., Буньков К.В. и др. Эпителиально-мезенхимальный переход, трансдифференциация, репрограммирование и метастазия: современный взгляд на проблему // Вестник Национального Медико-Хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2018. Т. 13. № 2. С. 145–152.
4. Перцева Т., Ивах И. Морфологические изменения слизистой оболочки бронхиального дерева при хроническом обструктивном заболевании легких и их значение в диагностике стадии заболевания // Укр. Пульм. Ж. 2009. № 1. С. 50–51.

5. Пучинская М.В. Эпителиально- мезенхимальный переход в норме и патологии // Арх. Патол. 2015. Т. 77. № 1. С. 75–83.
6. Abdeahad H., Salehi M., Yaghoubi A. et al. Previous pulmonary tuberculosis enhances the risk of lung cancer: systematic reviews and meta-analysis // Infect. V. 54. № 4. P. 255–268.
<https://doi.org/10.1080/23744235.2021.2006772>
7. Alvarez I., Pasquinelli V., Jurado J. et al. Role played by the programmed death-1-programmed death ligand pathway during innate immunity against Mycobacterium tuberculosis // J. Infect. Dis. 2010. V. 202. № 4. P. 524–532.
<https://doi.org/10.1086/654932>
8. Anand K., Sahu G., Burns E et al. Mycobacterial infections due to PD-1 and PD-L1 checkpoint inhibitors // ESMO Open. 2020. V. 5. № e000866.
<https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000866>
9. Anastasopoulou A., Ziogas D., Samarkos M. et al. Reactivation of tuberculosis in cancer patients following administration of immune checkpoint inhibitors: Current evidence and clinical practice recommendations // Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2019. V. 7. № 239.
<https://doi.org/10.1186/s40425-019-0717-7>
10. Ardies C.M. Inflammation as cause for scar cancers of the lung // Integr. Cancer Ther. 2003. V. 3. № 2. P. 238–246.
<https://doi.org/10.1177/1534735403256332>
11. Arnett E., Weaver A., Woodyard K. et al. PPAR γ is critical for Mycobacterium tuberculosis induction of Mcl-1 and limitation of human macrophage apoptosis // PLoS Pathog. 2018. V. 14. № e1007100.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007100>
12. Bae S., Kim Y., Kim M. et al. Risk of tuberculosis in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A nationwide observational study // Journal for ImmunoTherapy of Cancer. 2021. V. 9. № e002960.
<https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002960>
13. Bayle G.L. Recherches sur la phthisie pulmonaire: ouvrage lu à la Société de la faculté de médecine de Paris, dans diverses séances, en 1809 et 1810. Paris: Gabon, 1810. 439 p.
14. Boutilier A.J., ElSawa S.F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 13.
<https://doi.org/10.3390/ijms22136995>
15. Brandenburg J., Reiling N. The Wnt blows: On the functional role of Wnt signaling in mycobacterium tuberculosis infection and beyond // Front. Immunol. 2016. V. 7. № 635.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00635>
16. Caetano M. S., Zhang H., Cumpian A. et al. IL6 blockade reprograms the lung tumor microenvironment to limit the development and progression of K-ras-mutant lung cancer // Cancer Res. 2016. V. 76. № 11. P. 3189–3199.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2840>
17. Cao S., Li J., Lu J. et al. Mycobacterium tuberculosis antigens repress Th1 immune response suppression and promotes lung cancer metastasis through PD-1/PDL-1 signaling pathway // Cell Death Dis. 2019. V. 10. № 44.
<https://doi.org/10.1038/s41419-018-1237-y>
18. Chai Q., Lu Z., Liu Z. et al. Lung gene expression signatures suggest pathogenic links and molecular markers for pulmonary tuberculosis, adenocarcinoma and sarcoidosis // Commun Biol. 2020. V. 3. № 604.
<https://doi.org/10.1038/s42003-020-01318-0>
19. Chen P.P., Li W., Wang Y. et al. Expression of Cyr61, CTGF, and WISP-1 Correlates with Clinical Features of Lung Cancer // PLoS ONE. 2007. V. 2. № e534.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000534>
20. Chen R., Ma L., Jiang C. et al. Expression and potential role of CCL4 in CD8+T cells in NSCLC // Clinic. Trans.Oncol. 2022. V. 24. № 12. P. 2420–2431.
<https://doi.org/10.1007/s12094-022-02913-9>
21. Cheng M.P., Chakra C., Yansouni C. et al. Risk of active tuberculosis in patients with cancer: A systematic review and metaanalysis // Clin. Infect. Dis. 2017. V. 64/ № 5. P. 635–644.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciw838>
22. Choi R., Kim K., Kim M. et al. Serum inflammatory profiles in pulmonary tuberculosis and their association with treatment response // J. Proteomics. 2016. V. 149. P. 23–30.
<https://doi.org/10.1016/j.jprot.2016.06.016>
23. Ciesielska A., Matyjek M., Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling // Cell. Mol. Life Sci. 2021. V. 78. № 4. P. 1233–1261.
<https://doi.org/10.1007/s00018-020-03656-y>
24. Cohen S.B., Gern B., Delahaye J. et al. Alveolar Macrophages Provide an Early Mycobacterium tuberculosis Niche and Initiate Dissemination // Cell Host Microbe. 2018. V. 24. № 3. P. 439–446.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.08.001>
25. Corrêa R.D.S., Rodrigues L., Pereira L. et al. Neutrophil CD64 expression levels in IGRA-positive individuals distinguish latent tuberculosis from active disease // Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 2019. V. 114. № e180579.
<https://doi.org/10.1590/0074-02760180579>
26. Kauffman K.D., Sakai S., Lora N.E. et al. PD-1 blockade exacerbates Mycobacterium tuberculosis infection in rhesus macaques // Sci Immunol. 2021. V. 6. № eabf3861.
<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abf3861>
27. Barber D.L., Mayer-Barber K.D., Feng C.G. et al. CD4 T Cells Promote Rather than Control Tuberculosis in the Absence of PD-1-Mediated Inhibition // J. Immunol. 2011. V. 186. № 3. P. 1598–1607.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003304>

28. Delgobo M., Mendes D., Kozlova E. et al. An evolutionary recent IFN/IL-6/CEBP axis is linked to monocyte expansion and tuberculosis severity in humans // *eLife*. 2019. V. 8. № e47013. <https://doi.org/10.7554/eLife.47013>
29. Dobler C.C., Cheung K., Nguyen J., Martin A. Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: A systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* 2017. V. 50. № 1700157. <https://doi.org/10.1183/13993003.00157-2017>
30. Duan S., Tsai Y., Keng P. et al. IL-6 signaling contributes to cisplatin resistance in non-small cell lung cancer via the up-regulation of anti-apoptotic and DNA repair associated molecules // *Oncotarget*. 2015. V. 6. № 29. P. 27651–27660. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4753>
31. Dyck L., Mills K.H.G. Immune checkpoints and their inhibition in cancer and infectious diseases // *Eur. J. of Immunol.* 2017. V. 47. № 5. P. 765–779. <https://doi.org/10.1002/eji.201646875>
32. Fedorov A.A., Ermak N.A., Gerashchenko T.S. et al. Polarization of Macrophages: Mechanisms, Markers and Factors of Induction // *Siberian Journal of Oncology*. 2022. V. 21. № 4. P. 124–136. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-4-124-136>
33. Friedrich G. Peripheral lung cancers on the floor near pleural scars. // *Virchows Arch. path Anat.* 1939. V. 304. P. 230–247. <https://doi.org/10.1007/BF02595199>
34. Georgieva M., Sia J., Bizzell E. et al. Mycobacterium tuberculosis GroEL2 modulates dendritic cell responses // *Infect. Immun.* 2018. V. 11. № 4. P. 359–374. <https://doi.org/10.1159/000495528>
35. Grahnert A., Weiss R., Schilling E. et al. CD14 counterregulates lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α production in a macrophage subset // *J. Innate Immun.* 2019. V. 11. № 4. P. 359–374. <https://doi.org/10.1159/000495528>
36. Gupta A.N., Kumar P., Araújo-Pereira M. et al. Baseline IL-6 is a biomarker for unfavourable tuberculosis treatment outcomes: a multisite discovery and validation study. // *Eur. Respir. J.* 2022. V. 59. № 2100905. <https://doi.org/10.1183/13993003.00905-2021>
37. Hamilton F., Schurz H., Yates T.A. et al. Altered IL-6 signalling and risk of tuberculosis disease: a meta-analysis and Mendelian randomisation study. // *medRxiv*. Preprint. 2023. <https://doi.org/10.1101/2023.02.07.23285472>
38. Ho L.J., Yang H.Y., Chung C.H. et al. Increased risk of secondary lung cancer in patients with tuberculosis: A nationwide, population-based cohort study. // *PLoS One*. V. 16. № e0250531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250531>
39. Hofman P., Vouret-Craviari V. Microbes-induced EMT at the crossroad of inflammation and cancer // *Gut Microbes*. 2012. V. 3. № 3. P. 176–185. <https://doi.org/10.4161/gmic.20288>
40. Holla S., Ghorpade D., Singh V. et al. Mycobacterium bovis BCG promotes tumor cell survival from tumor necrosis factor- α -induced apoptosis // *Mol. Cancer*. 2014. V. 13. № 210. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-210>
41. Hwang K., Paik S.S., Lee S.H. Impact of pulmonary tuberculosis on the EGFR mutational status and clinical outcome in patients with lung adenocarcinoma // *Cancer Res. Treat.* 2019. V. 51. № 1. P. 158–168. <https://doi.org/10.4143/crt.2018.084>
42. Hwang, S.Y., Kim J.Y., Lee H.S. et al. Pulmonary Tuberculosis and Risk of Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Clin. Med.* 2022. V. 11. № 765. <https://doi.org/10.3390/jcm11030765>
43. Iwai Y., Terawaki S., Ikegawa M. et al. PD-1 inhibits antiviral immunity at the effector phase in the liver // *J. Exp. Med.* 2003. V. 198. № 1. P. 39–50. <https://doi.org/10.1084/jem.20022235>
44. Jurado J.O., Alvarez I.B., Pasquinelli V. et al. Programmed Death (PD)-1:PD-Ligand 1/PD-Ligand 2 Pathway Inhibits T Cell Effector Functions during Human Tuberculosis // *J. Immunol.* 2008. V. 181. № 1. P. 116–125. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.1.116>
45. Karin M., Lawrence T., Nizet V. Innate immunity gone awry: Linking microbial infections to chronic inflammation and cancer // *Cell*. 2006. V. 124. № 4. P. 823–835. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.016>
46. Kim H.R., Hwang S.S., Ro Y.K. et al. Solid-organ malignancy as a risk factor for tuberculosis // *Respirology*. 2008. V. 13. № 3. P. 413–419. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01282.x>
47. Kim Y., Park S.Y., Jung H. et al. Inhibition of NADPH oxidase 4 (NOX4) signaling attenuates tuberculous pleural fibrosis // *J. Clin. Med.* 2019. V. 8. № 116. <https://doi.org/10.3390/jcm8010116>
48. Königshoff M. Lung cancer in pulmonary fibrosis: Tales of epithelial cell plasticity // *Respiration*. 2011. V. 81. № 5. P. 353–358. <https://doi.org/10.1159/000326299>
49. Kuo C.H., Lo C.Y., Chung F.T. et al. Concomitant active tuberculosis prolongs survival in non-small cell lung cancer: A study in a tuberculosis-endemic country // *PLoS ONE*. 2012. V. 7. № e33226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033226>
50. Lakshmi S.P., Reddy A.T., Banno A., Reddy R.C. PPAR Agonists for the Prevention and Treatment of Lung Cancer // *PPAR Res.* 2017. V. 2017. № 8252796. <https://doi.org/10.1155/2017/8252796>

51. *Langan E.A., Graetz V., Allerheiligen J. et al.* Immune checkpoint inhibitors and tuberculosis: an old disease in a new context // *The Lancet Oncol.* 2020. V. 21. № 1. P. e55–e65.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30674-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30674-6)
52. *Lavin Y., Kobayashi S., Leader A. et al.* Innate Immune Landscape in Early Lung Adenocarcinoma by Paired Single-Cell Analyses // *Cell.* 2017. V. 169. № 4. P. 750–765.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.014>
53. *Lázár-Molnár E., Gácsér A., Freeman G. et al.* The PD-1/PD-L costimulatory pathway critically affects host resistance to the pathogenic fungus *Histoplasma capsulatum* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008. V. 105. № 7. P. 2658–2663.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0711918105>
54. *Li L., Liu Y.D., Zhan Y.T. et al.* High levels of CCL2 or CCL4 in the tumor microenvironment predict unfavorable survival in lung adenocarcinoma // *Thorac. Cancer.* 2018. v. 9. № 7. P. 775–784.
<https://doi.org/10.1111/1759-7714.12643>
55. *Liang H.Y., Li X.L., Yu X.S. et al.* Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: A systematic review // *Int. J. Cancer.* 2009. V. 125. № 12. P. 2936–2944.
<https://doi.org/10.1002/ijc.24636>
56. *Liao K.M., Shu C.C., Liang F.W. et al.* Risk Factors for Pulmonary Tuberculosis in Patients with Lung Cancer: A Retrospective Cohort Study // *J. Cancer.* 2023. V. 125. № 12. P. 2936–2944.
<https://doi.org/10.1002/ijc.24636>
57. *Lim R.J., Liu B., Krysan K., Dubinett S.M.* Lung cancer and immunity markers // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2020. V. 29, № 12. P. 2423–2430.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0716>
58. *Liu K., Wang D., Yao C. et al.* Increased Tuberculosis Incidence Due to Immunotherapy Based on PD-1 and PD-L1 Blockade: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front. Immunol.* 2022. V. 13. № 727220.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.727220>
59. *Liu Q., Gao Y., Ou Q. et al.* Differential expression of CD64 in patients with *Mycobacterium tuberculosis* infection: A potential biomarker for clinical diagnosis and prognosis // *J. Cell. Mol. Med.* 2020. V. 24. № 23. P. 13961–13972.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.16004>
60. *Luczynski P., Poulin P., Romanowski K., Johnston J.C.* Tuberculosis and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE.* 2022. V. 17. № e0278661.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278661>
61. *Luo Y.H., Wu C.H., Wu W.S. et al.* Association between tumor epidermal growth factor receptor mutation and pulmonary tuberculosis in patients with adenocarcinoma of the lungs // *J. Thorac. Oncol.* 2012. V. 7. № 2. P. 299–305.
<https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31823c588d>
62. *Malik A.A., Sheikh J.A., Ehtesham N.Z. et al.* Can *Mycobacterium tuberculosis* infection lead to cancer? Call for a paradigm shift in understanding TB and cancer // *Int. J. Med. Microbiol.* 2022. V. 312. № 151558.
<https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2022.151558>
63. *Martinez A.N., Mehra S., Kaushal D.* Role of interleukin 6 in innate immunity to *mycobacterium tuberculosis* infection // *J. Infect. Dis.* 2013. V. 207. № 8. P. 1253–1261.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jit037>
64. *de Martino M., Lodi L., Galli L., Chiappini E.* Immune Response to *Mycobacterium tuberculosis*: A Narrative Review // *Front. Pediatr.* 2019. V. 7. № 350.
<https://doi.org/10.3389/fped.2019.00350>
65. *Matsuyama W., Kubota R., Hashiguchi T. et al.* Purified protein derivative of tuberculin upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in T lymphocytes in vitro // *Immunology.* 2002. V. 106. № 1. P. 96–101.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2002.01395.x>
66. *Moghaddam S.J., Li H., Cho S.N. et al.* Promotion of lung carcinogenesis by chronic obstructive pulmonary disease-like airway inflammation in a K-ras-induced mouse model // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009. V. 40. № 4. P. 443–453.
<https://doi.org/10.1165/rcmb.2008-0198OC>
67. *Mueller S.N., Vanguri V.K., Ha S.J. et al.* PD-L1 has distinct functions in hematopoietic and nonhematopoietic cells in regulating T cell responses during chronic infection in mice // *J. Clin. Invest.* 2010. V. 120. № 7. P. 2508–2515.
<https://doi.org/10.1172/JCI40040>
68. *Nalbandian A., Yan B.S., Pichugin A. et al.* Lung carcinogenesis induced by chronic tuberculosis infection: The experimental model and genetic control // *Oncogene.* 2009. V. 28. № 17. P. 1928–1938.
<https://doi.org/10.1038/onc.2009.32>
69. *Nieto M.A.* The ins and outs of the epithelial to mesenchymal transition in health and disease // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2011. V. 27. P. 347–376.
<https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-092910-154036>
70. *Ntanasis-Stathopoulos I., Fotiou D., Terpos E.* CCL3 Signaling in the Tumor Microenvironment // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020. V. 1231. P. 13–21.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-36667-4_2
71. *Ogawa H., Koyanagi-Aoi M., Otani K. et al.* Interleukin-6 blockade attenuates lung cancer tissue construction integrated by cancer stem cells // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 12317.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-12017-y>
72. *Patsoukis N., Brown J., Petkova V. et al.* Selective Effects of PD-1 on Akt and Ras Pathways Regulate Molecular Components of the Cell Cycle and Inhibit T Cell Proliferation // *Sci Signal.* 2012. V. 5. № ra46.
<https://doi.org/10.1126/scisignal.2002796>

73. *Pintha K., Chaiwangyen W., Yodkeeree S. et al.* Suppressive effects of rosmarinic acid rich fraction from perilla on oxidative stress, inflammation and metastasis ability in A549 cells exposed to PM via C-jun, P-65-Nf-Kb and akt signaling pathways // *Biomolecules*. 2021. V. 11. № 1090. <https://doi.org/10.3390/biom11081090>
74. *Qin Y., Chen Y., Chen J. et al.* The relationship between previous pulmonary tuberculosis and risk of lung cancer in the future // *Infect. Agent. Cancer*. 2022. V. 17. № 20. <https://doi.org/10.1186/s13027-022-00434-2>
75. *Reddy C.R.* Immunomodulatory role of PPAR-gamma in alveolar macrophages // *J. Investing. Med.* 2008. V. 56. № 2. P. 522–527. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e3181659972>
76. *Refai A., Gritli S., Barbouche M.R., Essafi M.* Mycobacterium tuberculosis virulent factor ESAT-6 drives macrophage differentiation toward the pro-inflammatory M1 phenotype and subsequently switches it to the anti-inflammatory M2 phenotype // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018. V. 8. № 327. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00327>
77. *Ren Y., Cao L., Wang L. et al.* Autophagic secretion of HMGB1 from cancer-associated fibroblasts promotes metastatic potential of non-small cell lung cancer cells via NF- κ B signaling // *Cell Death Dis.* 2021. V. 12. № 858. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04150-4>
78. *Ruano M.J., Hernández-Hernando S., Jiménez A. et al.* Nitric oxide-induced epidermal growth factor-dependent phosphorylations in A431 tumour cells // *Eur. J. Biochem.* 2003. V. 270. № 8. P. 1828–1837. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03546.x>
79. *Sakai S., Kauffman K.D., Sallin M.A. et al.* CD4 T Cell-Derived IFN- γ Plays a Minimal Role in Control of Pulmonary Mycobacterium tuberculosis Infection and Must Be Actively Repressed by PD-1 to Prevent Lethal Disease // *PLoS Pathog.* 2016. V. 12. № e1005667. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005667>
80. *Saukkonen J.J., Bazydlo B., Thomas M. et al.* β -chemokines are induced by Mycobacterium tuberculosis and inhibit its growth // *Infect. Immun.* 2002. V. 70. № 4. P. 1684–1693. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.4.1684-1693.2002>
81. *Shen L., Shi H., Gao Y., et al.* The characteristic profiles of PD-1 and PD-L1 expressions and dynamic changes during treatment in active tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb)*. 2016. V. 101. P. 146–150. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2016.10.001>
82. *Sivakumar S., Lucas F.A.S., McDowell T.L. et al.* Genomic landscape of atypical adenomatous hyperplasia reveals divergent modes to lung adenocarcinoma // *Cancer Res.* 2017. V. 77. № 22. P. 6119–6130. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1605>
83. *Su S., Ye M.F., Cai X.T. et al.* Assessment of anti-PD-(L)1 for patients with coexisting malignant tumor and tuberculosis classified by active, latent, and obsolete stage // *BMC Med.* 2021. V. 19. № 322. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02194-z>
84. *Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA: Cancer J. Clin.* 2021. V. 71. № 3. P. 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
85. *Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T.* IL-6 in inflammation, immunity, and disease // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. V. 6. № a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
86. *Tebruegge M., Dutta B., Donath S. et al.* Mycobacteria-specific cytokine responses detect tuberculosis infection and distinguish latent from active tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015. V. 192. № 4. P. 485–499. <https://doi.org/10.1164/rccm.201501-0059OC>
87. *Tezera L.B., Bielecka M.K., Ogongo P. et al.* Anti-PD-1 immunotherapy leads to tuberculosis reactivation via dysregulation of TNF- α // *eLife*. 2020. V. 9. № e52668. <https://doi.org/10.7554/eLife.52668>
88. *Thada S., Horvath G.L., Müller M.M. et al.* Interaction of TLR4 and TLR8 in the innate immune response against mycobacterium tuberculosis // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 1560. <https://doi.org/10.3390/ijms22041560>
89. *Ting L.M., Kim A.C., Cattamanchi A., Ernst J.D.* Mycobacterium tuberculosis Inhibits IFN- γ Transcriptional Responses Without Inhibiting Activation of STAT1 // *J. Immunol.* 1999. V. 163. № 7. P. 3898–3906.
90. *Tousif S., Singh Y., Prasad D.V. et al.* T cells from programmed death-1 deficient mice respond poorly to mycobacterium tuberculosis infection // *PLoS ONE*. 2011. V. 6. № e19864. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019864>
91. *Trinath J., Maddur M.S., Kaveri S.V. et al.* Mycobacterium tuberculosis Promotes Regulatory T-Cell Expansion via Induction of Programmed Death-1 Ligand 1 (PD-L1, CD274) on Dendritic Cells // *J. Infect. Dis.* 2012. V. 205. № 4. P. 694–696. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir820>
92. *Tugues S., Burkhard S.H., Ohs I. et al.* New insights into IL-12-mediated tumor suppression // *Cell Death Differ.* 2015. V. 22. № 2. P. 237–246. <https://doi.org/10.1038/cdd.2014.134>
93. *Wang J., Ge P., Qiang L., et al.* The mycobacterial phosphatase PtpA regulates the expression of host genes and promotes cell proliferation // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. № 244. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00279-z>

94. Wieland C.W., van der Windt G.J., Wiersinga W.J. *et al.* CD14 contributes to pulmonary inflammation and mortality during murine tuberculosis // *Immunology*. 2008. V. 125. № 2. P. 272–279. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.02840.x>
95. Woo S.J., Kim Y., Jung H. *et al.* Tuberculous fibrosis enhances tumorigenic potential via the nox4–autophagy axis // *Cancers*. 2021. V. 13. № 687. <https://doi.org/10.3390/cancers13040687>
96. Xiong K., Sun W., He Y., Fan L. Advances in molecular mechanisms of interaction between *Mycobacterium tuberculosis* and lung cancer: A narrative review // *Transl. Lung Cancer Res*. 2021. V. 10. № 10. P. 4012–4026. <https://doi.org/10.21037/tlcr-21-465>
97. Yang R., Yao L., Shen L. *et al.* IL-12 expands and differentiates human V γ 2V δ 2 T effector cells producing antimicrobial cytokines and inhibiting intracellular mycobacterial growth // *Front. Immunol*. 2019. V. 10. № 913. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00913>
98. Yin W., Tong Z.H., Cui A. *et al.* PD-1/PD-Ls pathways between CD4⁺ T cells and pleural mesothelial cells in human tuberculous pleurisy // *Tuberculosis (Edinb)*. 2014. V. 94. № 2. P. 131–139. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2013.10.007>
99. Yu Y.Y., Pinsky P.F., Caporaso N.E. *et al.* Lung cancer risk following detection of pulmonary scarring by chest radiography in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial // *Arch. Intern. Med*. 2008. V. 168. № 21. P. 2326–2332. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.21.2326>
100. Zaemes J., Kim C. Immune checkpoint inhibitor use and tuberculosis: a systematic review of the literature // *Eur. J. Cancer*. 2020. V. 132. P. 168–175. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.03.015>
101. Zhao W., Wang L., Wang Y. *et al.* Injured Endothelial Cell: A Risk Factor for Pulmonary Fibrosis // *Int. J. Mol. Sci*. 2023. V. 24. № 8749. <https://doi.org/10.3390/ijms24108749>
102. Zhou Y., Hu Z., Cao S. *et al.* Concomitant *Mycobacterium tuberculosis* infection promotes lung tumor growth through enhancing Treg development // *Oncol. Rep*. 2017. V. 38. № 2. P. 685–692. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5733>
103. World Health Organization. Global tuberculosis report 2022. URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022> (Accessed 27 Oct 2022).

Lung Cancer and Pulmonary Tuberculosis: Key Features of Molecular Mechanisms of Concomitant Disease

**G. M. Agafonov^{1, 2 *}, G. G. Kudriashov¹, U. S. Krylova¹, T. S. Zubareva¹,
I. M. Kvetnoy^{1, 2}, P. K. Yablonskiy^{1, 2}**

¹*Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, 191036 Russia*

²*Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia*

**e-mail: g.agafonov.98@gmail.com*

Abstract — Lung cancer and pulmonary tuberculosis have long been significant problems for global health, occupying leading positions in terms of morbidity and mortality in both developed and developing countries. Numerous clinical and experimental studies have allowed to get knowledge of the mechanisms of development of these pathological processes individually, the impact of diseases on the macroorganism, and various options of treatment. According to population studies, the interaction between these two processes is undeniable — both active tuberculosis and post-tuberculosis changes are equally risk factors for the development of neoplastic processes, and malignant tumors create favorable conditions and predispositions for the development of mycobacterial infection. However, the mechanisms of interaction between these two diseases in concomitant cases remain opened and insufficiently studied. This literature review provides a detailed description of the variants of lung cancer and pulmonary tuberculosis combinations, the pathophysiological basis of the interaction between infectious and neoplastic processes: modulation of the immune response by *M. tuberculosis* and lung tumor; oncogenic signaling pathways activated by tuberculosis infection; mechanisms of epithelial-mesenchymal transition in post-tuberculosis scar changes and its role in the formation of so-called "scarcinoma"; the relationship between tumor-mediated and tuberculosis-associated immunosuppression; the role of the PD-1: PD-L signaling pathway, and the influence of modern types of anti-tumor immunotherapy on the course of these pathological processes. The final part of the review presents our own data from experimental studies on the combination of cancer and tuberculosis in a laboratory model, identifying promising directions for further research on this issue.

Key words: lung cancer, pulmonary tuberculosis, concomitant lung cancer and tuberculosis

УДК 577.121.2; 576.344; 57.022; 57.011

АУТОФАГИЯ В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ: ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ И СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ

© 2024 г. А. В. Чурилова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: churilovaav@infran.ru

Поступила в редакцию 12.04.2024 г.

После доработки 29.05.2024 г.

Принята к публикации 13.06.2024 г.

Аутофагия — внутриклеточный механизм изоляции, транспорта и деградации макромолекул и органелл. Физиологическое значение аутофагии заключается, во-первых, в поддержании постоянства внутриклеточной среды за счет своевременной утилизации белков с нарушенной структурой и поврежденных органелл. Во-вторых, за счет избирательной деградации макромолекул аутофагия поставляет клетке мономеры, которые далее используются ею для синтеза новых соединений, что служит для обеспечения перестройки клеточного метаболизма в процессах клеточной дифференциации, онтогенеза и адаптации к действию факторов внешней среды. Аутофагия является исключительно важным механизмом для поддержания нормального функционирования постмитотических и дифференцированных клеток, в том числе нейронов. Нарушения аутофагии в нейронах приводят к формированию белковых конгломератов, накоплению поврежденных клеточных органелл, дегенерации нервных волокон и гибели клеток, что часто наблюдается при развитии некоторых форм нейродегенеративных заболеваний. Кроме того, установлена роль аутофагии в реализации синаптической пластичности и механизмах памяти. Поскольку аутофагия оказывает существенное влияние на клеточный метаболизм, исследование регуляции и основных путей реализации этого механизма может иметь решающее значение в поиске средств и подходов в лечении и профилактике многих патологий, прогрессирующих с возрастом. В данном обзоре описаны основные понятия процесса аутофагии, обобщены ключевые функции аутофагии в клетках, а также представлены современные данные о ее роли в обеспечении нормального метаболизма и реализации специфических функций нейронов.

Ключевые слова: аутофагия, нейроны, мозг, синаптическая пластичность, гипоксия

DOI: 10.31857/S0301179824030056 **EDN:** BBDSQB

ВВЕДЕНИЕ

Термин аутофагия — от греческих слов “ауто-” (само-) и “фагос” (поглощающий) — был известен уже в 19 веке и его широко использовали для описания эффекта постепенного истощения органов и тканей животных при длительном голодании. Первое упоминание аутофагии встречается в научных трудах французского ученого М. Anselmier, который, предположительно, и ввел понятие аутофагии как механизма, посредством которого органы и ткани используют само вещество ткани для продления жизни организма [78]. Однако

более современное понимание аутофагии было предложено в середине XX в. бельгийским ученым Christian de Duve, который впервые выявил и описал лизосомы и вслед за этим двухмембранные структуры, содержащие клеточные органеллы на разных этапах деградации, которые он назвал аутофагосомами [35]. Понимание механизма аутофагии менялось и усложнялось со временем. Вначале предполагали, что аутофагия в большей степени представляет собой неселективный механизм грубой деградации белков и клеточных органелл. Однако позже, после того, как в 1992 г. группой под руководством Yoshinori Ohsumi были открыты основные гены *atg* (autophagy-related genes), участвующие в процессе аутофагии, в ходе последующих многочисленных исследований стало понятно, что механизм аутофагии многоступенчатый, сложный в регуляции и высоко избирательный [62, 70, 104,

Сокращения: ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство; АМПА — α-амино-3-гидроксис-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота.

107, 152]. За исследования в области аутофагии Christian de Duve была присуждена Нобелевская премия в 1974 г. и Yoshinori Ohsumi – в 2016 г. [53].

Согласно современным представлениям, аутофагия представляет собой внутриклеточный катаболический процесс, который способствует систематической деградации и непрерывной рециркуляции клеточных компонентов через лизосомно-зависимый путь [69, 84, 104]. Вопрос, для чего эта деградация нужна клетке и что она обеспечивает, является ключевым в понимании роли аутофагии. Целью деградации является не просто элиминация материала, но производство за счет избирательной деградации мономеров, которые далее используются клеткой для синтеза новых соединений, обеспечивающих жизнедеятельность клетки и ее обновление, а также перестройку ее метаболизма при изменяющихся условиях среды, в процессах метаморфоза и дифференциации. Аутофагия служит динамической системой рециркуляции клеточных элементов, выполняющей в целом гомеостатическую и адаптивную функции. Эти функции исключительно важны для дифференцированных и постмитотических клеток, в том числе нейронам. Нарушения в механизмах аутофагии в нейронах приводят к неправильному формированию дендритного дерева, аксонов, изменению строения и состава шипиков, а также накоплению токсичных белковых конгломератов и поврежденных митохондрий, и их тесно связывают с прогрессированием ряда нейродегенеративных заболеваний [19, 52, 74, 84, 98]. Кроме того, все большее количество работ свидетельствуют о важной роли аутофагии в обеспечении синаптической пластичности [18, 90, 138]. Механизм аутофагии задействован в реакциях нейронов мозга на большое число воздействий, в том числе гипоксию, ишемию и голодание, и поэтому является важным объектом для исследований [26, 66, 98]. Целью настоящего обзора является обобщение основных свойств и принципов аутофагии и представление современных данных об их реализации в нервной системе.

АУТОФАГИЯ В ДЕГРАДАЦИОННОЙ СИСТЕМЕ КЛЕТКИ

Виды аутофагии

Клеточный гомеостаз зависит от равновесия между биосинтезом и катаболизмом макромолекул. В эукариотических клетках выделяют два основных процесса деградации белков: протеосомальная и лизосомальная [18, 30]. Протеосомальная система деградации в большей степени специфична для короткоживущих белков, в то время как многие мембранные белки, а также другие классы соединений и клеточные органеллы деградируют посредством

лизосомальной системы [18]. Аутофагия является частью лизосомальной системы деградации и объединяет в себе функции изоляции и доставки внутриклеточного материала к лизосоме [102].

Функционально выделяют три основных типа аутофагии: шаперон-зависимая, микроаутофагия и макроаутофагия.

При шаперон-зависимой аутофагии целевые белки доставляются к лизосоме белками-шаперонами (в частности Hsc70, Heat shock cognate 70), которые распознают на поверхности поврежденного белка специфическую последовательность KFERQ [11]. Данный мотив присутствует примерно у 30% всех белков клетки [39]. В нативном состоянии белка KFERQ-мотив может находиться внутри белковой глобулы. При диссоциации глобул или нарушении конформации белка, а также вследствие посттрансляционных модификаций белка данный мотив оказывается на поверхности и служит сигналом для распознавания шаперонами. Шапероны доставляют поврежденный белок к поверхности лизосомы, где специфические рецепторы-транспортёры (в частности LAMP2A, Lysosome-associated membrane protein type 2A), локализуемые в мембране, переносят его внутрь органеллы [11, 33, 34].

При микроаутофагии происходит неспецифическое поглощение лизосомой небольших компонентов цитоплазмы за счет образования выпячиваний в самой мембране лизосомы.

При макроаутофагии происходит синтез отдельной двухмембранной структуры – фагосомы, внутрь которой изолируется поврежденный белок или целая клеточная органелла [128]. Аутофагосомы далее сливаются с лизосомами, образуя аутофаголизосому, внутри которой происходит деградация содержимого. Источником мембраны для аутофагосом служит прежде всего эндоплазматический ретикулум, а также комплекс Гольджи, митохондрии и плазматическая мембрана [125, 154, 157].

Регуляция и компоненты макроаутофагии

Процесс формирования аутофагосомы регулируется большим количеством белков и происходит под влиянием так называемых белков семейства Atg, которые впервые были описаны на дрожжах, но являются высоко консервативными у всех эукариот, включая млекопитающих [70, 107, 149, 155]. Белки этого семейства, образуя регуляторные и активационные комплексы, последовательно вовлекаются в формирование растущей аутофагосомы. Насчитывают шесть различных комплексов, формируемых при участии белков Atg, однако роль этих комплексов во многом не изучена [43, 103]. Инициация сборки аутофагосом начинается с дефосфорилирования киназы Ulk-1 (Unc-51-like

autophagy activating kinase 1), в результате чего она активируется и формирует комплекс ULK-1 с белками Atg101, Atg13, FIP200 [43]. Комплекс ULK-1, в свою очередь, фосфорилирует белок Beclin1 [129]. Следующий комплекс, в который входят Beclin1, а также Atg14, VPS34/PI3KIII и VPS15/PIK3R4, является первичным звеном в начале сборки аутофагосомы [43, 65].

Фосфорилирование/дефосфорилирование Ulk-1 регулируется за счет комплекса mTORC1 (mammalian Target of rapamycin complex 1). mTORC1 фосфорилирует киназу Ulk-1, оказывая ингибиторное действие на нее и блокируя таким образом, начало сборки аутофагосом [65]. В свою очередь mTORC1, реагируя на уровень аминокислот в клетке [117], реципрокно регулирует уровень трансляции белков и уровень их деградации посредством аутофагии и потому является важнейшим регулятором метаболизма клеток в ответ на изменения окружающей среды [158]. Вместе с тем mTORC1 конвергирует на себе другие сигнальные пути в клетке, в том числе опосредованные нейротрофическими факторами [17, 158]. В частности, установлена возможность регуляции mTOR с помощью BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) [110, 115]. BDNF действует через семейство тирозин-киназных рецепторов TrkB (Tyrosine kinase receptor-kinase B), которые активируют сигнальные пути, опосредованные MAPK, Akt/PI3K и PLC-g. В свою очередь, PI3K/Akt активирует mTOR и таким образом функционально связывает действие BDNF с аутофагией. Показано, что BDNF подавляет активность аутофагии за счет mTOR и генетическое ингибирование BDNF приводит к усилению аутофагии в мозге мышей [110].

Одним из важных и хорошо изученных белков семейства Atg является Atg8 или его гомолог у млекопитающих — LC3 (light chain protein). При формировании аутофагосомы к цитоплазматической форме белка LC3 (LC3-I) присоединяется молекула фосфотидилэтаноламина, в результате чего получается активная липидированная форма белка — LC3-II, которая может встраиваться в мембрану аутофагосомы. Большинство белков семейства Atg отсоединяются от сформированной аутофагосомы и возвращаются в цитоплазму. В отличие от них LC3-II остается связанным с мембраной аутофагосомы и потому является одним из наиболее часто используемых и известных маркеров макроаутофагии [101]. По паттерну окрашивания LC3 на гистологических препаратах можно судить о количестве аутофагосом, а по изменению соотношения LC3-I и LC3-II форм, выявляемых с помощью вестерн блоттинга, — об активности макроаутофагии. Известно, что LC3 является рецептором для распознавания и транслокации поврежденного белка внутрь аутофагосомы, а также он необходим для формирования и роста аутофагосомы [83]. В

аутофагосому могут попадать как участки цитоплазмы с клеточными органеллами (неселективная аутофагия), так и клеточные органеллы, которые после повреждения приобретают специфический сигнал полиубиквитинирования на поверхности, который распознается белками-посредниками [32, 62]. Белки-посредники имеют два сайта связывания: один для сигнальной последовательности на поверхности поврежденного белка или органеллы, а другой — для рецептора на поверхности аутофагосомы (обычно это LC3-II) [62]. Таким образом они направляют поврежденную внутриклеточную структуру к аутофагосоме. Одним из наиболее хорошо изученных посредников является белок p62/SQSTM1 (sequestome 1), который имеет убиквитин-связывающий домен UBA1 (ubiquitin binding in ABIN and NEMO) и LC3-связывающий домен LIR (LC3-interacting region). Белок p62 также часто используют для оценки процесса аутофагии.

В отличие от других механизмов внутриклеточной деградации, макроаутофагия представляет собой единственный известный внутриклеточный механизм, позволяющий приводить к деградации не только отдельные белки, но и крупные клеточные элементы. В частности, макроаутофагия была описана для белковых бляшек, митохондрий, пероксисом, эндоплазматического ретикулума, миелина [62].

Особенности аутофагии в нейронах

В покое, при отсутствии внешних воздействий, в клетках и тканях уровень активности аутофагии поддерживается на определенном постоянном базальном уровне и может значительно усиливаться при внешних воздействиях [100]. В нейронах в условиях покоя также постоянно образуются аутофагосомы, при этом они могут формироваться не только в соме нейрона, но и в дендритах и дистальных отделах аксона [21, 27, 81, 91–93, 147]. Биогенез и транспорт аутофагосом в дендритах и аксонах различается: в аксоне аутофагосомы формируются в пресинаптической области и далее ретроградно продвигаются к соме клетки, тогда как в дендритах аутофагосомы могут двигаться в обоих направлениях [81, 91, 92, 142, 147]. Эти различия подтверждаются наличием разной ориентации микротрубочек, располагающихся однополярно в аксонах и имеющих смешанную полярность в дендритах [68]. Считается, что ретроградный путь аксональной аутофагии обеспечивает прежде всего транспорт молекул из дистальных участков аксона в сомю. В частности, недавно было показано, что путем аутофагии могут транспортироваться в сомю активированные TrkB-рецепторы, и это во многом опосредует нейротрофическое действие BDNF [77]. Вместе с тем различия в биогенезе и направлениях движения аутофагосом между дендритами

и аксонами могут свидетельствовать о некоторой специфике выполняемых этими отделами функций [93].

О ФУНКЦИЯХ АУТОФАГИИ

Гомеостатическая роль аутофагии, “контроль качества” и нейродегенеративные заболевания

Клеточный метаболизм состоит из постоянной рециркуляции и обновления клеточных элементов, что достигается за счет баланса между процессами синтеза новых элементов (анаболизма) и деградации ненужных или поврежденных элементов (катаболизма). Аутофагия является одной из основных деградационных систем клетки и во многом обеспечивает элиминацию поврежденных клеточных белков и органелл, что необходимо для поддержания нормального функционального состояния большинства постмитотических дифференцированных клеток, и выполняет гомеостатическую роль. Так, например, в большом количестве исследований показано, что блокирование или делеция ключевых генов аутофагии *atg5* или *atg7* в разных органах (печени, поджелудочной железе, почке, сердечной мышце, скелетной мускулатуре) приводит к схожим патологическим изменениям на молекулярном уровне, а именно к накоплению убиквитинированных p62-содержащих белковых образований и поврежденных органелл, прежде всего митохондрий и эндоплазматического ретикула [41, 54, 63, 73, 96, 106, 121]. На макроуровне наблюдается гипертрофия печени и сердца, с возрастом у животных развивается атрофия саркомеров и скелетной мускулатуры. При мозаичной делеции *atg5* (делеция осуществляется только в некоторых популяциях клеток различных тканей) или с делецией *atg7* в гепатоцитах увеличивается частота спонтанного образования опухоли в печени [60, 151]. В нервной системе при блокировании аутофагии наблюдаются схожие внутриклеточные нарушения. В частности, ингибирование генов *atg5* или *atg7* приводит к формированию белковых включений в пирамидных нейронах, клетках Пуркинье в коре мозжечка, в дофаминергических нейронах среднего мозга мышей [46, 52, 74], а блокирование *atg7* во всем мозге приводит к накоплению альфа-синуклеина и LRRK2 в пресинаптической области [46]. У животных с дефектами аутофагии наблюдаются локомоторные неврологические нарушения [52, 74].

Нейроны являются высокодифференцированными клетками и остаются в постмитотическом состоянии на протяжении всей оставшейся жизни организма. Несмотря на то, что в головном мозге существуют зоны нейрогенеза, тем не менее, согласно текущим представлениям, полностью пул

нейронов не обновляется в течение жизни организма. Большинство клеток организма, способных к делению, избавляются от накопленных токсинов во время клеточного деления. Поскольку нейроны лишены возможности избавиться от поврежденных клеточных элементов или токсинов путем деления, им необходимы дополнительные способы элиминации поврежденных белков и органелл [45, 144]. Кроме того, в силу особенностей строения, а именно наличия длинных отростков, нейронам необходимы дополнительные механизмы транспорта и циркуляции органелл внутри клетки [146]. Аутофагия во многом обеспечивает эти функции и поэтому считается исключительно важным механизмом для нормального функционирования нейронов. В моделях на животных показано, что нарушения аутофагии могут лежать в основе патогенеза многих форм нейродегенеративных заболеваний, включая рассеянный склероз, Болезнь Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона, поскольку вызывают схожие патологические изменения [19, 21, 30, 45, 71, 81, 84, 98, 144]. Действительно, при болезни Альцгеймера у человека *post mortem* выявлено накопление аутофагических вакуолей в нейронах, что свидетельствует о важной роли аутофагии в патогенезе заболевания или о возможной ее компенсаторной роли при прогрессировании заболевания [21, 111].

Патогенез нейродегенеративных заболеваний часто связан с токсическим эффектом белковых включений и поврежденных митохондрий, которые накапливаются в клетке в большом количестве. Агрегированные белки обычно устойчивы к расщеплению, они не могут подвергаться деградации в протеосоме и часто блокируют ее функцию [16, 29]. Поэтому возможность реализации деградации с помощью альтернативной системы, аутофагии, рассматривается многими авторами в качестве перспективного подхода для элиминации белковых бляшек и поврежденных органелл при нейродегенеративных заболеваниях [22, 29, 38]. Имеется достаточно много работ, свидетельствующих о положительном эффекте применения активаторов аутофагии в замедлении прогрессирования неврологических симптомов и в уменьшении числа белковых включений в моделях нейродегенеративных заболеваний на животных [44]. В частности, рапамицин (ингибитор mTOR) снижал количество полиглутаминовых последовательностей и гибель клеток в модели болезни Хантингтона *in vitro* и *in vivo* [124]. В моделях с дефектом белка Parkin и трансгенной оверэкспрессией тау-протеина на мышах применение трегалозы, mTOR-независимого активатора аутофагии, усиливало аутофагию, уменьшало аккумулялирование тау-протеина и снижало гибель дофаминергических нейронов [126]. Рапамицин и трегалоза также уменьшали количество белковых бляшек и патологий в моделях рассеянного склероза и болезни Альцгеймера

на животных [25, 111, 113]. Важную роль в данном процессе отводят также аутофагии поврежденных митохондрий – митофагии [82, 108, 164]. Вместе с тем прогрессирование нейродегенерации может быть связано со снижением уровня антиоксидантов и увеличением окислительного повреждения белков, ДНК и липидов [49, 82, 164]. Положительный эффект активации аутофагии при нейродегенеративных заболеваниях связывают также с некоторой степенью антиоксидантного эффекта [49, 126]. Показана важная роль аутофагии в поддержании нормальной функции митохондрий за счет регуляции количества промежуточных метаболитов цикла трикарбоновых кислот [51]. При ингибировании аутофагии в митохондриях нарушалось соотношение пирувата и ацетил-КоА с цитратом в пользу накопления пирувата [51]. Аутофагия также имеет большое значение в поддержании функций синапса за счет деградации поврежденных белков синаптических везикул, таких как синаптофизин [58]. Таким образом, механизм аутофагии обеспечивает элиминацию поврежденных макромолекул и органелл, токсичных белковых конгломератов, которые могут образовываться в небольшом количестве в ходе нормальной жизнедеятельности клетки и количество которых в разы увеличивается при некоторых патологиях. Поэтому эту функцию аутофагии часто называют “контролем качества”.

Адаптивная метаболическая и энергетическая роль аутофагии

Метаболическая роль аутофагии заключается в производстве прежде всего аминокислот, которые далее используются клеткой в качестве строительного материала для синтеза новых белков, обеспечивающих адаптацию метаболизма к условиям недостатка питательных веществ [112]. Основные принципы подобной перестройки и роли в ней аутофагии были впервые описаны в исследованиях на дрожжах. Было показано, что аутофагия способствует спорообразованию (споры – более энергетически экономная форма существования) у дрожжей при недостатке питательных веществ [155]. При блокировании гена *atg5* дрожжи не могли образовывать споры и, соответственно, были менее жизнеспособными в новых условиях отсутствия питательных веществ [155]. При этом синтез отдельных типов белков не останавливался во время голодания или даже увеличивался. В частности, в клетках дрожжей дикого типа в условиях голодания происходил синтез лизосомальных ферментов, белков дыхательной цепи митохондрий, антиоксидантов, а также белков, участвующих в биосинтезе [112, 150]. Вместе с тем в клетках дрожжей с дефектом по *atg7* в условиях голодания общий пул аминокислот значительно снижался по сравнению с клетками дикого типа, а уровень некоторых

отдельных аминокислот был ниже критических значений [112]. Дрожжи, нокаутные по ключевым генам аутофагии, были не способны поддерживать необходимый уровень аминокислот и, соответственно, синтезировать вышеперечисленные белки в условиях голодания [112, 150]. В результате такие клетки утрачивали респираторную функцию и производили повышенное количество активных форм кислорода, что в итоге уменьшало содержание митохондриальной ДНК [150]. Suzuki с соавт. полагают, что это является основной причиной гибели клеток дрожжей с дефицитом аутофагии в условиях голодания. В другом исследовании показано, что аминокислоты могут быть конвертированы в промежуточные продукты цикла трикарбоновых кислот и таким образом способствовать выработке АТФ в условиях голодания [51]. Хотя подобные исследования выполнены на дрожжах и раковых клетках, тем не менее очевидно, что основной принцип действия аутофагии может быть универсальным и для других эукариотических клеток. Показано, что активация аутофагии происходит во многих тканях и органах, в том числе сердце, поджелудочной железе, почках, скелетных мышцах и печени, в ответ на голодание [100]. При этом каждой ткани и типу клеток присущи свои специфические функции, выполняемые аутофагией. Например, в клетках печени путем аутофагии могут подвергаться расщеплению жировые капли, что также может служить источником энергии и обеспечивать адаптивную реакцию организма в ответ на голодание [143].

Вопрос о том, вызывает ли голодание индукцию аутофагии в нейронах, является спорным. В одной из ранних работ Mizushima с соавт. показано *in vivo*, что активации аутофагии в мозге в ответ на голодание не происходит [100]. Согласно данной интерпретации, отсутствие индукции аутофагии в мозге может отражать защитные механизмы организма, направленные на поддержание постоянства энергоснабжения мозга питательными веществами за счет перераспределения их поступления из периферических органов и тканей, а также за счет наличия глиальных клеток как основных буферных зон, поддерживающих метаболизм нейронов, что позволяет скомпенсировать резкие перепады питательных веществ, возникающие при кратковременных эпизодах голодания. Однако следует отметить, что в данной работе авторы описывали аутофагию в мозге, не выделяя в нем отдельные структуры. Другие исследователи получили аналогичный результат на культуре нейронов гиппокампа [93]. Параллельно с этим имеется достаточно много работ, выполненных *in vitro* и *in vivo*, свидетельствующих о том, что аутофагия активируется в нейронах и разных структурах мозга при голодании [12, 21, 66, 163]. Более того, Nikolettou с соавт. показали, что активность аутофагии в некоторых структурах

мозга увеличивается, а в других — снижается, при голодании [110]. Таким образом, некоторая специфичность аутофагии присуща не только разным тканям и разным по происхождению типам клеток, но и нейронам разных структур или разным типам нейронов. Например, в одной из работ была установлена специфическая роль аутофагии в регуляции уровня агут-пептида [66]. Агут-пептид — нейропептид, который выделяется специфическими агут-ассоциированными нейронами гипоталамуса и участвует в регуляции поведенческих реакций, связанных с поиском пищи, а также началом или прекращением принятия пищи [132]. Kaushik с соавт. показали, что активация аутофагии, вызванная голоданием, приводила к мобилизации липидов в агут-ассоциированных нейронах гипоталамуса и выработке эндогенных свободных жирных кислот, которые, в свою очередь, регулируют уровень агут-пептида. Вместе с тем ингибирование аутофагии приводило к нарушению регуляции уровня агут-пептида в ответ на голодание, а также к устойчивому повышению уровня проопиомеланокортина в гипоталамусе и продукта его расщепления — α -меланоцитстимулирующего гормона, что способствовало формированию худого фенотипа [66]. Таким образом, авторы продемонстрировали, что активация аутофагии в гипоталамусе в ответ на голодание имеет большое значение в регуляции пищевого поведения в целом и оказывает долгосрочное воздействие на энергетический гомеостаз [66].

Несмотря на универсальность деградационного механизма, аутофагия, как следует из многих работ, имеет набор специфических функций в каждой ткани организма, а также в разных структурах и типах клеток в пределах одного органа — головного мозга. Поэтому более целесообразным представляется рассматривать функции этого процесса применительно к отдельным структурам мозга. Это позволит лучше понять специфику нейронов разных структур мозга, а также во многом объяснить их уникальные функции. В наших исследованиях было также показано, что аутофагия по-разному регулируется в нейронах гиппокампа и неокортекса в ответ на действие гипобарической гипоксии, что может во многом обуславливать специфику пирамидных нейронов и объяснять разную устойчивость этих структур мозга к тяжелому гипоксическому воздействию [28]. Несмотря на другую природу воздействия, гипоксия так же, как и голодание, на клеточном уровне приводит к энергетическому дефициту.

Аутофагия и синаптическая и нейрональная пластичность

Аутофагия — во многом избирательный процесс деградации, и, как было указано выше, имеет

тканеспецифичность. То, какие именно белки или соединения подвергаются деградации, и составляет определенную специфичность функций аутофагии в разных клетках организма. Нейроны — высокоспециализированные клетки, основная особенность которых заключается в проведении нервных импульсов, их обработке, запоминании и хранении полученной информации. Последнее возможно за счет нейрональной пластичности, которая является следствием первичных изменений в синапсе. Регуляция синаптической пластичности является краеугольным камнем в раскрытии механизмов обучения и памяти. Связь между протеолизом, вызванным нейрональной активностью, и синаптической пластичностью и памятью была впервые описана в работах в модели на *Aplysia* [55]. Позже была также установлена роль эндосомально-лизосомальной системы деградации в реализации синаптической пластичности [42, 57], и еще позднее — вклад аутофагии в этот процесс [127, 135]. Таким образом, согласно современной концепции, аутофагия является важным функциональным звеном в обеспечении синаптической пластичности [18, 90, 136, 138].

Синаптическая пластичность может регулироваться преимущественно двумя основными способами: на пресинаптической мембране — за счет изменения выброса нейромедиаторов, и на постсинаптической мембране — за счет изменения количества и типа рецепторов к нейромедиатору. В нейронах аутофагосомы обнаруживаются, помимо сом, в аксоне и дендритах [91–93], что, очевидно, свидетельствует о том, что механизм аутофагии может участвовать в регуляции синаптической передачи как на пресинаптической, так и постсинаптической терминалях [87, 90].

В пресинаптической области аутофагия влияет на выброс нейромедиатора, структуру пресинапса и его функцию [56]. Было показано, что дофаминергические нейроны со специфическим нокаутом по *atg7* выделяли большее количество дофамина при электрической стимуляции. При ультраструктурном исследовании было обнаружено, что аксоны таких нейронов увеличены в размерах, а также были отмечены изменения в количестве синаптических везикул [56]. В другом исследовании было установлено, что синаптическая активность индуцирует аутофагию в пресинаптических компартментах и активирует ретроградное перемещение аутофагосом по аксону, что также подтверждает роль аутофагии в регуляции синаптической передачи [156]. Soukup с соавт. установили, что высокочастотная стимуляция нервно-мышечного синапса дрозофилы индуцирует формирование аутофагосом внутри пресинаптической терминали и что аутофагия является критическим механизмом в регуляции выброса нейромедиатора за счет регуляции синаптических везикул [145]. Регуляция

синаптических везикул также зависит от экзо-эндоцитоза Atg9-содержащих везикул внутри пресинапса [162]. Более подробное исследование, представляющее гипотетическую модель, описывающую, каким образом аутофагия может оказывать влияние на выброс медиатора, представлена в работе Kuijpers с соавт. [79]. Авторы показали, что нокаут по *atg5* у мышей приводит к накоплению эндоплазматического ретикулума в аксоне и пресинаптической области и это сопровождается усилением нейротрансмиссии. Вместе с тем усиление возбуждающего сигнала является следствием увеличения выброса кальция из депо эндоплазматического ретикулума. Поскольку высвобожденный кальций непосредственно отвечает за слияние синаптических везикул с пресинаптической мембраной, то увеличение выброса кальция приводит к усилению объема выброса нейромедиатора. Авторы, таким образом, продемонстрировали, что аутофагия, за счет регуляции количества эндоплазматического ретикулума, оказывает влияние на выброс кальция и, следовательно, на силу синаптической передачи [79].

В постсинаптической области аутофагия может регулировать уровень синаптической передачи за счет избирательной деградации мембранных рецепторов. В частности, такой эффект был описан для АМПА (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) и ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) рецепторов [127, 135]. Количество АМПА-рецепторов на постсинаптической мембране в большей степени определяет силу синаптической передачи: увеличение количества АМПА-рецепторов на постсинаптической мембране приводит к длительной потенциации, тогда как отщепление АМПА-рецепторов от мембраны приводит к длительной депрессии [57, 67, 140]. АМПА-рецепторы отщепляются от постсинаптической мембраны путем эндоцитоза и интернализируются в эндосомы, после чего они могут быть перенаправлены обратно к постсинаптической мембране либо транспортированы к лизосоме для последующей деградации [57, 67]. Это подтверждается рядом работ, в которых применение хлорохина, хлорида аммония и леупептина, которые считаются ингибиторами конечной лизосомальной фазы деградации, блокировало деградацию АМПА-рецепторов [42, 80]. Вместе с тем, Shehata с соавт. установили, что АМПА-рецепторы из эндосом доставляются в лизосомы посредством аутофагосом, а регуляция количества АМПА-рецепторов более сложная, чем предполагалось вначале [135]. Длительная низкочастотная стимуляция нейронов гиппокампа индуцировала аутофагию в дендритах постсинаптического нейрона [135]. Вместе с тем аутофагия опосредовала деградацию АМПА-рецепторов на постсинапсе и это обеспечивало эффект длительной депрессии [135]. Таким образом,

в своем исследовании авторы Shehata с соавт. связали модулирующее действие аутофагии на количество АМПА-рецепторов на постсинаптической мембране, что в свою очередь определяет силу синаптического ответа [135]. Эти результаты были позднее подтверждены другой группой исследователей в моделях нокаутных животных по *atg5* [64]. Схожий для АМПА-рецепторов эффект был также описан для ГАМК-рецепторов на нервно-мышечном препарате *C. elegans*: Rowland с соавт. показали, что при отсутствии ГАМК и ацетилхолина в синапсе на постсинаптической мембране происходит интернализация ГАМК-рецепторов в эндосомы и их трафик к аутофагосоме [127]. Кроме того, авторы сделали акцент на том, что аутофагия была избирательна в отношении ГАМК-рецепторов, но не ацетилхолиновых рецепторов.

Долговременные изменения синаптической пластичности лежат в основе нейрональной пластичности, которая зависит от структурных изменений синапсов, шипиков и дендритов. В ряде исследований, выполненных в разных моделях и структурах мозга, показано, что нарушения аутофагии приводят к постепенной дегенерации нервных волокон, проявляющейся изменением характера ветвления дендритов, формы аксонов, соотношения разных типов шипиков и размеров синапсов [46, 75, 110, 138, 147, 153, 159, 160]. Вместе с тем следует подчеркнуть, что важен определенный уровень активности аутофагии, поскольку как блокирование аутофагии, так и ее гиперактивация приводят к деструктивным процессам в нервных волокнах. В частности, ингибирование аутофагии (нокаутные исследования) приводит к уменьшению роста дендритов в длину и ветвления терминалей, а чрезмерная ее активация (оверэкспрессия генов аутофагии) — к резкому упрощению строения дендритного дерева в сенсорных нейронах *in vivo* [31]. Очевидно, механизм аутофагии необходим для обеспечения структурной реорганизации шипиков и отростков нейронов, что является физиологической основой нейрональной пластичности, лежащей в основе долговременной памяти. Действительно, показано, что содержание белков SHANK3, PSD-95 и PICK1, которые являются каркасными белками дендритных шипиков, существенно повышался в гиппокампе у нокаутных по *atg5* мышей [110]. Кроме того, установлена важная взаимосвязь между нейротрофическим фактором BDNF, который, как известно, регулирует рост и формирование нервных волокон, и аутофагией. С одной стороны, было показано, что BDNF оказывает регулирующее влияние на активность аутофагии [110]. С другой стороны, аутофагия во многом опосредует нейротрофическое действие BDNF за счет транспорта активированных TrkB-рецепторов от дистальных концов аксона к соме нейрона [77]. BDNF оказывает нейротрофический эффект

преимущественно за счет активации TrkB-рецепторов, что приводит к каскаду реакций, усиливающих экспрессию белков, участвующих в ремоделировании и росте отростков [115]. При этом активация TrkB-рецепторов приводит к продлению действия BDNF за счет активации экспрессии собственного гена *bdnf*, формируя обратную положительную связь [115]. Учитывая большую протяженность отростков нейронов, доставка активированных TrkB-рецепторов из дистальных отделов аксона к соматическим клеткам считается важным механизмом для активации экспрессии BDNF-зависимых генов и реализации нейротрофического действия BDNF [166]. В связи с этим установленная Кононенко с соавт. роль аутофагии в транспорте TrkB-рецепторов имеет большое значение в опосредовании нейротрофического эффекта BDNF [77].

Роль аутофагии в синаптической пластичности во многом объясняет сущность и происхождение дегенеративных процессов, часто сопутствующих многим заболеваниям нервной системы, проявляющихся с возрастом. Патогенез многих нейродегенеративных заболеваний часто связывают с токсичным эффектом от накопления белковых конгломератов и поврежденных митохондрий в клетке. В связи с этим аутофагия рассматривается в качестве механизма элиминации поврежденных белков и с точки зрения функции “контроля качества”. Однако в одной из работ было показано, что даже если элиминировать белковые р62-содержащие бляшки (путем генетической абляции), то несмотря на то, что белковых включений становилось меньше, это не оказывало положительного эффекта на дегенеративные процессы в нейроне [76]. Таким образом, нарушения строения и роста нервных окончаний, а также сопутствующие неврологические симптомы, которые часто сопровождают нейродегенеративные заболевания, довольно сложно объяснить только токсическим эффектом от накопления поврежденных клеточных белков и органелл. Более вероятно, что наряду с этим, нарушается метаболизм белков, принимающих участие в обеспечении синаптической и нейрональной пластичности, что во многом может обуславливаться дефектами механизма аутофагии. В подтверждение этой точки зрения можно привести исследование, в котором авторы функционально связали нарушения процесса аутофагии в пресинапсе, опосредованные нарушением фосфорилирования белка эндофилина А, с развитием болезни Паркинсона [145]. Было показано, что фосфорилирование белка эндофилина А, который преимущественно известен своим участием в процессе эндоцитоза, индуцирует образование участков мембран, которые служат основой для присоединения факторов аутофагии, в том числе Atg3. Вместе с тем нарушение фосфорилирования эндофилина А ускоряет прогрессирование нейродегенерации. Поскольку эндофилин

А имеет отношение к нескольким типам болезни Паркинсона, то, по мнению авторов, нарушения фосфорилирования эндофилина А и связанное с этим ингибирование аутофагии в пресинапсе могут быть одной из причин патогенеза болезни Паркинсона [145].

Участие аутофагии в обеспечении синаптической и нейрональной пластичности позволяет по-новому взглянуть на многие процессы, происходящие в нейроне, и вместе с тем открывает множество прикладных возможностей, в том числе в лечении и профилактике нейродегенеративных заболеваний. Кроме того, поскольку изменения синаптической пластичности являются физиологической основой памяти, то возможно, что модуляторы аутофагии могут оказывать влияние на процессы обучения и память, что может иметь широкий спектр практического применения, в том числе при естественном старении, а также в ряде депрессивно-подобных состояний.

АУТОФАГИЯ И ПАМЯТЬ

Механизмы обучения и консолидации памяти неразрывно связаны со стойкими изменениями силы синаптической передачи и последующей структурной реорганизацией отростков и нервных окончаний, которая, прежде всего, подразумевает синтез новых белков, обеспечивающих эту реорганизацию [8, 10, 14, 97]. То, что процессы обучения, в том числе консолидация и реконсолидация, связаны с синтезом новых белков, давно установленный факт [8, 10, 14, 97]. Однако наряду с этим мало внимания уделялось другому механизму — механизму избирательной деградации белков, который, как показано в последние годы, играет не менее важную роль в данном процессе.

В ряде работ показано, что обучение животных в водном лабиринте Морриса и тесте обусловленной реакции страха приводит к усилению аутофагии (увеличению количества аутофагосом и активности аутофагии, усилению экспрессии генов *atg* и белковых продуктов) [50, 59, 114]. Все это свидетельствует о том, что активация аутофагии, наряду с механизмами синтеза белка, является необходимым процессом для консолидации памяти. В частности, в работе Nylin с соавт. было показано, что внутригиппокампальное введение ингибиторов аутофагии 3-метиладенина или спаутина-1 не оказывало влияния на обучение животных в тесте водного лабиринта Морриса, однако ухудшало долговременную память в этом тесте (через 24 ч) [59]. При этом следует отметить, что 3-метиладенин и спаутин-1 действуют более избирательно в отношении блокирования аутофагии, чем субстанции, действующие на mTOR. 3-метиладенин ингибирует активность PI3K-3, а спаутин-1 блокирует пептидазную активность USP10 (Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase

10) и USP13 (Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 13), что приводит к убиквитинированию и деградации комплекса Beclin-1/PI3K-3 (см п. “виды аутофагии”) [88]. Комплекс Beclin-1/PI3K-3 находится под регуляцией mTOR и инициирует начало сборки аутофагосом. Таким образом, 3-метиладенин и спаутин-1 действуют “даунстрим” (downstream) от mTOR и более избирательно ингибируют именно сборку аутофагосом, не влияя при этом на регуляцию синтеза белка, как происходит в случае действия рапамицина на mTOR. Вместе с тем, внутригиппокампальное введение пептида TAT-Beclin-1, индуктора аутофагии, улучшало долговременную память в этом исследовании [59]. Авторы сделали вывод, что аутофагия не влияла на обучение (кратковременную память), но была необходима для формирования долговременной памяти [59]. В другом исследовании Glatingu с соавт. на мышах также было показано, что генетическое или фармакологическое ингибирование (спаутин-1, хлорохин) аутофагии ухудшало показатели молодых животных (3 месяца) в тестах распознавания нового объекта и обусловленной реакции страха (вызванной электростимуляцией) [50]. Применение инъекций пептида TAT-Beclin-1, напротив, улучшало показатели животных в этих тестах [50]. Вместе с тем TAT-Beclin-1 также усиливал аутофагию и улучшал показатели памяти в данных тестах у пожилых мышей (16 месяцев), у которых наблюдалось ухудшение памяти по сравнению с молодыми животными. Положительный эффект пептида TAT-Beclin-1, а также агониста аутофагии спермидина, на память животных показан в модели умеренного когнитивного расстройства на мышах [36]. В целом исследование свидетельствует о вовлечении аутофагии в механизмы долговременной памяти, а также о том, что усиление аутофагии в гиппокампе имеет положительный эффект в восстановлении памяти как при естественном старении, так и в моделях когнитивных расстройств [36, 50, 59, 94, 114].

В то же время есть данные о том, что активация аутофагии может опосредовать процесс стирания устойчивых воспоминаний в процессе реконсолидации памяти. Интересное исследование Shehata и соавт. показало, что индукция аутофагии усиливает дестабилизацию памяти и этот эффект опосредуется, во многом, деградацией АМПА-рецепторов на постсинаптической мембране [135, 137]. Эндоцитоз АМПА-рецепторов коррелирует с угасанием длительной потенциации и естественным активным забыванием устойчивых воспоминаний [40, 99]. Shehata с соавт. установили, что аутофагия способствует деградации АМПА-рецепторов на постсинаптической мембране, опосредуя, таким образом, механизмы длительной депрессии [135]. Далее, при реконсолидации в модели обусловленной реакции страха авторы показали, что индукция аутофагии в миндалевидном теле или в гиппокампе мышей

усиливала дестабилизацию обусловленной памяти [137]. Практически возможность дестабилизировать устойчивые воспоминания имеет большое значение в лечении тревожных расстройств, таких как посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) [118]. При реактивации (т.е. напоминании) ранее сформированных негативных воспоминаний их можно перевести в лабильное состояние, или дестабилизировать, после чего происходит либо перезаписывание и усиление этого же воспоминания, либо его замещение другим новым воспоминанием, или, иначе — реконсолидация. Процесс замещения старого воспоминания новым по сути является переобучением и связан с забыванием (угасанием) старого воспоминания и новым обучением, в процессе которого формируется новое воспоминание [120]. Процесс реконсолидации, так же как и консолидации, связан с синтезом белка *de novo*. Однако воспоминания, формируемые под влиянием высокого эмоционального фона, устойчивы к реконсолидации и их достаточно сложно дестабилизировать, что является существенной сложностью при лечении ПТСР [118]. В связи с этим для нарушения процесса реконсолидации памяти во многих исследованиях при моделировании ПТСР использовали рапамицин — ингибитор mTOR [15, 20, 47, 61, 85, 116, 148]. Однако в данных статьях авторы преимущественно делали акцент на том, что mTOR является “апстрим”-регулятором (upstream regulator) трансляции белка и при его блокировании нарушается синтез белков *de novo*, что в конечном счете и влияет на долговременную память. Но, как известно, mTOR является регулятором не только синтеза белка, но также и аутофагии, оказывая разнонаправленный эффект на эти два процесса [158]. Таким образом, эффект рапамицина в перечисленных исследованиях мог быть обусловлен также и возможным влиянием на механизм аутофагии. В этом плане Shehata с соавт. впервые применили новый интересный подход, позволяющий с помощью активации аутофагии вызвать дестабилизацию устойчивых к реконсолидации воспоминаний, что в целом может облегчить забывание или перезапись приобретенного устойчивого воспоминания в другом формате и делает механизм аутофагии потенциально возможной мишенью для клинических разработок в моделях лечения ПТСР [137].

АУТОФАГИЯ И ГИПОКСИЯ: АДАПТИВНАЯ ИЛИ ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Говоря об аутофагии в нервной системе, помимо ее значимости в нейродегенеративных заболеваниях и процессах обучения и памяти, нельзя не затронуть направление исследований, связанных с ее вовлечением в патологический каскад реакций при ишемическом воздействии. Большое число

работ установило роль аутофагии в гибели нейронов, индуцированной ишемией [9, 48, 72, 119, 123, 141]. При острой гипоксии может происходить гиперактивация аутофагии, которая ведет к чрезмерной вакуализации и неспецифической деградации клеточных элементов, вплоть до целой клетки [95]. Аутофагию рассматривают как один из типов клеточной гибели (каспаз-независимый), который, наряду с апоптозом и некрозом, индуцируется при ишемических воздействиях [86, 95, 122]. Между этими типами клеточной гибели существует тесная взаимосвязь [23, 95, 109]. Действительно, ингибирование аутофагии фармакологическим или генетическим путем приводило к снижению клеточной гибели в модели ишемии [48, 72, 119, 141]. При этом ингибитор аутофагии 3-метиладенин, применяемый в разные сроки после реперфузии (сразу в начале реперфузии, через 3 ч. и через 6 ч. после начала реперфузии) имел разную эффективность с точки зрения уменьшения очага поражения, что говорит о терапевтическом окне возможностей применения ингибиторов аутофагии в модели неонатальной ишемии [119]. Максимальная эффективность препарата достигалась при его введении через 3 ч. после начала реперфузии, когда наблюдалось уменьшение очага ишемического поражения на 46% [119]. С другой стороны, в аналогичной модели неонатальной ишемии другими авторами было показано, что рапамицин, активатор аутофагии, снижал некротическую гибель клеток и уменьшал повреждение головного мозга [24]. Авторы рассматривают усиление аутофагии рапамицином как потенциальный защитный механизм на ранней стадии повреждения головного мозга [24]. Кроме того, было показано, что гиперэкспрессия транскрипционного фактора EB (transcription factor EB), который отвечает за регуляцию большого числа генов, вовлекаемых в процесс аутофагии и лизосомальной деградации, приводила к усилению активности аутофагии на поздних сроках после ишемического воздействия и уменьшению повреждения, вызванного ишемией, т.е. имела положительный эффект в нейропротекции при ишемии головного мозга [89]. Протективная роль аутофагии во время реперфузии может быть связана с элиминацией поврежденных митохондрий и ингибированием запуска цитохром C-индуцируемого апоптоза [165]. Каким образом регулируется аутофагия и в какой момент ее проадаптивная роль превращается в программу клеточной гибели для нейрона при ишемии, остается не до конца понятным. Возможно, что многое зависит от временного периода, в который реализуется эффект ингибирования, или активации аутофагии, поскольку ишемическое воздействие с последующей реперфузией имеет разные этапы развития патологии. Не исключено, что на начальных этапах ишемии аутофагия может стимулировать адаптивные функции клеток

к условиям депривации кислорода и питательных веществ, тогда как при реперфузии оксидативный стресс и сильная воспалительная реакция запускают механизмы клеточной гибели в нейроне, опосредованные, в том числе, аутофагией. Помимо процесса аутофагии в самом нейроне, аутофагия в других клетках может также оказывать влияние на исход ишемического воздействия. Известно, что воспалительный процесс, наряду с клеточной гибелью, является одним из ведущих факторов в патологических последствиях ишемии мозга [133]. Вместе с тем аутофагия играет важную роль в воспалительных и иммунных реакциях [37] и может ограничивать воспалительную реакцию в модели ишемического инсульта за счет элиминации воспалительных вакуолей [105]. Кроме того, показано, что аутофагия поддерживает функциональную целостность гематоэнцефалического барьера в условиях гипоксии за счет регуляции белка клаудин-5 в эндотелиальных клетках [161]. Несмотря на то, что аутофагия может опосредовать гибель нейронов при ишемии, в исследованиях нет единого мнения о ее исключительно негативной роли при этом воздействии, и многие авторы упоминают об аутофагии как о “double-edged sword” (обоюдоострый меч) или “two sides of the same coin” (две стороны одной медали) [13, 26, 86, 122].

Одновременно с этим несомненной остается адаптивная функция аутофагии, направленная на поддержание внутриклеточного гомеостаза и обеспечение синаптической пластичности в нервной системе. В этом плане более интересным представляется исследование умеренных гипоксических воздействий на возможность мягкого модулирования клеточного метаболизма, в том числе за счет изменения активности аутофагии. Показано, что активация аутофагии во многом опосредует нейропротективное действие ишемического preconditionирования в модели перманентной фокальной ишемии [139]. Известно, что умеренные гипоксические воздействия, используемые в качестве preconditionирования, существенно повышают устойчивость как организма, так и ткани или клетки к действию последующего повреждающего стимула [3, 4, 5]. Эффект гипоксического preconditionирования связан с активацией эндогенных и неспецифических реакций организма и клеток к действию острого подпорогового стимула. Показано, что умеренные гипоксические воздействия повышают когнитивные способности, обладают анксиолитическим эффектом, повышают устойчивость нейронов к действию повреждающих стимулов [1, 2, 130]. На молекулярном уровне эффекты гипоксического preconditionирования связаны с изменениями регуляции гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы, повышением экспрессии нейротрофических и антиапоптотических факторов, антиоксидантов, снижением

уровня свободных радикалов [6, 7, 130, 131, 134]. Вместе с тем аутофагия — механизм, обеспечивающий внутриклеточный гомеостаз, транспорт, синаптическую пластичность и имеющий достаточно широкий спектр функций во внутриклеточных процессах — может опосредовать адаптивные реакции нейронов при умеренных гипоксических воздействиях и служить связующим процессом во множественных положительных эффектах гипоксического кондиционирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данном обзоре механизм аутофагии представлен с точки зрения гомеостатической и адаптивной функции. Аутофагия за счет деградации клеточных элементов (белков, липидов, углеводов, клеточных органелл) поставляет клетке строительные элементы в виде мономеров, необходимые для синтеза новых клеточных компонентов. Все это служит поддержанию клеточного метаболизма, что является гомеостатической функцией, а также необходимо для реорганизации клеточных функций при изменении окружающей среды, различного рода воздействиях и других процессах, таких как дифференциация, что обеспечивает адаптивную реакцию клетки и организма.

Несмотря на то, что аутофагия является универсальным системным механизмом, тем не менее в каждой ткани и типе клеток, помимо общих, достигаются определенные специфичные функции. Для нервной системы, как было описано в данном обзоре, — это прежде всего обеспечение синаптической и нейрональной пластичности. Участие аутофагии в механизмах синаптической пластичности открывает новые горизонты в исследованиях процессов памяти, а также перспективные подходы в возможностях модулирования памяти при различных патологических состояниях или естественном старении.

Аутофагия — сложно организованный механизм, в который вовлекается большое количество белков. Поэтому нарушения этого механизма в клетке имеют плеiotропное действие и проявляются во множественных нарушениях клеточного метаболизма, которые могут быть как общими для большинства постмитотических клеток, так и специфичными для отдельных типов клеток. Так, например, при нейродегенеративных заболеваниях часто наблюдается накопление токсичных белковых конгломератов, поврежденных митохондрий и других клеточных органелл, а также нарушения структуры отростков, шипиков и синапсов нейронов, что, очевидно, свидетельствует о нарушениях синаптической пластичности и приводит к неврологическим дефицитам. Модуляторы аутофагии рассматриваются в качестве перспективной стратегии в коррекции патологических изменений и уже

показали эффективность при некоторых формах дегенеративных заболеваний в моделях на животных. Одной из основных проблем является поиск более специфичных модуляторов аутофагии (ввиду многокомпонентности этого процесса), а также разработка универсальных маркеров активности аутофагии, которые позволили бы использовать их для оценки уровня аутофагии у человека при различных заболеваниях, поскольку модели на животных лишь отчасти могут воспроизвести нейродегенеративные патологии у человека. Вместе с тем, помимо фармакологических препаратов, существуют немедикаментозные методики, такие как умеренное гипоксическое воздействие, которые могут быть не менее эффективными в профилактике и лечении.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Госпрограммы ГП-47 “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (2019–2030), тема 0134-2019-0002.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранова К.А., Зенько М.Ю. Анксиолитический эффект дистантного ишемического пре- и посткондиционирования в модели посттравматического стрессового расстройства // Ж. выс. нерв. деят. 2018. Т. 68. № 5. С. 663–672.
2. Ватаева Л.А., Тюлькова Е.И., Самойлов М.О. Влияние предварительного воздействия умеренной гипоксии на нарушения выработки и воспроизведения условной реакции пассивного избегания, вызываемые тяжелой гипобарической гипоксией у крыс // Ж. высш. нерв. деят. 2004. Т. 54. № 6. С. 795–801.
3. Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А. Перекрестная адаптация: от Ф.З. Меерсона до наших дней. Часть 1. Адаптация, перекрестная адаптация и перекрестная сенсбилизация // Ж. успехи физиол. наук. 2019. Т. 50. № 4. С. 3–13. doi: 10.1134/S0301179819040088
4. Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А. Гипоксическая адаптация и тренировка: исторические, биомедицинские и спортивные аспекты // Авиакосмич. и экологич. медицина. 2021. Т. 55. № 1. С. 20–26. doi: 10.21687/0233-528X-2021-55-1-20-26.
5. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Нурокс Медикал ЛТД, 1993. 331 с.
6. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А., Чурилова А.В. Сигнальные молекулярные и гормональные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического прекодиционирования // Пат. физиол. и эксп. терапия. 2012. № 3. С. 3–10.

7. Чурилова А.В., Глущенко Т.С., Самойлов М.О. Изменение экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 в неокортексе и гиппокампе у крыс под влиянием различных режимов гипобарической гипоксии // Морфология. 2014. Т. 146. № 5. С. 7–13.
8. Abel T., Klann E. Molecular and cellular cognition: neurobiology of learning and memory special issue 2013 // Neurobiol. Learn. Mem. 2013. V. 105. P. 1–2. doi: 10.1016/j.nlm.2013.08.005
9. Adhami F., Liao G., Morozov Y.M. et al. Cerebral ischemia-hypoxia induces intravascular coagulation and autophagy // Am. J. Pathol. 2006. V. 169. № 2. P. 566–583. doi: 10.2353/ajpath.2006.051066
10. Alberini C.M., Kandel E.R. The regulation of transcription in memory consolidation // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2015. V. 7. a021741. doi: 10.1101/cshperspect.a021741
11. Alfaro I.E., Alborno A., Molina A. et al. Chaperone mediated autophagy in the crosstalk of neurodegenerative diseases and metabolic disorders // Front. Endocrinol. 2018. V. 9. P. 778. doi: 10.3389/fendo.2018.00778
12. Alirezai M., Kemball C.C., Flynn C.T. et al. Short-term fasting induces profound neuronal autophagy // Autophagy. 2010. V. 6. P. 702–710. doi: 10.4161/auto.6.6.12376
13. Baehrecke E.H. Autophagy: dual roles in life and death? // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2005. V. 6. P. 505–510.
14. Bailey C.H., Kandel E.R., Harris K.M. Structural Components of Synaptic Plasticity and Memory Consolidation // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2015. V. 7. a021758. doi: 10.1101/cshperspect.a021758
15. Bekinschtein P., Katze C., Slipczuk L.N. et al. mTOR signaling in the hippocampus is necessary for memory formation // Neurobiol. Learn. Mem. 2007. V. 87. P. 303–307.
16. Bence N.F., Sampat R.M., Kopito R.R. Impairment of the ubiquitin-proteasome system by protein aggregation // Science. 2001. V. 292. P. 1552–1555. doi: 10.1126/science.292.5521.1552
17. Bhaskar P.T., Hay N. The two TORCs and Akt // Dev. Cell. 2007. V. 12. № 4. P. 487–502. doi: 10.1016/j.devcel.2007.03.020
18. Bingol B., Sheng M. Deconstruction for reconstruction: the role of proteolysis in neural plasticity and disease // Neuron. 2011. V. 69. № 1. P. 22–32. doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.006
19. Bjørkøy G., Lamark T., Brech A. et al. p62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death // J. Cell Biol. 2005. V. 171. P. 603–614. doi: 10.1083/jcb.200507002
20. Blundell J., Kouser M., Powell C.M. System inhibition of mammalian target of rapamycin inhibits fear memory reconsolidation // Neurobiol. Learn. Mem. 2008. V. 90. P. 28–35. doi: 10.1016/j.nlm.2007.12.004
21. Boland B., Kumar A., Lee S. et al. Autophagy induction and autophagosome clearance in neurons: relationship to autophagic pathology in Alzheimer's disease // J. Neurosci. 2008. V. 28. № 27. P. 6926–6937. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0800-08.2008
22. Boland B., Yu W.H., Corti O. et al. Promoting the clearance of neurotoxic proteins in neurodegenerative disorders of ageing // Nat. Rev. Drug Discov. 2018. V. 17. № 9. P. 660–688. doi: 10.1038/nrd.2018.109
23. Boya P., Gonzalez-Polo R.A., Casares N. et al. Inhibition of macroautophagy triggers apoptosis // Mol. Cell. Biol. 2005. V. 25. № 3. P. 1025–1040. doi: 10.1128/MCB.25.3.1025-1040.2005
24. Carloni S., Buonocore G., Balduini W. Protective role of autophagy in neonatal hypoxia-ischemia induced brain injury // Neurobiol. Dis. 2008. V. 32. № 3. P. 329–339. doi: 10.1016/j.nbd.2008.07.022
25. Castillo K., Nassif M., Valenzuela V. et al. Trehalose delays the progression of amyotrophic lateral sclerosis by enhancing autophagy in motoneurons // Autophagy. 2013. V. 9. P. 1308–1320. doi: 10.4161/auto.25188
26. Chen W., Sun Y., Liu K., Sun X. Autophagy: a double-edged sword for neuronal survival after cerebral ischemia // Neural Regen. Res. 2014. V. 9. № 12. P. 1210–1216. doi: 10.4103/1673-5374.135329
27. Cheng X.T., Zhou B., Lin M.Y., Cai Q., Sheng Z.H. Axonal autophagosomes recruit dynein for retrograde transport through fusion with late endosomes // J. Cell Biol. 2015. V. 209. № 3. P. 377–386. doi: 10.1083/jcb.201412046
28. Churilova A., Zachepilo T., Baranova K., Rybnikova E. Differences in the autophagy response to hypoxia in the hippocampus and neocortex of rats // Int. J. Mol. Sci. 2022. V. 23. № 14. 8002. doi: 10.3390/ijms23148002
29. Ciechanover A., Kwon Y.T. Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies // Exp. Mol. Med. 2015. V. 47. № 3. e147. doi: 10.1038/emmm.2014.117
30. Ciechanover A. Intracellular protein degradation: From a vague idea thru the lysosome and the ubiquitin-proteasome system and onto human diseases and drug targeting // Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2017. V. 30. № 4. P. 341–355. doi: 10.1016/j.beha.2017.09.001
31. Clark S.G., Graybeal L.L., Id S.B. et al. Basal autophagy is required for promoting dendritic terminal branching in Drosophila sensory neurons // PLoS

- One. 2018. V. 13. № 11. e0206743.
doi: 10.1371/journal.pone.0206743
32. Conway O., Akpinar H.A., Rogov V.V., Kirkin V. Selective autophagy receptors in neuronal health and disease // J. Mol. Biol. 2020. V. 432. № 8. P. 2483–2509.
doi: 10.1016/j.jmb.2019.10.013
33. Cuervo A.M., Dice J.F. A receptor for the selective uptake and degradation of proteins by lysosomes // Science. 1996. V. 273. P. 501–503.
doi: 10.1126/science.273.5274.501
34. Cuervo A.M., Wong E. Chaperone-mediated autophagy: roles in disease and aging // Cell Res. 2014. V. 24. № 1. P. 92–104.
doi: 10.1038/cr.2013.153
35. De Duve C., Wattiaux R. Functions of lysosomes // Annu. Rev. Physiol. 1966. V. 28. P. 435–492. doi: 10.1146/annurev.ph.28.030166.002251
36. De Risi M., Torromino G., Tufano M. et al. Mechanisms by which autophagy regulates memory capacity in ageing // Aging Cell. 2020. V. 19. № 9. e13189.
doi: 10.1111/accel.13189
37. Deretic V., Saitoh T., Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity // Nat. Rev. Immunol. 2013. V. 13. № 10. P. 722–737. doi: 10.1038/nri3532
38. Djajadikerta A., Keshri S., Pavel M. et al. Autophagy induction as a therapeutic strategy for neurodegenerative diseases // J. Mol. Biol. 2020. V. 432. № 8. P. 2799–2821.
doi: 10.1016/j.jmb.2019.12.035
39. Dice J.F. Peptide sequences that target cytosolic proteins for lysosomal proteolysis // Trends Biochem. Sci. 1990. V. 15. № 8. P. 305–309.
doi: 10.1016/0968-0004(90)90019-8
40. Dong Z., Han H., Li H. et al. Long-term potentiation decay and memory loss are mediated by AMPAR endocytosis // J. Clin. Invest. 2015. V. 125. P. 234–247.
doi: 10.1172/JCI77888
41. Ebato C., Uchida T., Arakawa M. et al. Autophagy is important in islet homeostasis and compensatory increase of beta cell mass in response to high-fat diet // Cell Metab. 2008. V. 8. P. 325–332.
doi: 10.1016/j.cmet.2008.08.009
42. Ehlers M.D. Reinsertion or degradation of AMPA receptors determined by activity-dependent endocytic sorting // Neuron. 2000. V. 28. P. 511–525
doi: 10.1016/s0896-6273(00)00129-x
43. Feng Y., He D., Yao Z., Klionsky D.J. The machinery of macroautophagy // Cell Res. 2014. V. 24. № 1. P. 24–41
doi: 10.1038/cr.2013.168
44. Fleming A., Noda T., Yoshimori T., Rubinsztein D.C. Chemical modulators of autophagy as biological probes and potential therapeutics // Nat. Chem. Biol. 2010. V. 7. P. 9–17.
<https://doi.org/10.1038/nchembio.500>
45. Fleming A., Bourdenx M., Fujimaki M. et al. The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration // Neuron. 2022. V. 110. № 6. P. 935–966.
doi: 10.1016/j.neuron.2022.01.017
46. Friedman L.G., Lachenmayer M.L., Wang J. et al. Disrupted autophagy leads to dopaminergic axon and dendrite degeneration and promotes presynaptic accumulation of α -synuclein and LRRK2 in the brain // J. Neurosci. 2012. V. 32. № 22. P. 7585–7593.
doi: 10.1523/JNEUROSCI.5809-11.2012
47. Gafford G.M., Parsons R.G., Helmstetter F.J. Consolidation and reconsolidation of contextual fear memory requires mammalian target of rapamycin-dependent translation in the dorsal hippocampus // Neuroscience. 2011. V. 182. P. 98–104.
doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.03.023
48. Ginet V., Spiehlmann A., Rummel C. et al. Involvement of autophagy in hypoxic-excitotoxic neuronal death // Autophagy. 2014. V. 10. P. 846–860.
49. Giordano S., Darley-Usmar V., Zhang J. Autophagy as an essential cellular antioxidant pathway in neurodegenerative disease // Redox Biol. 2013. V. 2. P. 82–90.
doi: 10.1016/j.redox.2013.12.013
50. Glatigny M., Moriceau S., Rivagorda M. et al. Autophagy is required for memory formation and reverses age-related memory decline // Curr Biol. 2019. V. 29. № 3. P. 435–448.
doi: 10.1016/j.cub.2018.12.021
51. Guo J.Y., Chen H.Y., Mathew R. et al. Activated Ras requires autophagy to maintain oxidative metabolism and tumorigenesis // Genes Dev. 2011. V. 25. P. 460–470.
doi: 10.1101/gad.2016311
52. Hara T., Nakamura K., Matsui M. et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice // Nature. 2006. V. 441. P. 885–889.
doi: 10.1038/nature04724
53. Harnett M.M., Pineda M.A., Latré de Laté P. et al. From Christian de Duve to Yoshinori Ohsumi: More to autophagy than just dining at home // Biomed. J. 2017. V. 40. P. 9–22.
doi: 10.1016/j.bj.2016.12.004
54. Hartleben B., Gödel M., Meyer-Schwesinger C. et al. Autophagy influences glomerular disease susceptibility and maintains podocyte homeostasis in aging mice // J. Clin. Invest. 2010. V. 120. P. 1084–1096.
doi: 10.1172/JCI39492
55. Hegde A.N., Inokuchi K., Pei W. et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase is an immediate-early gene essential for long-term facilitation in Aplysia // Cell. 1997. V. 89. P. 115–126.
doi: 10.1016/s0092-8674(00)80188-9
56. Hernandez D., Torres C.A., Setlik W. et al. Regulation of presynaptic neurotransmission by macroautophagy // Neuron. 2012. V. 74. P. 277–284.
doi: 10.1016/j.neuron.2012.02.020

57. *Hirling H.* Endosomal trafficking of AMPA-type glutamate receptors // *Neuroscience*. 2009. V. 158. P. 36–44.
doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.02.057
58. *Hoffmann S., Orlando M., Andrzejak E. et al.* Light-Activated ROS production induces synaptic autophagy // *J. Neurosci.* 2019. V. 39. P. 2163–2183.
doi: 10.1523/JNEUROSCI.1317-18.2019
59. *Hylin M., Zhao J., Tangavelou K.T. et al.* A role for autophagy in long-term spatial memory formation in male rodents // *J. Neurosci Res.* 2018. V. 96. № 3. P. 416–426.
doi: 10.1002/jnr.24121
60. *Inami Y., Waguri S., Sakamoto A. et al.* Persistent activation of Nrf2 through p62 in hepatocellular carcinoma cells // *J. Cell Biol.* 2011. V. 193. P. 275–284.
doi: 10.1083/jcb.201102031
61. *Jobim P.F., Pedrosa T.R., Christoff R.R. et al.* Inhibition of mTOR by rapamycin in the amygdala or hippocampus impairs formation and reconsolidation of inhibitory avoidance memory // *Neurobiol. Learn Mem.* 2011. V. 97. P. 105–112.
doi: 10.1016/j.nlm.2011.10.002
62. *Johansen T., Lamark T.* Selective autophagy mediated by autophagic adapter proteins // *Autophagy*. 2011. V. 7. № 3. P. 279–296.
doi: 10.4161/auto.7.3.14487
63. *Jung H.S., Chung K.W., Won Kim J. et al.* Loss of autophagy diminishes pancreatic beta cell mass and function with resultant hyperglycemia // *Cell Metab.* 2008. V. 8. P. 318–324.
doi: 10.1016/j.cmet.2008.08.013
64. *Kallergi E., Daskalaki A.D., Kolaxi A. et al.* Dendritic autophagy degrades postsynaptic proteins and is required for long-term synaptic depression in mice // *Nat. Commun.* 2022. V. 13. № 1. P. 680. doi: 10.1038/s41467-022-28301-z.
65. *Kamada Y., Funakoshi T., Shintani T. et al.* Tor-mediated induction of autophagy via an Apg1 protein kinase complex // *J. Cell Biol.* 2000. V. 150. № 6. P. 1507–1513.
doi: 10.1083/jcb.150.6.1507
66. *Kaushik S., Rodriguez-Navarro J.A., Arias E. et al.* Autophagy in hypothalamic AgRP neurons regulates food intake and energy balance // *Cell Metab.* 2011. V. 14. P. 173–183.
doi: 10.1016/j.cmet.2011.06.008
67. *Kessels H.W., Malinow R.* Synaptic AMPA receptor plasticity and behavior // *Neuron*. 2009. V. 642. P. 340–350.
doi: 10.1016/j.neuron.2009.01.015
68. *Kleele T., Marinkovic P., Williams P.R. et al.* An assay to image neuronal microtubule dynamics in mice // *Nat. Commun.* 2014. V. 5. № 4827.
doi: 10.1038/ncomms5827
69. *Klionsky D.J., Emr S.D.* Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation // *Science*. 2000. V. 290. № 5497. P. 1717–1721.
doi: 10.1126/science.290.5497.1717
70. *Klionsky D.J., Clegg J.M., Dunn Jr W.A. et al.* A unified nomenclature for yeast autophagy-related genes // *Dev. Cell*. 2003. V. 5. № 4. P. 539–545. doi: 10.1016/s1534-5807(03)00296-x
71. *Klionsky D.J., Petroni G., Amaravadi R.K. et al.* Autophagy in major human diseases // *EMBO J.* 2021. V. 40. № 19. e108863.
doi: 10.15252/embj.2021108863
72. *Koike M., Shibata M., Tadakoshi M. et al.* Inhibition of autophagy prevents hippocampal pyramidal neuron death after hypoxic/ischemic injury // *Am. J. Pathol.* 2008. V. 172. № 2. P. 454–469.
doi: 10.2353/ajpath.2008.070876
73. *Komatsu M., Waguri S., Ueno T. et al.* Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice // *J. Cell Biol.* 2005. V. 169. № 3. P. 425–434.
doi: 10.1083/jcb.200412022
74. *Komatsu M., Waguri S., Chiba T. et al.* Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice // *Nature*. 2006. V. 441. P. 880–884.
doi: 10.1038/nature04723
75. *Komatsu M., Wang Q.J., Holstein G.R. et al.* Essential role for autophagy protein Atg7 in the maintenance of axonal homeostasis and the prevention of axonal degeneration // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. V. 104. P. 14489–14494. doi: 10.1073/pnas.0701311104
76. *Komatsu M., Waguri S., Koike M. et al.* Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice // *Cell*. 2007. V. 131. P. 1149–1163.
doi: 10.1016/j.cell.2007.10.035
77. *Kononenko N.L., Classen G.A., Kuijpers M. et al.* Retrograde transport of TrkB-containing autophagosomes via the adaptor AP-2 mediates neuronal complexity and prevents neurodegeneration // *Nat Commun.* 2017. V. 8. 14819.
doi: 10.1038/ncomms14819
78. *Ktistakis N.T.* In praise of M. Anselmier who first used the term “autophagie” in 1859 // *Autophagy*. 2017. V. 13. P. 2015–2017.
doi: 10.1080/15548627.2017.1367473
79. *Kuijpers M., Kochlamazashvili G., Stumpf A. et al.* Neuronal autophagy regulates presynaptic neurotransmission by controlling the axonal endoplasmic reticulum // *Neuron*. 2021. V. 109. P. 299–313. doi: 10.1016/j.neuron.2020.10.005
80. *Lee S.H., Simonetta A., Sheng M.* Subunit rules governing the sorting of internalized AMPA receptors in hippocampal neurons // *Neuron*. 2004. V. 43. P. 221–236.
doi: 10.1016/j.neuron.2004.06.015

81. *Lee S., Sato Y., Nixon R.A.* Lysosomal proteolysis inhibition selectively disrupts axonal transport of degradative organelles and causes an Alzheimer's-like axonal dystrophy // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. P. 7817–7830.
doi: 10.1523/JNEUROSCI.6412-10.2011
82. *Lee J., Giordano S., Zhang J.* Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling // *Biochem. J.* 2012. V. 441. P. 523–540.
doi: 10.1042/BJ20111451
83. *Lee Y.K., Lee J.A.* Role of the mammalian ATG8/LC3 family in autophagy: differential and compensatory roles in the spatiotemporal regulation of autophagy // *BMB Rep.* 2016. V. 49. № 8. P. 424–430.
doi: 10.5483/BMBRep.2016.49.8.081
84. *Levine B., Kroemer G.* Biological functions of autophagy genes: a disease perspective // *Cell.* 2019. V. 176. № 1–2. P. 11–42.
doi: 10.1016/j.cell.2018.09.048
85. *Li Y., Meloni E.G., Carlezon W.A. et al.* Learning and reconsolidation implicate different synaptic mechanisms // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. V. 110. P. 4798–4803.
doi: 10.1073/pnas.1217878110
86. *Li H., Wu J., Shen H. et al.* Autophagy in hemorrhagic stroke: mechanisms and clinical implications // *Prog. Neurobiol.* 2018. V. 16. P. 79–97.
doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.04.002
87. *Lieberman O.J., Sulzer D.* The synaptic autophagy cycle // *J. Mol. Biol.* 2020. V. 432. № 8. P. 2589–2604.
doi: 10.1016/j.jmb.2019.12.028
88. *Liu J., Xia H., Kim M. et al.* Beclin1 controls the levels of p53 by regulating the deubiquitination activity of USP10 and USP13 // *Cell.* 2011. V. 147. P. 223–234.
doi: 10.1016/j.cell.2011.08.037
89. *Liu Y., Xue X., Zhang H. et al.* Neuronal-targeted TFEB rescues dysfunction of the autophagy-lysosomal pathway and alleviates ischemic injury in permanent cerebral ischemia // *Autophagy.* 2019. V. 15. № 3. P. 493–509.
doi: 10.1080/15548627.2018.1531196
90. *Luningschror P., Sendtner M.* Autophagy in the presynaptic compartment // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018. V. 51. P. 80–85.
doi: 10.1016/j.conb.2018.02.023
91. *Maday S., Wallace K.E., Holzbaur E.L.* Autophagosomes initiate distally and mature during transport toward the cell soma in primary neurons // *J. Cell Biol.* 2012. V. 196. № 4. P. 407–417.
doi: 10.1083/jcb.201106120
92. *Maday S., Holzbaur E.L.* Autophagosome biogenesis in primary neurons follows an ordered and spatially regulated pathway // *Dev. Cell.* 2014. V. 30. P. 71–85.
doi: 10.1016/j.devcel.2014.06.001
93. *Maday S., Holzbaur E.L.* Compartment-specific regulation of autophagy in primary neurons // *J. Neurosci.* 2016. V. 36. P. 5933–5945.
doi: 10.1523/JNEUROSCI.4401-15.2016
94. *Maglione M., Kochlamazashvili G., Eisenberg T. et al.* Spermidine protects from age-related synaptic alterations at hippocampal mossy fiber-CA3 synapses // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 1. 19616.
doi: 10.1038/s41598-019-56133-3
95. *Mariño G., Niso-Santano M., Baehrecke E.H., Kroemer G.* Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2014. V. 15. P. 81–94.
doi: 10.1038/nrm3735
96. *Masiero E., Agatea L., Mammucari C. et al.* Autophagy is required to maintain muscle mass // *Cell Metab.* 2009. V. 10. P. 507–515.
doi: 10.1016/j.cmet.2009.10.008
97. *Mayford M., Siegelbaum S.A., Kandel E.R.* Synapses and memory storage // *Cold Spring Harb Perspect. Biol.* 2012. V. 4. № 6. a005751.
doi: 10.1101/cshperspect.a005751
98. *Menzies F.M., Fleming A., Caricasole A. et al.* Autophagy and neurodegeneration: pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities // *Neuron.* 2017. V. 93. P. 1015–1034.
doi: 10.1016/j.neuron.2017.01.022
99. *Migues P.V., Liu L., Archbold G.E. et al.* Blocking synaptic removal of GluA2-containing AMPA receptors prevents the natural forgetting of long-term memories // *J. Neurosci.* 2016. V. 36. P. 3481–3494.
doi: 10.1523/JNEUROSCI.3333-15.2016
100. *Mizushima N., Yamamoto A., Matsui M., Yoshimori T., Ohsumi Y.* In vivo analysis of autophagy in response to nutrient starvation using transgenic mice expressing a fluorescent autophagosome marker // *Mol. Biol. Cell.* 2004. V. 15. № 3. P. 1101–1111.
doi: 10.1091/mbc.e03-09-0704
101. *Mizushima N., Yoshimori T., Levine B.* Methods in mammalian autophagy research // *Cell.* 2010. V. 140. P. 313–326.
doi: 10.1016/j.cell.2010.01.028
102. *Mizushima N., Komatsu M.* Autophagy: renovation of cells and tissues // *Cell.* 2011. V. 147. P. 728–741.
doi: 10.1016/j.cell.2011.10.026
103. *Mizushima N., Yoshimori T., Ohsumi Y.* The role of Atg proteins in autophagosome formation // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2011. V. 27. P. 107–132.
doi: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154005
104. *Mizushima N.* A brief history of autophagy from cell biology to physiology and disease // *Nat. Cell Biol.* 2018. V. 20. № 5. P. 521–527.
doi: 10.1038/s41556-018-0092-5
105. *Mo Y., Sun Y.Y., Liu K.Y.* Autophagy and inflammation in ischemic stroke // *Neural Regen. Res.* 2020. V. 15. № 8. P. 1388–1396.
doi: 10.4103/1673-5374.274331

106. Nakai A., Yamaguchi O., Takeda T. et al. The role of autophagy in cardiomyocytes in the basal state and in response to hemodynamic stress // *Nat. Med.* 2007. V. 13. P. 619–624.
doi: 10.1038/nm1574
107. Nakatogawa H., Suzuki K., Kamada Y., Ohsumi Y. Dynamics and diversity in autophagy mechanisms: lessons from yeast // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2009. V. 10. № 7. P. 458–467.
doi: 10.1038/nrm2708
108. Nguyen T.N., Padman B.S., Lazarou M. Deciphering the molecular signals of PINK1/Parkin mitophagy // *Trends Cell Biol.* 2016. V. 26. P. 733–744.
doi: 10.1016/j.tcb.2016.05.008
109. Nikolettou V., Markaki M., Palikaras K., Tavernarakis N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. V. 1833. P. 3448–3459.
doi: 10.1016/j.bbamer.2013.06.001
110. Nikolettou V., Sidiropoulou K., Kallergi E., Dalezios Y., Tavernarakis N. Modulation of autophagy by BDNF underlies synaptic plasticity // *Cell Metab.* 2017. V. 26. P. 230–242.
doi: 10.1016/j.cmet.2017.06.005
111. Nixon R.A., Yang D.S., Lee J.H. Neurodegenerative lysosomal disorders: a continuum from development to late age // *Autophagy.* 2008. V. 4. № 5. P. 590–599.
doi: 10.4161/auto.6259
112. Onodera J., Ohsumi Y. Autophagy is required for maintenance of amino acid levels and protein synthesis under nitrogen starvation // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. № 36. P. 31582–31586.
doi: 10.1074/jbc.M506736200
113. Ozcelik S., Fraser G., Castets P. et al. Rapamycin attenuates the progression of tau pathology in P301S tau transgenic mice // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 5. e62459.
doi: 10.1371/journal.pone.0062459
114. Pandey K., Yu X., Steinmetz A., Alberini C. Autophagy coupled to translation is required for long-term memory // *Autophagy.* 2020. V. 17. № 7. P. 1614–1635.
doi: 10.1080/15548627.2020.1775393
115. Park H., Poo M.M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function // *Nat. Rev. Neurosci.* 2013. V. 14. № 1. P. 7–23.
doi: 10.1038/nrn3379
116. Parsons R.G., Gafford G.M., Helmstetter F.J. Translational control via the mammalian target of rapamycin pathway is critical for the formation and stability of long-term fear memory in amygdala neurons // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. № 50. P. 12977–12983.
doi: 10.1523/JNEUROSCI.4209-06.2006
117. Pattingre S., Espert L., Biard-Piechaczyk M., Codogno P. Regulation of macroautophagy by mTOR and Beclin 1 complexes // *Biochimie.* 2008. V. 90. № 2. P. 313–323.
doi: 10.1016/j.biochi.2007.08.014
118. Pitman R.K. Will reconsolidation blockade offer a novel treatment for posttraumatic stress disorder? // *Front. Behav. Neurosci.* 2011. V. 5. № 11.
doi: 10.3389/fnbeh.2011.00011
119. Puyal J., Vaslin A., Mottier V., Clarke P.G. Postischemic treatment of neonatal cerebral ischemia should target autophagy // *Ann. Neurol.* 2009. V. 66. № 3. P. 378–389.
doi: 10.1002/ana.21714
120. Quirk G.J., Mueller D. Neural mechanisms of extinction learning and retrieval // *Neuropsychopharmacology.* 2008. V. 33. № 1. P. 56–72.
doi: 10.1038/sj.npp.1301555
121. Raben N., Hill V., Shea L. et al. Suppression of autophagy in skeletal muscle uncovers the accumulation of ubiquitinated proteins and their potential role in muscle damage in Pompe disease // *Hum. Mol. Genet.* 2008. V. 17. № 24. P. 3897–3908.
doi: 10.1093/hmg/ddn292
122. Rami A., Kögel D. Apoptosis meets autophagy-like cell death in the ischemic penumbra: Two sides of the same coin? // *Autophagy.* 2008. V. 4. № 4. P. 422–426.
doi: 10.4161/auto.5778
123. Rami A., Langhagen A., Steiger S. Focal cerebral ischemia induces upregulation of Beclin 1 and autophagy-like cell death // *Neurobiol.* 2008. V. 29. P. 132–141.
doi: 10.1016/j.nbd.2007.08.005
124. Ravikumar B., Vacher C., Berger Z. et al. Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease // *Nat. Genet.* 2004. V. 36. № 6. P. 585–595.
doi: 10.1038/ng1362
125. Ravikumar B., Moreau K., Jahreiss L., Puri C., Rubinshtein D.C. Plasma membrane contributes to the formation of pre-autophagosomal structures // *Nat. Cell Biol.* 2010. V. 12. № 8. P. 747–757.
doi: 10.1038/ncb2078
126. Rodríguez-Navarro J.A., Rodríguez L., Casarejos M.J. et al. Trehalose ameliorates dopaminergic and tau pathology in parkin deleted/tau overexpressing mice through autophagy activation // *Neurobiol. Dis.* 2010. V. 39. № 3. P. 423–438.
doi: 10.1016/j.nbd.2010.05.014
127. Rowland A.M., Richmond J.E., Olsen J.G., Hall D.H., Bamber B.A. Presynaptic terminals independently regulate synaptic clustering and autophagy of GABA receptors in *Caenorhabditis elegans* // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 1711–1720.
doi: 10.1523/JNEUROSCI.2279-05.2006
128. Rubinshtein D.C., Shpilka T., Elazar Z. Mechanisms of autophagosome biogenesis // *Curr. Biol.* 2012. V. 22. № 1. P. 29–34.
doi: 10.1016/j.cub.2011.11.034
129. Russell R.C., Tian Y., Yuan H. et al. ULK1 induces autophagy by phosphorylating

- Beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase // Nat. Cell Biol. 2013. V. 15. № 7. P. 741–750. doi: 10.1038/ncb2757
130. Rybnikova E., Samoilov M. Current insights into the molecular mechanisms of hypoxic pre- and postconditioning using hypobaric hypoxia // Front. Neurosci. 2015. V. 9. № 388. doi: 10.3389/fnins.2015.00388
131. Rybnikova E., Nalivaeva N. Glucocorticoid-dependent mechanisms of brain tolerance to hypoxia // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 15. P. 7982. doi: 10.3390/ijms22157982
132. Sainsbury A., Zhang L. Role of the arcuate nucleus of the hypothalamus in regulation of body weight during energy deficit // Mol. Cell Endocrinol. 2010. V. 316. № 2. P. 109–119. doi: 10.1016/j.mce.2009.09.025
133. Sakai S., Shichita T. Inflammation and neural repair after ischemic brain injury // Neurochem. Int. 2019. V. 130. № 104316. doi: 10.1016/j.neuint.2018.10.013
134. Samoilov M., Churilova A., Gluschenko T., Rybnikova E. Neocortical pCREB and BDNF expression under different modes of hypobaric hypoxia: role in brain hypoxic tolerance in rats // Acta Histochem. 2014. V. 116. № 5. P. 949–957. doi: 10.1016/j.acthis.2014.03.009
135. Shehata M., Matsumura H., Okubo-Suzuki R., Ohkawa N., Inokuchi K. Neuronal stimulation induces autophagy in hippocampal neurons that is involved in AMPA receptor degradation after chemical long-term depression // J. Neurosci. 2012. V. 32. № 30. P. 10413–10422. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4533-11.2012
136. Shehata M., Inokuchi K. Does autophagy work in synaptic plasticity and memory? // Rev. Neurosci. 2014. V. 25. № 4. P. 543–557. doi: 10.1515/revneuro-2014-0002
137. Shehata M., Abdou K., Choko K. et al. Autophagy enhances memory erasure through synaptic destabilization // J. Neurosci. 2018. V. 38. P. 3809–3822. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3505-17.2018
138. Shen W., Ganetzky B. Autophagy promotes synapse development in *Drosophila* // J. Cell Biol. 2009. V. 187. № 1. P. 71–79. doi: 10.1083/jcb.200907109
139. Sheng R., Zhang L.S., Han R. et al. Autophagy activation is associated with neuroprotection in a rat model of focal cerebral ischemic preconditioning // Autophagy. 2010. V. 6. № 4. P. 482–494. doi: 10.4161/auto.6.4.11737
140. Shepherd J.D., Huganir R.L. The cell biology of synaptic plasticity: AMPA receptor trafficking // Annu. Rev. Cell. Dev. Biol. 2007. V. 23. P. 613–643. doi: 10.1146/annurev.cellbio.23.090506.123516
141. Shi R., Weng J., Zhao L. et al. Excessive autophagy contributes to neuron death in cerebral ischemia // CNS Neurosci. Ther. 2012. V. 18. № 3. P. 250–260. doi: 10.1111/j.1755-5949.2012.00295.x
142. Sidibe D.K., Vogel M.C., Maday S. Organization of the autophagy pathway in neurons // Curr. Opin. Neurobiol. 2022. V. 75. № 102554. doi: 10.1016/j.conb.2022.102554
143. Singh R. Autophagy and regulation of lipid metabolism // Results Probl. Cell Differ. 2010. V. 52. P. 35–46. doi: 10.1007/978-3-642-14426-4_4.
144. Son J.H., Shim J.H., Kim K.H., Ha J.Y., Han J.Y. Neuronal autophagy and neurodegenerative diseases // Exp. Mol. Med. 2012. V. 44. № 2. P. 89–98. doi: 10.3858/emmm.2012.44.2.031
145. Soukup S-F., Kuenen S., Vanhauwaert R. et al. A LRRK2-dependent endophilinA phosphoswitch is critical for macroautophagy at presynaptic terminals // Neuron. 2016. V. 92. P. 829–844. doi: 10.1016/j.neuron.2016.09.037
146. Spruston N. Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration // Nat. Rev. Neurosci. 2008. V. 9. P. 206–221. <https://doi.org/10.1038/nrn2286>
147. Stavoe A.K., Hill S.E., Hall D.H., Colon-Ramos D.A. KIF1A/UNC-104 transports ATG-9 to regulate neurodevelopment and autophagy at synapses // Dev. Cell. 2016. V. 38. P. 171–185. doi: 10.1016/j.devcel.2016.06.012
148. Stoica L., Zhu P.J., Huang W. et al. Selective pharmacogenetic inhibition of mammalian target of Rapamycin complex I (mTORC1) blocks long-term synaptic plasticity and memory storage // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. V. 108. № 9. P. 3791–3796. doi: 10.1073/pnas.1014715108
149. Suzuki K., Ohsumi Y. Molecular machinery of autophagosome formation in yeast, *Saccharomyces cerevisiae* // FEBS Lett. 2007. V. 581. № 11. P. 2156–2161. doi: 10.1016/j.febslet.2007.01.096
150. Suzuki S.W., Onodera J., Ohsumi Y. Starvation induced cell death in autophagy-defective yeast mutants is caused by mitochondria dysfunction // PLoS One. 2011. V. 6. № 2. e17412. doi: 10.1371/journal.pone.0017412
151. Takamura A., Komatsu M., Hara T. et al. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors // Genes Dev. 2011. V. 25. № 8. P. 795–800. doi: 10.1101/gad.2016211
152. Takeshige K., Baba M., Tsuboi S., Noda T., Ohsumi Y. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction // J. Cell Biol. 1992. V. 119. № 2. P. 301–311. doi: 10.1083/jcb.119.2.301
153. Tang G., Gudsnek K., Kuo S.H. et al. Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like

- synaptic pruning deficits // *Neuron*. 2014. V. 83. № 5. P. 1131–1143. doi: 10.1016/j.neuron.2014.07.040.
154. *Tooze S.A., Yoshimori T.* The origin of the autophagosomal membrane // *Nat. Cell Biol.* 2010. V. 12. № 9. P. 831–835. doi: 10.1038/ncb0910-831
 155. *Tsukada M., Ohsumi Y.* Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae* // *FEBS Lett.* 1993. V. 333. № 1–2. P. 169–174. doi: 10.1016/0014-5793(93)80398-e
 156. *Wang T., Martin S., Papadopoulos A. et al.* Control of autophagosome axonal retrograde flux by presynaptic activity unveiled using botulinum neurotoxin type A // *J. Neurosci.* 2015. V. 35. № 15. P. 6179–6194. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3757-14.2015
 157. *Wei Y., Liu M., Li X., Liu J., Li H.* Origin of the autophagosome membrane in mammals // *Biomed. Res. Int.* 2018. V. 2018. № 1012789. doi: 10.1155/2018/1012789
 158. *Wullschlegel S., Loewith R., Hall M.N.* TOR signaling in growth and metabolism // *Cell*. 2006. V. 124. № 3. P. 471–484. doi: 10.1016/j.cell.2006.01.016
 159. *Yan J., Porch M.W., Court-Vazquez B., Bennett M.V.L., Zukin R.S.* Activation of autophagy rescues synaptic and cognitive deficits in fragile X mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018. V. 115. № 41. P. E9707–E9716. doi: 10.1073/pnas.1808247115
 160. *Yang Y., Coleman M., Zhang L., Zheng X., Yue Z.* Autophagy in axonal and dendritic degeneration // *Trends Neurosci.* 2013. V. 36. № 7. P. 418–428. doi: 10.1016/j.tins.2013.04.001
 161. *Yang Z., Lin P., Chen B. et al.* Autophagy alleviates hypoxia-induced blood-brain barrier injury via regulation of CLDN5 (claudin 5) // *Autophagy*. 2021. V. 17. № 10. P. 3048–3067. doi: 10.1080/15548627.2020.1851897
 162. *Yang S., Park D., Manning L. et al.* Presynaptic autophagy is coupled to the synaptic vesicle cycle via ATG-9 // *Neuron*. 2022. V. 110. № 5. P. 824–840.e10. doi: 10.1016/j.neuron.2021.12.031
 163. *Young J.E., Martinez R.A., La Spada A.R.* Nutrient deprivation induces neuronal autophagy and implicates reduced insulin signaling in neuroprotective autophagy activation // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. № 4. P. 2363–2373. doi: 10.1074/jbc.M806088200
 164. *Zhang J.* Autophagy and mitophagy in cellular damage control // *Redox Biol.* 2013. V. 1. № 1. P. 19–23. doi: 10.1016/j.redox.2012.11.008
 165. *Zhang X., Yan H., Yuan Y. et al.* Cerebral ischemia-reperfusion-induced autophagy protects against neuronal injury by mitochondrial clearance // *Autophagy*. 2013. V. 9. № 9. P. 1321–1333. doi: 10.4161/auto.25132
 166. *Zweifel L.S., Kuruvilla R., Ginty D.D.* Functions and mechanisms of retrograde neurotrophin signalling // *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. V. 6. № 8. P. 615–625. doi: 10.1038/nrn1727

Autophagy in the Nervous System: General Principles and Specific Functions

A. V. Churilova

*Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences,
St. Petersburg, 199034 Russia
e-mail: churilovaav@infran.ru*

Abstract — Autophagy is an intracellular mechanism for the isolation, transport and degradation of macromolecules and organelles. The physiological significance of autophagy lies, firstly, in maintaining the constancy of the intracellular environment through the timely disposal of proteins with a disrupted structure and damaged organelles. Secondly, due to the selective degradation of macromolecules, autophagy supplies the cell with monomers, which are then used by it to synthesize new compounds, which serves to ensure the rearrangement of cellular metabolism in the processes of cell differentiation, ontogenesis and adaptation to environmental challenges. Autophagy is an extremely important mechanism for maintaining normal functioning of postmitotic and differentiated cells, including neurons. Impaired neuronal autophagy leads to the formation of aggregated protein plaques, the accumulation of damaged cellular organelles, defects in the structure of processes and neuronal degeneration, which often accompanies the progression of some forms of neurodegenerative diseases. In addition, the role of autophagy in synaptic plasticity and memory mechanisms has been established. Since autophagy has a significant impact on cellular metabolism, the study of the regulation and main pathways of this mechanism may be crucial in the elaboration of means and approaches to the treatment and prevention of many pathologies that progress with age. This review describes the basic concepts of the autophagy process, summarizes the key functions of autophagy in cells, and also presents current data on its role in ensuring the normal metabolism and implementation of specific functions of neurons.

Keywords: autophagy, neurons, brain, synaptic plasticity, hypoxia.

УДК 612.834

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ СПИНАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ

© 2024 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 18.06.2024 г.

После доработки 24.06.2024 г.

Принята к публикации 28.06.2024 г.

Повреждения спинного мозга и инсульты являются основными причинами полной или частичной утраты движений. Успехи в минимизации двигательных дисфункций с помощью спинальной электростимуляции при травмах спинного мозга способствовали повышению интереса к использованию этого вида нейромодуляции и при двигательных нарушениях другой этиологии. В обзоре представлены результаты исследований последних лет о применении различных вариантов спинальной электростимуляции для минимизации двигательных дисфункций, связанных с нарушениями церебрального кровообращения, а также рассмотрена история применения спинальной стимуляции в этой области.

Ключевые слова: спинной мозг, нарушения движений, церебральное кровообращение, инсульты, спинальная электростимуляция

DOI: 10.31857/S0301179824030067 **EDN:** BAYPPG

Многие неврологические заболевания и состояния характеризуются нарушениями моторных функций [5, 72]. Инсульт, черепно-мозговые травмы, травмы спинного мозга (ТСМ) — основные причины двигательной инвалидности [38, 40, 88]. Двигательный дефицит — это большое бремя для человека и большое препятствие для его возвращения к нормальной жизни, но, к сожалению, на сегодняшний день восстановление движений у большей части пациентов после инсульта остается неполным, что делает поиск новых эффективных способов реабилитации движений важной задачей трансляционной неврологии [21, 94].

Различные способы модуляции активности нейронных сетей спинного мозга с помощью слабого электрического тока относятся к числу результатов

такого поиска. Они являются способами индукции функциональных изменений и нейропластичности в центральной нервной системе (ЦНС), критически важных для реализации моторных функций [13, 23]. В последние годы они пользуются большой популярностью, так как модулируют активность спинного мозга без значительных побочных эффектов и являются эффективным средством выяснения важных нейрофизиологических аспектов его функционирования. Спинальная нейромодуляция имеет большие терапевтические перспективы для пациентов с двигательными нарушениями [48]. Возможность применения этих методов во время активных движений человека делает их идеальным инструментом для выяснения механизмов моторного контроля.

Согласно Seáñez и Capogrosso [82], электрическая стимуляция спинного мозга (ЭССМ) способствовала улучшению двигательной функции у пациентов, которые считались инкурабельными. Например, у хронически парализованных лиц с диагнозом полного моторного поражения спинного мозга, вопреки медицинскому прогнозу, восстановилась способность к выполнению движений [17, 18, 49, 78]. Сообщалось о восстановлении способности к поддержанию вертикальной позы,

Сокращения: ТСМ — травма спинного мозга; ЦНС — центральная нервная система; ЭССМ — электростимуляция спинного мозга; RT-PCR — метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (reverse transcription polymerase chain reaction); Str — striatum; GPe — globus pallidus segmentum externum; GPi — globus pallidus segmenti interni; STN — subthalamic nucleus; SNc — substantia nigra pars compacta; SNr — substantia nigra pars reticulata; PPN — nucleus pedunculopontinus.

а также способности генерировать произвольные движения туловища и ног у людей с таким диагнозом после курса реабилитации, включающего двигательные тренировки в сочетании с ЭССМ [17, 44, 65].

Впечатляющие результаты применения ЭССМ у людей с поражениями спинного мозга стали основой исследований ее влияния на двигательные нарушения другой этиологии, в частности на двигательные дисфункции, связанные с инсультами — острыми нарушениями церебрального кровообращения.

Функции головного мозга критически зависят от церебрального кровообращения [95]. Его нарушения влекут за собой нарушения двигательных, когнитивных, сенсорных и вегетативных функций [3, 56]. Спонтанное восстановление этих функций возможно, но оно чаще всего бывает неполным [25, 56], что побуждает исследователей искать подходы, которые расширяют возможности восстановления за счет повышения пластичности мозга [88].

Нейропластичность — способность нервной системы изменять свою структуру и функции в ответ на воздействие экзогенных и эндогенных факторов. Нейропластичность, лежащая в основе деятельности мозга здоровых людей и восстановления функций у пациентов с его повреждениями, возникает как прямой ответ на повреждение или как результат некоего лечебного воздействия (реабилитации) [10]. После инсульта процесс пластичности инициируется в попытке компенсировать как само поражение, так и его отдаленные последствия [88].

Цель реабилитационных мероприятий состоит в активизации нейропластических процессов в ЦНС. Характерным примером таких мероприятий является терапия принудительными движениями, показавшая хорошие результаты у пациентов с постинсультными двигательными нарушениями [35, 55]. Большие надежды исследователи возлагают на использование робототехнических устройств, которые позволяют существенно “увеличить дозу терапии” и при этом снизить трудозатраты [6, 10, 80]. Доказана клиническая эффективность механической стимуляции поверхности стопы с помощью устройства “Корвит” у больных в острой стадии ишемического инсульта, а использование лечебного костюма “Регент” при постинсультных гемипарезах приводило к уменьшению степени выраженности двигательных нарушений в пораженной ноге и улучшению ходьбы [10]. Мысленное выполнение движений также усиливает нейропластичность для улучшения двигательных функций [87]. “Зеркальная” терапия — метод восстановления движения путем создания искусственной зрительной обратной связи — улучшала восстановление движений после инсульта [8, 88].

За последние годы было предложено много нейромодуляционных подходов, вызывающих пластичность сохранившихся после поражения нейронных сетей и способствующих предотвращению или лечению церебральной ишемии и ее последствий во многих клинических ситуациях, включая инсульты, субарахноидальное кровоизлияние, церебральный вазоспазм [85, 88], однако эффективная терапия по-прежнему ограничена, особенно для пациентов, находящихся в подострой или хронической фазах [85, 88].

Хотя число выживших после инсультов увеличилось благодаря улучшению терапии острых и подострых состояний, это улучшение не сопровождалось каким-либо существенным уменьшением таких последствий инсульта, как дефицит двигательных функций, когнитивных нарушений, инвалидности [26]. При стандартной реабилитации после инсульта большинство пациентов становятся инвалидами, когда патология переходит в хроническую фазу [88]. Поэтому совершенствование существующих и поиск новых методик коррекции и восстановления нарушенных функций после инсульта остается актуальной проблемой физиологии и реабилитационной медицины [21, 77].

К мероприятиям, способствующим пластическим изменениям в ЦНС, относится и ЭССМ. В 1967 г. Shealy и соавт. опубликовали сообщение о результатах применения первого имплантированного электростимулятора спинного мозга для облегчения хронической боли [81]. ЭССМ при хронической нейропатической боли стала стандартом лечения [85], однако, стандартизации применения ЭССМ в случаях *других функциональных нарушений* не произошло, что может быть связано с отсутствием теоретической базы для интерпретации первоначальных результатов, а также с недостаточным пониманием всего спектра влияния этого вида стимуляции и способов ее оптимизации [76]. Последние достижения в применении ЭССМ при ТСМ дают надежду на переоценку этого метода и при двигательных нарушениях, связанных с нарушениями церебрального кровообращения.

Целью обзора является анализ результатов применения ЭССМ для минимизации двигательных нарушений, связанных с нарушениями церебрального кровообращения.

ПЕРВЫЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭССМ ДЛЯ МИНИМИЗАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Вес головного мозга человека составляет всего 2–3% от общей массы тела, но он потребляет примерно 15% крови, поступающей в большой круг кровообращения при сердечном выбросе, и

примерно 20% всего кислорода, поступающего в организм из окружающей среды в нормальных условиях, что свидетельствует о важности церебрального кровообращения для обеспечения его функционирования [31]. Важность церебрального кровотока подчеркивают и тяжелые последствия, которые возникают после его нарушения. Поддержание потребностей в кислороде особенно важно, когда условия функционирования головного мозга изменяются после ишемического инсульта или отсроченной церебральной ишемии вследствие субарахноидального кровоизлияния, вызывающих нарушения церебрального кровообращения [81].

Приблизительно 87% инсультов являются ишемическими [60]. Ишемический очаг представлен центральной зоной некроза, которая окружена областью так называемой ишемической полутени, нейроны которой потенциально жизнеспособны, но их кровоснабжение длительное время остается пониженным [11]. На начальных стадиях геморрагического инсульта, в том числе при субарахноидальном кровоизлиянии, активируются рефлекторные механизмы для защиты церебральной перфузии, но вторичная дисфункция ауторегуляции церебральной гемодинамики приводит к снижению мозгового кровотока, к генерализованной церебральной ишемии, гипоксии и в конечном итоге к гибели нейронов [95].

Первые работы, авторы которых с помощью ЭССМ противодействовали двигательным нарушениям, связанным с нарушениями церебрального кровообращения, опирались на данные Нособучи [53], согласно которым цервикальная ЭССМ может вызывать повышение церебрального кровотока. Нособучи в 1991 г. [54] сообщил, что у трех пациентов с симптомами церебральной ишемии ЭССМ (длительность импульсов 0.2–0.3 мс, частота 50 Гц) вызывала повышение церебрального кровотока и это увеличение сопровождалось восстановлением двигательных функций. Visocchi и соавт. [89] у 64-летнего мужчины с ишемическим инсультом после 7 дней применения эпидуральной ЭССМ (0.2 мс, 80 Гц) наблюдали улучшение произвольных движений, уменьшение спастичности и повышение выносливости. Оценки церебрального кровотока свидетельствовали об его увеличении во время ЭССМ. По мнению авторов этой работы, именно с увеличением церебрального кровотока связаны улучшения движений и, в частности, — с “пробуждением” нейронов в зоне ишемической полутени. Об увеличении регионального церебрального кровотока у постинсультных пациентов во время ЭССМ (0.2 мс, 80 Гц), которое сопровождалось улучшением произвольных движений, уменьшением спастичности, повышением выносливости, исчезновением аномальной коактивации мышц, улучшением координации между мышцами,

уменьшением клонусов, Visocchi и соавт. [90] сообщали в 2001 г.

Эти данные указывали на то, что цервикальная ЭССМ улучшала двигательные функции за счет улучшения состояния церебральной гемодинамики, то есть за счет опосредованных, неспецифических влияний на движения. Robaina и Clavo [79] называли улучшение церебрального кровообращения основным результатом применения ЭССМ на шейном уровне.

Однако улучшение движений может быть связано не только с улучшением церебральной гемодинамики. В этой связи следует упомянуть работы, авторы которых обращали внимание и на другие возможные причины улучшения движений под влиянием ЭССМ. Так, например, Nakamura и соавт. [71], использовавшие эпидуральную ЭССМ (частоты в диапазоне 35–100 Гц), сообщили, что она может помочь в лечении постапоплексической гемиплегии за счет уменьшения спастичности, которая мешает восстановлению движений после паретичных двигательных нарушений.

Согласно Cioni и соавт. [28, 29], ЭССМ (длительность импульсов 0.2 мс, частота 80 Гц) улучшала двигательные способности пациентов со спастическим гемипарезом вследствие ишемического нарушения мозгового кровообращения. Она уменьшала аномальную коактивацию мышц, а также клонусы, и этот эффект был особенно заметен при произвольных движениях и ходьбе. Согласно авторам этих работ, усиление сенсорной информации, вызванное ЭССМ, и последующее развитие новой сенсорно-моторной интеграции могут играть позитивную роль в улучшении движений. Результаты применения ЭССМ у пациентов со стабилизированным постинсультным спастическим гемипарезом подтверждают гипотезу о развитии новой сенсорно-моторной интеграции, причем улучшение двигательной активности может быть результатом новых функциональных взаимоотношений между восходящей и нисходящей системами, хотя следует учитывать и возможное увеличение мозгового кровотока, приводящее к возбуждению так называемых “спящих” нейронов [30]. Wang и соавт. [93] проводили ЭССМ пациентам с гемипарезом, возникшим в результате ишемического инсульта (5 сорокапятиминутных сеансов электростимуляции через электроды, расположенные на коже в области 12-го грудного — 1-го поясничного позвонков). Авторы использовали ЭССМ с несущей частотой 2500 Гц, при которой “пачки” импульсов следовали друг за другом с частотой 20 Гц. Интенсивность стимуляции соответствовала сенсорному порогу. Согласно авторам исследования, такая стимуляция спинного мозга была эффективна для снижения спастичности икроножных мышц — разгибателей у пациентов с гемиплегией. Эти же авторы в 2000

году [92] сообщили о влиянии такой стимуляции на спастичность мышц-разгибателей коленного сустава у пациентов, перенесших инсульт: 5 сорокапятиминутных сеансов ЭССМ значительно уменьшали спастичность разгибателей коленного сустава. Авторы этого исследования полагают, что сегментарные сигналы, возникающие при ЭССМ, могут быть одним из способов “включения” пресинаптических тормозных механизмов. По их мнению, стимуляция, использованная в этом исследовании, возможно, модулирует интернейронную активность нескольких спинальных сегментов, что, в свою очередь, уменьшает спастичность нижней конечности.

По мнению Pirondini и соавт. [76], эти ранние исследования остались в основном в качестве доказательства “возможности” без достаточных оснований для введения в клиническую практику, а причины этого могут включать отсутствие теоретической основы для интерпретации результатов, а также недостаточное понимание всего спектра эффектов спинальной стимуляции и способов ее оптимизации; а возможно, более важно то, что ЭССМ систематически не тестировалась в сочетании с физическими тренировками, которые, как теперь известно, значительно увеличивают эффект ее влияния. Что касается влияния на спастичность, то Nagel и соавт. [70] считают, что первоначальное внимание, которым пользовалась терапия с помощью ЭССМ, в значительной степени было подорвано альтернативными методами лечения, такими как использование ботулотоксина, и проникновением на рынок программируемых помп, доставляющих баклофен в интратекальное пространство.

Кроме того, недостаток информации о механизмах воздействия ЭССМ на ЦНС привел к большой вариабельности расположения электродов в работах разных авторов, что, безусловно, повлияло на эффективность и стабильность наблюдаемых феноменов [77]. Позже было установлено, что ЭССМ прежде всего активирует крупные миелинизированные афферентные волокна большего диаметра, идущие в задних корешках и дорсальных столбах спинного мозга, — волокна, которые образуют синаптические связи со спинальными интернейронами и мотонейронами, а также обеспечивают синаптические связи со многими спинальными сегментами [42, 45, 69]. Эти данные позволили оптимизировать положение стимулирующих электродов для влияния на движения рук и ног.

НОВЫЕ ДАННЫЕ О ПРИМЕНЕНИИ ЭССМ ДЛЯ МИНИМИЗАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЯМИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Повышение интереса к применению ЭССМ для коррекции двигательных дисфункций, вызванных нарушениями церебрального кровообращения, связано с результатами ее использования для восстановления движений у лиц с ТСМ. В ряде работ [17, 18, 43, 49, 91] было показано, что у лиц с хроническим параличом нижних конечностей вследствие ТСМ, вопреки их медицинскому прогнозу, восстановились двигательные способности. Самостоятельное стояние, а также способность генерировать произвольные движения туловища и ног были восстановлены с помощью двигательной тренировки, специфичной для конкретной задачи, намерения выполнить задачу и тонической эпидуральной ЭССМ [17, 44, 49, 65]. Причем возможность выполнять произвольные движения могла возникать даже при первом применении ЭССМ [18], но только в присутствии ЭССМ. Так как эти результаты были получены при воздействиях, величина которых была ниже моторного порога мышц, то, по мнению авторов исследований, ЭССМ лишь способствовала супраспинальным сигналам по проприоспинальным и другим нисходящим системам, сохранившимся после травмы, активировать спинальные мотонейроны, тем самым обеспечивая возможность произвольного движения [18, 69, 46].

Опираясь на исследования последних лет, в которых изучались влияния ЭССМ на состояние двигательных функций у лиц с ТСМ, можно сделать следующие заключения:

1. ЭССМ активирует спинальные сети, способствуя пластическим изменениям в ЦНС, зависящим от физической активности [49], что, в свою очередь, способствует улучшению процессов восстановления двигательных функций [84].
2. После курса спинальной электростимуляции функциональные улучшения могут сохраняться в отсутствие ЭССМ [57, 74, 91], что указывает на структурно-функциональную нейропластичность в поврежденной ЦНС [57, 74].
3. В случае, если кортико-спинальные тракты полностью повреждены, сохраненные ретикуло-спинальные и проприоспинальные тракты могут способствовать восстановлению произвольного контроля [20].
4. Электрическая стимуляция, воздействуя на спинной мозг через афферентные волокна дорсальных корешков, обеспечивает подпороговое возбуждение интернейронов и моторных нейронов, расположенных дистальнее очага поражения [23]. Эта модуляция сетей спинного мозга повышает их чувствительность к остаточному (частично

сохранившемся после спинального поражения) супраспинальному контролю [57] и сенсорным сигналам, возникающим при движениях туловища и конечностей [69]. Посредством комплекса этих влияний ЭССМ способствует улучшению произвольного контроля движений, включая локомоцию и функцию верхних конечностей [83].

Приведенные выше данные послужили теоретической основой многих исследований, выполненных в последние годы и посвященных восстановлению движений. В частности, на них базируются и исследования, результаты которых будут рассмотрены ниже.

На базе информации о механизмах влияния ЭССМ на движения при ТСМ можно высказать следующие соображения о влиянии ЭССМ на двигательные дисфункции, связанные с нарушениями церебрального кровообращения.

Нарушения ходьбы после инсульта в основном возникают из-за повреждений корковых и/или подкорковых структур, приводящих к нарушению передачи команд по кортикоспинальным путям, которые играют важную роль в передаче сенсорно-моторных команд [24, 75]. Чтобы решить эту проблему, большинство исследователей применяют стимуляцию моторной коры для активации бездействующих после инсульта или вновь образованных путей [62, 68]. Однако, хотя супраспинальные структуры могут обеспечить тонкий локомоторный контроль, спинальные сети в конечном итоге генерируют базовый локомоторный паттерн [36], а ЭССМ может инициировать локомоцию даже при отсутствии связи между головным и спинным мозгом [92]. Помимо нарушения локомоции, у пациентов с хроническим инсультом наблюдается стереотипный двигательный дефицит верхних конечностей [77], который также возникает из-за повреждения проведения возбуждения по кортикоспинальному тракту [47]. Так как для инсульта характерны такие же компоненты двигательного дефицита, как и при ТСМ (спастичность, слабость мышц, потеря ловкости, аберрантные мышечные синергии), и так как ЭССМ оказывает на них положительное влияние при спинальных травмах [76], то следует ожидать такого же влияния ЭССМ на эти компоненты в случае инсультов. Инсульты головного мозга нарушают передачу нисходящих команд к спинному мозгу. Однако спинальные двигательные сети, расположенные ниже очага поражения, остаются неповрежденными (или слабоповрежденными), и на них можно воздействовать с помощью тех же технологий восстановления движений, которые продемонстрировали свою эффективность при ТСМ, в частности с помощью ЭССМ. Если предположения о механизмах влияния ЭССМ на двигательные функции при спинальных травмах корректны, то ЭССМ, как и в случае ТСМ, должна повышать эффективность

сохранившихся после инсульта кортико-спинальных связей за счет увеличения возбудимости спинальных сетей: модуляция возбудимости интактных (или слабоповрежденных) спинальных сетей с помощью ЭССМ увеличит их чувствительность к ослабленным после инсульта супраспинальным сигналам, тем самым восстанавливая способность супраспинальных центров управлять движением.

Результаты работ, которые будут рассмотрены далее, полностью совпадают с этими предположениями.

Сегментарная тоническая ЭССМ

Е.Ю. Шапкова и А.Ю. Мушкин [14] предложили способ восстановления движений рук с помощью ЭССМ через эпидуральные или накожные электроды, который, по мнению авторов, можно использовать при параличах разной этиологии, в том числе являющихся последствиями инсульта. Этот способ был опробован при лечении верхних параличей и парезов у 17 больных, в том числе у 6 человек с эпидуральной постановкой электродов и у 11 больных — с накожной. Улучшение функции рук разной степени было достигнуто у всех пациентов. Увеличение силы паретичных мышц составляло от 1–2 баллов (по 6-бальной шкале оценки мышечной силы) до полного восстановления двигательной функции.

М.В. Балыкин и соавт. [4] оценивали влияние чрескожной ЭССМ (биполярные импульсы длительностью 0.5 мс) на локомоторные функции 10 пациентов с двигательными нарушениями, связанными с инсультами головного мозга. Накожные электроды располагали между остистыми отростками позвонков T11–T12. Величину тока подбирали индивидуально в зависимости от уровня моторного порога. Стимуляция с частотой 1 Гц вызывала в мышцах нижних конечностей рефлекторные ответы с моно- и полисинаптическими компонентами. Пороговая сила тока, необходимая для их вызова у пациентов с пlegией, была выше, чем у пациентов с парезами. При стимуляции с частотами 5 и 30 Гц у пациентов в положении лежа возникали произвольные локомоторно-подобные движения ног. ЭССМ проводили ежедневно 6 раз в неделю (18 процедур на курс). Длительность 1 процедуры от 5 до 35 мин. После курса ЭССМ у всех пациентов отмечено снижение порогов вызова рефлекторных ответов мышц нижних конечностей, что свидетельствует о том, что применение ЭССМ приводит к повышению возбудимости поясничных спинальных нейронных структур. По мнению авторов, применение чрескожной ЭССМ дает возможность регуляции локомоторных движений пациентов с двигательными нарушениями центрального генеза.

Влияние стимуляции поясничного отдела спинного мозга в сочетании с тренировкой ходьбы (при поддержке 50 или 80 процентов веса тела) на восстановление локомоции у крыс с экспериментальной ишемией головного мозга исследовали Choi и соавт. [27]. Они также выясняли возможный механизм функционального восстановления в этих условиях на базе анализа изменений синтеза белка и экспрессии генов в головном мозге. Эпидуральную ЭССМ применяли с частотой 300 Гц в течение 30 мин (двухфазные прямоугольные импульсы длительностью 1 мс в каждой фазе), интенсивность стимуляции подбирали индивидуально. Крыс помещали на бегущую дорожку, чтобы они могли передвигаться на задних конечностях с помощью специально изготовленной системы поддержки верхней части тела. Во время тренировки скорость дорожки была установлена на уровне 9 см/с. Крыс тренировали 5 раз в неделю в течение 4 нед. Продолжительность ежедневной тренировки составляла 30 мин. В конце исследования ткани головного мозга брали для анализа в зоне инфаркта, в пограничной ишемической зоне и контрлатеральной гомологичной коре. С этими тканями проводили вестерн-блоттинг и RT-PCR-анализы. Для анализа были выбраны белки и гены, связанные с синаптогенезом, нейрогенезом, ангиогенезом, нейропротекцией и нейропластичностью. Результаты этого исследования показали, что ЭССМ на уровне L2 и S1, а также тренировка ходьбы с поддержкой веса тела способствовали восстановлению двигательных способностей у крыс с окклюзией средней мозговой артерии, а восстановление движений коррелировало с пластическими изменениями головного мозга, оцененными с помощью вестерн-блоттинга и RT-PCR-анализа.

Moон и соавт. [67] исследовали характеристики моторных спинально вызванных ответов мышц нижних конечностей с помощью чрескожной ЭССМ у 30 постинсультных пациентов и сравнивали их с характеристиками ответов здоровых людей того же возраста (контрольная группа $n = 10$) и более молодых здоровых людей ($n = 10$). ЭССМ между позвонками L1 и L2. Оценивали моторные пороги в покое, наклоны кривых рекрутирования и латентные периоды моторных вызванных потенциалов мышц *tibialis anterior* и *medial gastrocnemius*. Одиночные импульсы подавали с шагом 5 мА, увеличивая от 5 мА до 250 мА или до достижения максимальной толерантности. В группе, перенесшей инсульт, моторные пороги покоя были достоверно выше, чем в контрольной группе и у молодых людей. Латентный период ответа *tibialis anterior* в группе с инсультом был значимо больше, чем в двух других группах. Кроме того, в группе с инсультом латентный период *tibialis anterior* на паретичной стороне был значимо больше, чем в интактной конечности. Контрольная группа

также продемонстрировала значимо более высокие моторные пороги, чем у молодых людей для обеих мышц, что позволяет предположить, что измененные значения этой характеристики у перенесших инсульт могут быть результатом как инсульта, так и обычного старения. Эти данные могут иметь связь с измененной спинальной двигательной активностью после инсульта и демонстрируют возможность использования характеристик моторных вызванных ответов для постинсультных оценок.

Oh и соавт. [73] тренировали сжатие (хват) кисти руки на фоне неинвазивной ЭССМ после паралича у 4 пациентов с цервикальной спинальной травмой и у 2 пациентов с церебральным инсультом. ЭССМ (двухфазные импульсы длительностью 0,5 мс, частота 30 Гц) применяли по средней линии над шейным отделом спинного мозга. Использовали также фиктивную ЭССМ. Во время тренировки произвольные сжатия кисти длительностью 5–10 с. повторяли с субмаксимальной силой в течение примерно 10 мин. три дня в неделю в течение 4 нед. Сигналы от ручного динамометра вместе с электромиографической активностью мышц верхней конечности регистрировали и отображали в виде визуальной обратной связи. Эта работа продемонстрировала, что сочетание тренировки хвата рук и ЭССМ шейного отдела привело к значимому повышению максимальной силы сжатия кистей рук. Только одна ЭССМ или только одна тренировка хвата показали ограниченную эффективность в улучшении силы сжатия кисти. Полученные данные свидетельствуют о том, что тренировка силы кисти рук в сочетании с ЭССМ может привести к восстановлению двигательной функции рук в парализованных верхних конечностях у людей с ТСМ и инсультом.

В другом исследовании сообщалось о результатах применения цервикальной ЭССМ у 2 пациентов с хроническим постинсультным гемипарезом [77]. Пациентам на 29 дней были имплантированы два линейных эпидуральных электрода, ориентированных на дорсальные корешки нескольких сегментов (от C3 до T1) спинного мозга, для повышения возбудимости мотонейронов рук и кистей. Чтобы убедиться, что ответы на стимуляцию являются результатом афферентно-опосредованного рекрутирования мотонейронов, а не прямого воздействия на вентральные корешки, авторы проверяли ответы мышц на частотно-зависимую депрессию. Для ЭССМ использовали тоническую стимуляцию с частотами в диапазоне 20–100 Гц и длительности импульсов 200–400 мс. Интенсивность стимуляции ежедневно корректировали до уровней, которые позволяли совершать произвольные движения, но не вызывали никаких пассивных движений. Авторы обнаружили, что непрерывная (тоническая) стимуляция улучшала силу сжатия кисти руки, кинематику (например,

повышала скорости движений от 30% до 40%) и функциональные движения, тем самым позволяя пациентам выполнять движения, которые они не могли выполнить без ЭССМ. Кроме того, ЭССМ немедленно улучшала ловкость рук и позволяла обоим участникам выполнять плавные и эффективные движения, обеспечивая полное разгибание локтя, улучшая синергию разгибания и сгибания и уменьшая компенсаторный эффект плечей. У обоих пациентов некоторые из этих улучшений сохранились даже без стимуляции, а о серьезных нежелательных явлениях не сообщалось. По словам авторов, их данные дают многообещающие, хотя и предварительные доказательства того, что стимуляция спинного мозга может быть эффективным методом восстановления двигательных функций верхних конечностей после инсульта.

ЭССМ, сочетающаяся с транскраниальной магнитной стимуляцией

Группа исследователей предложила и опробовала [1, 2] способ коррекции нарушений локомоторных функций человека вследствие ишемического инсульта, при котором ЭССМ сочетали с транскраниальной магнитной стимуляцией. Предполагается, что коррекция таких нарушений происходит за счет механизмов нейропластичности и ремоделирования церебральных и спинальных нейронных ансамблей, которые запускаются и активируются посредством стимуляции центров первичной моторной коры и нейронных сетей спинного мозга. Исследователи проводили транскраниальную магнитную стимуляцию, а также — тоническую чрескожную ЭССМ на уровне позвонков T11–T12, 6 раз в неделю, 2 раза в день (всего 18 сеансов). Каждый сеанс состоял из 3 частей. 1-я часть включала стимуляцию первичной моторной коры в зоне иннервации нижней конечности на стороне очага инсульта (частота 10 Гц, интенсивность — 90% от порога вызванного моторного ответа, время воздействия — 3 мин). 2-я и 3-я части сеанса включали чрескожную ЭССМ для воздействия на поясничное утолщение спинного мозга. Сила тока при ЭССМ составляла 90% от порога моторных ответов дистальных мышц пораженной конечности. Продолжительность 2-ой части сеанса достигала 25 мин, стимуляцию проводили при частоте 5 Гц. В 3-ей части сеанса частота ЭССМ составляла 30 Гц. Продолжительность 3-й части сеанса достигала 25 мин. Способ был опробован [1] на 6 пациентах с гемипарезом, которые перенесли ишемический инсульт. В ходе тестирования неблагоприятных эффектов не наблюдали. У всех пациентов имело место снижение порогов и повышение амплитуд моторных вызванных ответов мышц biceps femoris и gastrocnemius tibialis паретичной конечности при чрескожной ЭССМ, что свидетельствовало

о повышении возбудимости нейронных сетей спинного мозга и улучшении нервно-мышечных взаимодействий.

В другой работе эти авторы изучали влияние ЭССМ в сочетании с транскраниальной магнитной стимуляцией на постинсультные двигательные нарушения [3]. В ней пациенты случайным образом были распределены в контрольную ($n = 12$) и экспериментальную ($n = 9$) группы. Пациенты контрольной группы получали стандартизированные методики нейрореабилитации. Участникам экспериментальной группы предлагали такие же методики нейрореабилитации, но совмещенные с ритмической транскраниальной магнитной стимуляцией и чрескожной ЭССМ с несущей частотой 5 кГц. Сочетанное применение магнитной стимуляции и ЭССМ в острый период после ишемического инсульта приводило: к увеличению возбудимости нейронных сетей поясничного утолщения спинного мозга, снижению порогов активации мышц пораженной конечности; к достоверному улучшению показателей по шкале реабилитационной маршрутизации (на 2 балла), индекса мобильности Ривермида (на 5.8 балла), функций статокINETического контроля (баланс Берга на 12 баллов) и увеличению мышечной силы нижних конечностей (сгибателей на 5.1 балла, разгибателей на 6.2 балла). По мнению авторов исследования, транскраниальная магнитная стимуляция и ЭССМ могут быть использованы как дополнительные воздействия в рамках реабилитационных мероприятий в острый период после ишемического инсульта.

ЭССМ, сочетающаяся с проприоцептивной стимуляцией

Группа исследователей [16] сообщила о разработанном ими тренировочном курсе применения чрескожной ЭССМ в сочетании с механостимуляцией и биологической обратной связью, который приводил к улучшению моторных функций и неврологического статуса у 16 больных, у которых диагностировали ишемический инсульт головного мозга с клиническими признаками гемипареза. Тренировочный курс, продолжительностью 3 нед., состоял из 16–18 сеансов. Каждый сеанс включал последовательное применение тонической чрескожной ЭССМ, проприоцептивной стимуляции мышц ног с биологической обратной связью и их сочетание. В первой части каждой тренировки выполняли ЭССМ при частотах 5 и 30 Гц, которые приводили к появлению электромиографических признаков шагоподобных движений. Во второй части тренировки проводили механостимуляцию мышц ног за счет выполнения принудительных шагоподобных движений с помощью робототехнического устройства “Биокин” (ООО “Косима”). Продолжительность этапа в каждом сеансе

варьировала от 10 до 30 мин. В третьей части каждого сеанса электростимуляцию (при пороговой силе тока и частоте импульсов 5 и 30 Гц) сочетали с принудительными шагоподобными движениями. Для ЭССМ катод фиксировали между остистыми отростками позвонков T11 и T12, а аноды располагали на коже над гребнями подвздошных костей. После прохождения курса у 13 из 16 пациентов наблюдали снижение времени прохождения дистанции 10 м при вертикальной локомоции (по сравнению со временем до начала реабилитации), а при тетрапедальном перемещении время прохождения дистанции 5 м вперед и назад сократилось у всех пациентов. По итогам исследования авторы отмечали положительную динамику в неврологическом статусе, в эмоциональной сфере пациентов, а также улучшение нейропсихологических показателей. Несмотря на небольшую продолжительность реабилитационного курса, авторам удалось достичь достоверного увеличения скорости ходьбы и улучшения координации локомоторного акта. Снижение пороговых характеристик и увеличение амплитуды вызванных моторных ответов служили нейрофизиологическим основанием этих позитивных изменений двигательного статуса пациентов. Полученные данные показывают, что *предложенная схема* восстановительной тренировки приводит к улучшению локомоторных возможностей и неврологического статуса пациентов с двигательными нарушениями центрального генеза.

Мультисегментарная ЭССМ с несущей частотой

Ю.П. Герасименко и соавт. [7] получили патент на группу изобретений, предназначенных для регуляции и восстановления самостоятельной ходьбы у пациентов с травмами/заболеваниями спинного и головного мозга, которые предусматривают применение чрескожной мультисегментарной ЭССМ с несущей частотой, паттерн которой зависит от фазы шагательного цикла. Согласно патенту, ЭССМ с несущей частотой 5 или 10 кГц является результатом модуляции непрерывной последовательности прямоугольных биполярных или монополярных импульсов, следующих с частотой 5 или 10 кГц. Этот результат (т.е. ЭССМ с несущей частотой) — непрерывная последовательность следующих друг за другом с частотой 10–50 Гц одномиллисекундных “пачек” (групп) прямоугольных импульсов, каждая из которых содержит несколько импульсов с частотой 5 или 10 кГц. Способ включает одновременную непрерывную стимуляцию спинного мозга по меньшей мере на уровне позвонков T11–T12 и ритмическую стимуляцию корешков спинного мозга на уровне позвонков T11 и L1, при которой запуск стимуляции осуществляется в определенную фазу шагательного цикла. Частоту ЭССМ на уровне позвонков T11–T12

с расположением электрода по средней линии спинного мозга, выбирают в диапазоне от 30 Гц до 45 Гц, частоту ЭССМ для стимуляции корешков в фазе опоры конечности с расположением электрода латеральнее средней линии спинного мозга на уровне позвонка L1 выбирают в диапазоне от 10 Гц до 30 Гц, а частоту ЭССМ для стимуляции корешков в фазе переноса с расположением электрода латеральнее средней линии спинного мозга на уровне позвонка T11 в диапазоне от 30 Гц до 50 Гц. Индифферентные электроды (аноды) располагают на коже над гребнями подвздошных костей. Сочетание непрерывной стимуляции спинного мозга и ритмической стимуляции его дорсальных корешков обеспечивало улучшение неврологического восстановления двигательной активности и повышение эффективности реабилитации [9].

Влияние сочетанной непрерывной и ритмической чрескожной ЭССМ с несущей частотой 5 кГц на кинематику ходьбы оценивалось у пациентов с гемипарезом в раннем и позднем восстановительном периодах (1–12 мес.) после полушарного инсульта [12]. Непрерывную и ритмическую ЭССМ применяли во время однократной тренировки на бегущей дорожке, которая состояла из шести одно-, двухминутных локомоторных проб (с интервалом 2–5 мин между ними), на фоне которых применяли ЭССМ с различными вариантами расположения стимулирующих электродов. Стимуляцию проводили с помощью “спинального нейлопротеза”, включающего шестиканальный стимулятор для ЭССМ (ООО “Косима”, Россия) в комплекте с датчиками для определения фаз ходьбы. Биомеханическую оценку ходьбы проводили с помощью комплекса “Стэдис” (“Нейрософт”, Россия). В исследовании принимали участие 15 пациентов. Сравнивали параметры шагательных движений при ходьбе по полу без стимуляции до и после тренировки на бегущей дорожке, при которой локомоторную тренировку проводили на фоне ЭССМ. Анализ изменений кинематики ходьбы после однократной тренировки на бегущей дорожке у большинства пациентов показал увеличение скорости ходьбы, длины цикла шага, увеличение размаха движений в тазобедренном, коленном и голеностопном суставах, а у 40% пациентов на 1–2 см увеличилась высота подъема стопы паретичной ноги при ходьбе по полу. Полученные результаты показывают, что *тренировку, сочетающуюся с двумя видами ЭССМ — тонической и ритмической* можно рассматривать как эффективный метод коррекции ходьбы после инсульта.

В исследовании [6] оценивали влияние мультисегментарной чрескожной ЭССМ с несущей частотой 5 кГц на различные количественные характеристики ходьбы по бегущей дорожке у пациентов, перенесших инсульт. В исследовании участвовали 15 пациентов в восстановительном периоде

после острого нарушения мозгового кровообращения. Неинвазивный “спинальный нейропротез” с шестиканальным стимулятором для ЭССМ и системой детектирования фаз шагательного цикла (“Косима”, Россия) использовали для активации моторных пулов мышц-сгибателей ноги в фазе переноса, активации моторных пулов мышц-разгибателей в фазе опоры и непрерывной активации спинальных локомоторных сетей. Параметры ЭССМ и характеристики ходьбы по бегущей дорожке были такими же, как в предыдущей работе. Применение ЭССМ на фоне локомоции вызывало увеличение амплитуды движений в голеностопном суставе и длины цикла шага на стороне пареза, а также уменьшение асимметрии шагательных фаз обеих ног. У 80% пациентов возрастал подъем паретичной ноги над опорой. Полученные данные демонстрируют, что предложенный алгоритм ЭССМ модулирует параметры шагательных движений у пациентов с последствиями нарушения мозгового кровообращения и может рассматриваться как метод двигательной реабилитации.

Чрескожная мультисегментарная ритмическая и тоническая ЭССМ с несущей частотой 5 кГц и паттерном, зависящим от фазы шагательного цикла, использовалась у 10 больных с гемипарезом, которые через 3–11 мес. после инсульта прошли курс реабилитации продолжительностью 2 недели [9]. Стимуляцию обеспечивал “спинальный нейропротез” с системой детектирования фаз шагательного цикла (“Косима”, Россия). Он управлял ЭССМ так, что на стороне пареза в фазе переноса ноги активировались моторные пулы сгибателей этой ноги, а в фазе опоры — моторные пулы разгибателей. Чтобы увеличить возбудимость спинальных локомоторных сетей, проводили ЭССМ в проекции поясничного и шейного утолщений. Для стимуляции на уровне позвонков C5–C6 и T11–T12 использовали непрерывные последовательности одномиллисекундных “пачек” прямоугольных биполярных импульсов, следующих с частотой 30 Гц, а при фазозависимой ЭССМ на уровне корешков T11 и L1 — последовательности “пачек” прямоугольных монополярных импульсов с частотой 30 Гц и 15 Гц соответственно. Пациенты были распределены случайным образом на две группы, основную и контрольную. Все получали стандартную реабилитационную терапию по показаниям, после чего каждый пациент с укрепленными на его теле электростимулятором и датчиком шагательных фаз выполнял двадцатиминутную ходьбу по бегущей дорожке, за которой следовала двадцатиминутная ходьба по ровной неподвижной поверхности. В основной группе во время ходьбы проводили реальную ЭССМ, а в контрольной — фиктивную. Длительность курса таких локомоторных тренировок — 2 недели. В основной группе, в отличие от контрольной, сравнение параметров ходьбы до и

после реабилитации показало значимые различия в скорости ходьбы (тест ходьбы на 10 м) и в величине пройденной дистанции за 6 минут. Кроме того, в основной группе статистически значимые улучшения были получены по 6 из 7 неврологических тестов, тогда как в контрольной — только по четырем. Полученные данные свидетельствуют о том, что использованная технология может являться эффективным средством восстановления ходьбы у больных с гемипарезом.

В цитированных выше исследованиях показан *краткосрочный* эффект стимуляционного воздействия на регуляцию двигательных функций у постинсультных пациентов. В работе Моон и соавт. [66] изменения параметров ходьбы оценивали не только сразу после серии тренировок, но и через 3 месяца после их завершения. Эти авторы применяли одновременную тоническую ЭССМ шейного, нижне-грудного и поясничного отделов позвоночника у 8 пациентов с гемипарезом, которые были отнесены либо к экспериментальной группе ($n = 4$, тренировка ходьбы на фоне ЭССМ), либо к контрольной ($n = 4$, только тренировка ходьбы). Участники экспериментальной группы были сопоставимы с участниками контрольной по возрасту, времени после инсульта и самостоятельно выбранной скорости ходьбы. В экспериментальной группе ЭССМ проводили с помощью катодных электродов, помещенных на кожу между остистыми отростками C5–C6, T11–T12 и L1–L2. Анодные электроды располагали билатерально на гребнях подвздошных костей. Стимулирующее воздействие представляло собой непрерывную последовательность “пачек” импульсов (длительностью 1 мс), следующих с частотой 30 Гц, в которой каждая из “пачек” содержала 5 прямоугольных двухфазных импульсов, следующих друг за другом с частотой 5 кГц. Для стимуляции использовали подпороговую величину тока. Обе группы прошли 24 сеанса 45-минутных локомоторных тренировок в течение 8 недель (3 раза в неделю) под руководством физиотерапевта, который давал вербальные подсказки для улучшения симметрии походки. Локомоторную тренировку выполняли в трех положениях: “лежа на боку” в устройстве горизонтальной вывески ног (10–15 мин), на бегущей дорожке (25 мин) и на ровной неподвижной поверхности (5–10 мин). Тренировка “лежа на боку” была предназначена для тренировки ритмичных и симметричных движений ног в гравитационно-нейтральном положении. Локомоция на бегущей дорожке обеспечивала обратную связь в реальном времени по пространственно-временным параметрам ходьбы. По мере увеличения числа выполненных тренировок пациенты тратили меньше времени на тренировки “лежа на боку” и больше времени на локомоцию по ровной неподвижной поверхности.

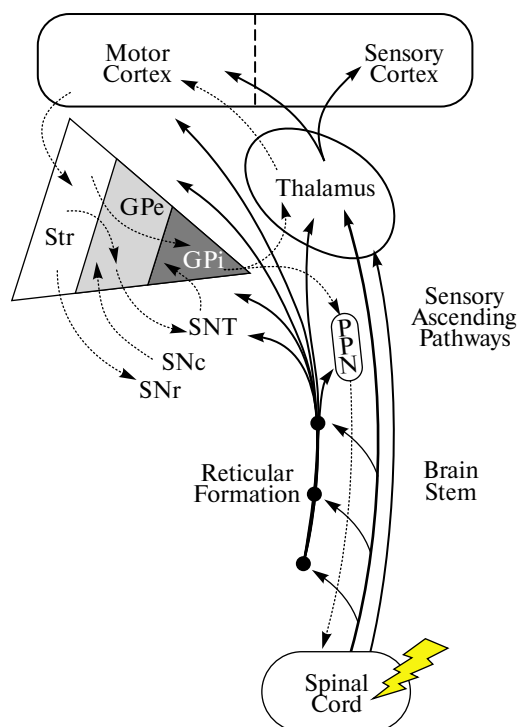


Рис. 1. Гипотетическая схема активации структур головного мозга и его ствола при эпидуральной стимуляции спинного мозга. Черными стрелками показаны восходящие пути, серыми — нисходящие пути. Пунктирными стрелками показаны внутрикорткальные взаимодействия. Str — полосатое тело, GPe — наружный сегмент бледного шара, GPi — внутренний сегмент бледного шара, STN — субталамическое ядро, SNc — компактная часть черной субстанции, SNr — сетчатая часть черной субстанции, PPN — педункулопонтинное ядро. По [34] с изменениями.

Это исследование представило предварительные доказательства того, что чрескожная мульти-сегментарная ЭССМ с несущей частотой 5 кГц, применяемая во время локомоторных тренировок, может улучшить способность ходить, вызывая увеличение пространственно-временной симметрии походки, клинически значимые улучшения скорости ходьбы и увеличение пройденной дистанции за 6 минут после 24 сеансов тренировок. Кроме того, у 3 из 4 участников экспериментальной группы авторы исследования наблюдали большее увеличение количества мышечных синергий и/или снижений моторных порогов покоя по сравнению с контрольной группой. Однако через 3 месяца после завершения тренировок значения ряда характеристик ходьбы у некоторых участников экспериментальной группы вернулись к исходному уровню (за исключением характеристик в тесте шестиминутной ходьбы у одного пациента и скорости ходьбы у двух других). Это говорит о том, что ЭССМ на фоне локомоции может повысить исходные значения

выносливости и скорости ходьбы, но они могут вернуться к исходному уровню, если физические упражнения будут прекращены. С другой стороны, через 3 месяца после завершения тренировок участники экспериментальной группы продолжали сохранять улучшенную в большей степени, чем в контрольной группе, пространственно-временную симметрию ходьбы. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что чрескожная мульти-сегментарная ЭССМ в сочетании с локомоторной тренировкой, сфокусированной на симметрии походки, может способствовать улучшению показателей походки и паттернов ходьбы у постинсультных пациентов. Однако это комплексное улучшение локомоторной функции не наблюдалось через 3 месяца после завершения тренировок — сохранялось лишь стойкое улучшение симметрии походки. Таким образом, эта работа демонстрирует осуществимость и потенциальную пользу от применения чрескожной мульти-сегментарной ЭССМ с несущей частотой и сочетающейся с тренировками локомоции, ориентированными на восстановление симметрии походки, для людей с хроническим инсультом. Однако результаты показывают и то, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы раскрыть потенциал ЭССМ как метода нейромодуляции, направленного на улучшение двигательных функций у людей, переживших инсульт.

АКТИВАЦИЯ СУПРАСПИНАЛЬНЫХ СТРУКТУР ПРИ ЭССМ

Вопрос об активации стволовых и корковых структур при ЭССМ был наиболее подробно разработан в исследованиях, посвященных болезни Паркинсона. Было показано, что люмбальная ЭССМ уменьшает замирание походки у пациентов с болезнью Паркинсона. Предполагается, что прокинетический эффект ЭССМ обусловлен активацией восходящих путей, идущих к ядрам таламуса и коре головного мозга, изменяя возбудимость коры и таким образом позволяя корковым областям более эффективно управлять движением. Кроме того, спинальная стимуляция активирует ядра ствола головного мозга, способствуя инициации локомоции [39]. На рис. 1 показана схема активации стволовых и корковых структур при люмбальной ЭССМ, предложенная de Andrade и соавт. [34]. Важным является факт активации при ЭССМ в стволе мозга мезенцефалической локомоторной области, открытой М.Л. Шиком с коллегами [15], которой анатомически соответствует педункулопонтинное ядро (PPN — nucleus pedunculopontinus). Эта область имеет ключевое значение для активации локомоторных программ у млекопитающих, включая человека, и имеет решающее значение для контроля движений и позы [41].

Согласно представленной на рис. 1 схеме, структуры, вовлекаемые в активность при ЭССМ, включают пути базальных ганглиев, таламуса и коры, а также пути контроля позы и ходьбы с проекциями от базальных ганглиев к PPN и спинному мозгу. Кроме того, сенсорные восходящие пути обеспечивают обратную связь с мышцами и активируют ретикулярную формацию ствола мозга, проецируясь на большинство структур головного мозга, влияя на спинальные локомоторные нейронные сети, контролирующие позу и локомоцию человека.

ЭССМ, используемая в исследованиях на пациентах с болезнью Паркинсона, наносилась на структуры спинного мозга, не затрагивая локомоторные нейронные сети. Такая стимуляция активировала главным образом волокна задних столбов и дорзальных корешков, передавая афферентный сигнал в структуры ствола и головного мозга [52]. Используя функциональную магнитно-ядерную томографию, исследователи показали, что чрескожная ЭССМ локомоторных нейронных сетей локализованных в люмбальном отделе приводит также к активации подкорковых и корковых сенсорно-моторных областей [63]. По данным ЭЭГ-исследований, при чрескожной ЭССМ выявлено вовлечение в активность областей мозга ВА 9, ВА 6 и ВА 4 (по Бродману), связанных с рабочей памятью, планированием и контролем движения, соответственно [86]. Эти исследования доказывают, что ЭССМ наряду с активацией спинальных нейронных сетей, вовлекает в активность кортикальные сенсорно-моторные сети.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭССМ — это технология нейромодуляции, широко используемая при лечении хронических болевых синдромов, которая в настоящее время тестируется в качестве возможной терапии ряда других показаний, включая неврологические, сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные расстройства [50]. Текущие исследования в этой области имеют большое значение для дальнейшего выяснения механизмов влияния ЭССМ на состояние ЦНС, для определения ее роли в терапии при новых показаниях, для совершенствования методов ее применения и оптимизации терапевтических результатов. Настоящий обзор исследований применения ЭССМ у людей с последствиями нарушений церебрального кровообращения показывает тенденции в этой области, дает представление о первых результатах, о новых вариантах применения ЭССМ у постинсультных пациентов.

Движение — жизненно важная функция организма. Нейроны, которые влияют на то, “как и когда” движется наше тело и конечности, распределены по всей нервной системе, так что даже простое движение требует скоординированной активации

множества различных популяций нейронов в разных областях ЦНС [19]. Поэтому ЭССМ — весьма привлекательный метод нейромодуляции, так как она, согласно Benavides и соавт. [23], позволяет воздействовать как на спинальные, так и на супраспинальные центры.

Исследования Harkema с соавт. [49], Angeli с соавт. [17, 18] и Wagner с соавт. [91] не только открыли новые возможности в улучшении двигательных функций с помощью ЭССМ при спинальных травмах — они усилили интерес к этому виду нейромодуляции при двигательных нарушениях другой этиологии и, в частности, при двигательных дисфункциях, связанных с нарушениями церебрального кровообращения. Результаты этих работ послужили теоретической базой многих исследований, посвященных восстановлению движений. В частности, на них опираются и работы, результаты которых представлены в этом нашем обзоре. И как свидетельствуют эти работы, их результаты не противоречат предположениям о сходстве механизмов влияния ЭССМ на движения при спинальных травмах и инсульте.

Исследования последних лет, представленные в обзоре, характеризуются рядом особенностей. Раньше ЭССМ применяли, как правило, с помощью так называемой “тонической” стимуляции, при которой на спинной мозг воздействуют непрерывной последовательностью отдельных импульсов, следующих друг за другом с невысокой частотой. Однако, согласно результатам, представленным в обзоре, в последние годы не реже, чем “тоническую”, применяли и ЭССМ с несущей частотой, то есть ЭССМ, которая является результатом модуляции колебаний высокой частоты (5–10 кГц). Показано, что ЭССМ с несущей частотой более эффективно активирует спинальные и кортикальные нейронные сети и вызывает более сильное внутрикортикальное торможение, способствующее улучшению координации движений, по сравнению со стимуляцией без несущей частоты [23].

Другая особенность работ, представленных в обзоре, состоит в том, что число публикаций, в которых авторы применяли кожные электроды, стало не меньше числа публикаций с использованием эпидуральных электродов. Это обстоятельство, с одной стороны связано с тем, что в исследованиях последних лет было показано, что чрескожная ЭССМ воздействует на те же спинальные сети, что и эпидуральная [32, 50, 54]. С другой стороны — с тем, что любая хирургическая операция связана с рисками самой операции, с рисками послеоперационных осложнений, с риском отторжения имплантируемых устройств, с необходимостью послеоперационного ухода. Хотя эпидуральная ЭССМ показала свою эффективность для восстановления движений после ТСМ, ее инвазивный характер и высокая стоимость хирургической

имплантации электродов являются ограничениями для широкого внедрения в клиническую практику. В то же время чрескожная ЭССМ является неинвазивной, доступной и экономически эффективной альтернативой, которая считается безопасной технологией с большими возможностями для дальнейшего выяснения механизмов, контролирующей двигательную активность [22].

Представленные данные свидетельствуют о тестировании в последние годы различных вариантов применения ЭССМ — это: сегментарная чрескожная и эпидуральная стимуляции; мультисегментарная ЭССМ, паттерн которой зависит/не зависит от фазы шагательного цикла; ЭССМ, сочетающаяся с транскраниальной магнитной стимуляцией; ЭССМ, сочетающаяся с проприоцептивной стимуляцией, и т.д. В настоящее время еще нельзя говорить о том, какой вариант применения ЭССМ и при каких условиях предпочтительнее других. Этот вопрос и не ставился авторами работ, представленных в обзоре, так как следует иметь в виду, что эти работы — лишь первые результаты исследований, инициированных успехами применения ЭССМ при спинальных травмах. Важно, что все они способствовали улучшению двигательных функций у пациентов с дисфункциями, связанными с нарушениями церебрального кровообращения, а возможные механизмы улучшений не противоречили тем, которые были предложены для объяснения улучшений движений при спинальных травмах.

В обзоре были затронуты и вопросы, касающиеся механизмов влияния ЭССМ на ЦНС. В частности, влияния ЭССМ на моторные спинально-вызванные ответы, а также влияния на эти ответы самого нарушения церебрального кровообращения — на ответы, которые являются индикаторами электрофизиологических изменений в нейронных сетях спинного мозга [67]. Кроме того, хотя ЭССМ обязана своим появлением теории воротного контроля и используется для купирования боли, механизм ее действия включает в себя нечто большее, чем прямое ингибирование передачи боли в спинном мозге [50] и улучшение церебрального кровообращения. Об этом, в частности, свидетельствуют и работы, продемонстрировавшие другие супраспинальные эффекты ЭССМ, которые, несомненно, важны для понимания механизмов влияния ЭССМ на ЦНС [23, 59, 64]. Об аналогичных эффектах свидетельствуют и данные Choi и Lee [27], представленные в обзоре. Так как ЭССМ способна оказывать влияние на разные уровни ЦНС, то ее применение при нарушениях церебрального кровообращения целесообразно уже потому, что эти нарушения как раз и затрагивают разные уровни ЦНС: они затрагивают не только головной, но и спинной мозг [33, 58], и это диктует необходимость разработки специальных программ реабилитации, включающих различные цели и процессы, а также

новые технологии стимуляционного воздействия, к которым относится и мультисегментарная ЭССМ.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Государственной программы “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (2019–2030), тема “Интегративные механизмы регуляции двигательных и висцеральных функций при стимуляции спинного мозга”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ананьев С.С., Степанова З.В., Рахмаев С.И. и др.* Методы магнитной и электрической стимуляции в коррекции двигательных функций после острых нарушений мозгового кровообращения // Актуальные проблемы экпрофилактики в образовательной среде: Сборник научных статей Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 10-летию научно-практической концепции “Экпрофилактика”. Саратов: Изд-во “Саратовский источник”, 2021. С. 26–31.
2. *Ананьев С.С., Павлов Д.А., Якупов Р.Н. и др.* // Патент RU 2743222. 2021.
3. *Ананьев С.С., Павлов Д.А., Якупов Р.Н. и др.* Транскраниальная магнитная и чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга в коррекции ходьбы у пациентов после инсульта: слепое клиническое рандомизированное исследование // Вестник восстановительной медицины. 2023. Т. 22. № 4. С. 14–22. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-4-14-22>
4. *Балыкин М.В., Якупов Р.Н., Машин В.В. и др.* Влияние неинвазивной электрической стимуляции спинного мозга на локомоторные функции пациентов с двигательными нарушениями центрального генеза // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2017. Т. 94. № 4. С. 4–9. <https://doi.org/10.17116/kurort20179444-9>
5. *Белопасова А.В., Добрынина Л.А., Кадыков А.С. и др.* Неинвазивная стимуляция мозга в реабилитации пациентов с постинсультной афазией // Журн. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120. № 3. Вып. 2. С. 23–28. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012003223>
6. *Богачева И.Н., Щербакова Н.А., Мошонкина Т.Р. и др.* Электрическая стимуляция спинного мозга как метод регуляции кинематики ходьбы у постинсультных пациентов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2023. Т. 109. № 4. С. 424–437. <https://doi.org/10.31857/S0869813923040040>

7. Герасименко Ю.П., Мошонкина Т.Р., Гришин А.А. Способ регуляции и восстановления самостоятельной ходьбы у пациентов с двигательной патологией различного генеза. Патент RU 2725090 С1. 2020.
8. Мирютова Н.Ф., Самойлова И.М., Минченко Н.Н., Цехмейструк Е.А. Терапевтические эффекты зеркальной терапии у больных после инсульта // *Вопр. курортол. физиотер. леч. физ. культ.* 2021. Т. 98. № 5. С. 14–23.
<https://doi.org/10.17116/kurort20219805114>
9. Мошонкина Т.Р., Жарова Е.Н., Ананьев С.С. и др. Новая технология восстановления локомоции у пациентов после инсульта // *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни.* 2023. Т. 508. № 1. С. 14–18.
<https://doi.org/10.31857/S2686738922600601>
10. Пирадов М.А., Черникова Л.А., Супонева Н.А. Пластичность мозга и современные технологии нейрореабилитации // *Вестник Российской академии наук.* 2018. Т. 88. № 4. С. 299–312.
<https://doi.org/10.7868/S0869587318040023>
11. Сазонова Н.Н. Современные подходы к реабилитации пациентов с поражением головного мозга после инсульта на основе программно-аппаратных комплексов (новых информационных технологий) // *Сборник статей 5-й Международной научной конференции молодых ученых “Исторические, философские, методологические проблемы современной науки”.* Курск: Юго-Западный государственный университет, 2022. С. 289–298.
12. Скворцов Д.В., Богачева И.Н., Щербакова Н.А. и др. Эффекты однократной неинвазивной стимуляции спинного мозга у пациентов с постинсультными двигательными нарушениями // *Физиология человека.* 2023. Т. 49. № 4. С. 70–78.
<https://doi.org/10.31857/S0131164622700199>
13. Столбков Ю.К., Герасименко Ю.П. Нейрореабилитация, основанная на стимуляции спинного мозга и двигательных тренировках // *Успехи физиологических наук.* 2023. Т. 53. № 4. С. 3–17.
<https://doi.org/10.31857/S0301179823040070>
14. Шапкова Е.Ю., Мушкин А.Ю. Способ восстановления движений рук у больных с верхними параличами и парезами. Патент RU 2475283 С2. 2013.
15. Шик М.Л., Северин Ф.В., Орловский Г.Н. Управление ходьбой и бегом посредством электрической стимуляции среднего мозга // *Биофизика.* 1966. Т. 11. № 4. С. 659–666.
16. Якупов Р.Н., Павлов Д.А., Ананьев С.С., Балыкин М.В. Чрескожная электростимуляция спинного мозга и проприоцептивная стимуляция мышц нижних конечностей с биологической обратной связью в коррекции двигательных нарушений центрального генеза // *Физическое воспитание и спортивная тренировка.* 2020. № 1 (31). С. 107–115.
17. Angeli C.A., Boakye M., Morton R.A. et al. Recovery of over-ground walking after chronic motor complete spinal cord injury // *New. Engl. J. Med.* 2018. V. 379. № 13. P. 1244–1250.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803588>
18. Angeli C.A., Edgerton V.R., Gerasimenko Y.P., Harke-ma S.J. Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans // *Brain.* 2014. V. 137. № 5. P. 1394–1409.
<https://doi.org/10.1093/brain/awu038>
19. Arber S., Costa R.M. Connecting neuronal circuits for movement // *Science (N.Y.).* 2018. V. 360. P. 1403–1404.
<https://doi.org/10.1126/science.aat5994>
20. Asboth L., Friedli L., Beauparant J. et al. Cortico-reticulo-spinal circuit reorganization enables functional recovery after severe spinal cord contusion // *Nat. Neurosci.* 2018. V. 21. № 4. P. 576–588.
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0093-5>
21. Awosika O.O., Matthews S., Staggs E.J. et al. Backward locomotor treadmill training combined with transcutaneous spinal direct current stimulation in stroke: A randomized pilot feasibility and safety study // *Brain Communications.* 2020. V. 2. № 1. fcaa045.
<https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa045>
22. Barss T.S., Parhizi B., Porter J., Mushahwar V.K. Neural Substrates of Transcutaneous Spinal Cord Stimulation: Neuromodulation across Multiple Segments of the Spinal Cord // *J. Clin. Med.* 2022. V. 11. № 3. 639.
<https://doi.org/10.3390/jcm11030639>
23. 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.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2374-19.2020>
24. Beyaert C., Vasa R., Frykberg G.E. Gait post-stroke: pathophysiology and rehabilitation strategies // *Neurophysiol. Clin.* 2015. V. 45. № 4–5. P. 335–355.
<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2015.09.005>
25. Binder E., Leimbach M., Pool E.M. et al. Cortical reorganization after motor stroke: A pilot study on differences between the upper and lower limbs // *Hum. Brain. Mapp.* 2021. V. 42. № 4. P. 1013–1033.
<https://doi.org/10.1002/hbm.25275>
26. Calabrò R.S., Naro A. How effective is current pharmacotherapy for motor recovery after stroke? // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2019. V. 20. № 16. P. 1917–1919.
<https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1657092>
27. Choi Y.H., Lee S.U. Enhancement of brain plasticity and recovery of locomotive function after lumbar spinal cord stimulation in combination with gait training with partial weight support in rats with cerebral

- ischemia // Brain Res. 2017. № 1662. P. 31–38.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2017.02.017>
28. Cioni B., Meglio M. Spinal cord stimulation improves motor performances in hemiplegics: Clinical and neurophysiological study // Acta Neurochir. 1987. V. 39. P. 103–105.
https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8909-2_27
29. Cioni B., Meglio M., Prezioso A. et al. Spinal cord stimulation (SCS) in spastic hemiparesis. Pacing Clin Electrophysiol. 1989. V. 12. Pt 2. P. 739–42.
<https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1989.tb02725.x>
30. Cioni B., Meglio M., Zamponi A. Effect of spinal cord stimulation on motor performances in hemiplegics // Stereotact. Funct. Neurosurg. 1989a. V. 52. № 1. P. 42–52.
<https://doi.org/10.1159/000099485>
31. Claassen J., Thijssen D., Panerai R.B. et al. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation // Physiol. Rev. 2021. V. 101. P. 1487–1559.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2020>
32. Courtine G., Gerasimenko Y., Brand R.V.D. et al. Transformation of nonfunctional spinal circuits into functional states after the loss of brain input // Nat. Neurosci. 2009. V. 12. № 10. P. 1333–1342.
<https://doi.org/10.1038/nn.2401>
33. Dang G., Che X., Che Y. et al. Dynamic Secondary Degeneration in the Spinal Cord and Ventral Root after a Focal Cerebral Infarction among Hypertensive Rats // Sci. Rep. 2016. V. 6. № 22655.
<https://doi.org/10.1038/srep22655>
34. De Andrade E.M., Ghilardi M.G., Cury R.G. et al. Spinal cord stimulation for Parkinson's disease: a systematic review // Neurosurgical Review. 2015. V. 39. № 1. P. 27–35.
<https://doi.org/10.1007/s10143-015-0651-1>
35. Demers M., Varghese R., Winstein C. Retrospective Analysis of Task-Specific Effects on Brain Activity After Stroke: A Pilot Study // Front. Hum. Neurosci. 2022. V. 16. № 871239.
<https://doi.org/10.1101/2021.08.20.21260371>
36. Dimitrijevic M.R., Gerasimenko Yu., Pinter M.M. Evidence for Spinal Central Pattern Generator in Humans // Ann. NY Acad. Sciences. 1998. V. 860. P. 360–376.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09062.x>
37. 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. № 1167.
<https://doi.org/10.3390/jcm10061167>
38. Frenkel-Toledo S., Friedman J., Liebermann D.G. et al. Motor recovery following central neurological disorders in humans: Mechanisms and therapeutic interventions // Front. Hum. Neurosci. 2023. V. 17 № 1171193.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2023.1171193>
39. Fuentes R., Petersson P., Nicoletis M. Restoration of locomotive function in Parkinson's disease by spinal cord stimulation: mechanistic approach // Eur. J. Neurosci. 2010. V. 32. № 7. P. 1100–1108.
40. Gao Z., Pang Z., Chen Y. et al. Restoring After Central Nervous System Injuries: Neural Mechanisms and Translational Applications of Motor Recovery // Neurosci. Bull. 2022. V. 38. № 12. P. 1569–1587.
<https://doi.org/10.1007/s12264-022-00959-x>
41. Garcia-Rill E. The pedunculopontine nucleus. Prog. Neurobiol. 1991. V. 36. № 5. P. 363–389. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(91\)90016-T](https://doi.org/10.1016/0301-0082(91)90016-T).
42. Gerasimenko Y.P., Lavrov I., Courtine G. et al. Spinal cord reflexes induced by epidural spinal cord stimulation in normal awake rats // J. Neurosci. Methods. 2006. V. 157. P. 253–263.
<https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2006.05.004>
43. 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. № 11. P. 1677–82.
<https://doi.org/10.1038/s41591-018-0175-7>
44. 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. № 590231. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.590231>
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. № 435.
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-20703-1>
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. № 046011.
<https://doi.org/10.1088/1741-2552/abe358>
47. Hammerbeck U., Tyson S., Samraj P. et al. The strength of the corticospinal tract not the reticulospinal tract determines upper-limb impairment level and capacity for skill-acquisition in the sub-acute post-stroke period // Neurorehabil. Neural. Repair. 2021. V. 35. P. 812–822.
<https://doi.org/10.1177/15459683211028243>
48. 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.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001080>
49. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60547-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60547-3)

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. <https://doi.org/10.1159/000510775>
51. *Hofstoetter U.S., Freundl B., Binder H., Minassian K.* Common neural structures activated by epidural and transcutaneous lumbar spinal cord stimulation: Elicitation of posterior root-muscle reflexes // *PloS One.* 2018. V. 13. № 1. e0192013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192013>
52. *Holsheimer J.* Which Neuronal Elements are Activated Directly by Spinal Cord Stimulation // *Neuromodulation.* 2002. V. 5. № 1. P. 25–31. https://doi.org/10.1046/j.1525-1403.2002._2005.x
53. *Hosobuchi Y.* Electrical stimulation of the cervical spinal cord increases cerebral blood flow in humans // *Appl. Neurophysiol.* 1985. V. 48. P. 372–376. <https://doi.org/10.1159/000101161>
54. *Hosobuchi Y.* Treatment of cerebral ischemia with electrical stimulation of the cervical spinal cord // *PACE.* 1991. V. 14. P. 122–126. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1991.tb04056.x>
55. *Hu J., Li C., Hua Y. et al.* Constraint-induced movement therapy improves functional recovery after ischemic stroke and its impacts on synaptic plasticity in sensorimotor cortex and hippocampus // *Brain Res. Bull.* 2020. V. 160. P. 8–23. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.04.006>
56. *Huang X., Wang X., Yang M. et al.* Spontaneous Neuronal Plasticity in the Contralateral Motor Cortex and Corticospinal Tract after Focal Cortical Infarction in Hypertensive Rats // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2020. V. 29. № 12. 105235. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105235>
57. *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. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2021.3049133>
58. *Karbasforoushan H., Cohen-Adad J., Dewald J.P.* Brainstem and Spinal Cord MRI Identifies Altered Sensorimotor Pathways Post-Stroke // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 3524. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11244-3>
59. *Kreydin E.I., Abedi A., Montero V.S. et al.* A Pilot Study of the Effect of Transcutaneous Spinal Cord Stimulation on Micturition-Related Brain Activity and Lower Urinary Tract Symptoms After Stroke // *J. Urol.* 2024. V. 211. № 2. P. 294–304. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000003776>
60. *Kuriakose D., Xiao Z.* Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 20. 7609. <https://doi.org/10.3390/ijms21207609>
61. *Kuwahara W., Sasaki S., Yamamoto R. et al.* The effects of robot-assisted gait training combined with non-invasive brain stimulation on lower limb function in patients with stroke and spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis // *Front. Hum. Neurosci.* 2022. V. 16. № 969036. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.969036>
62. *Li Y., Fan J., Yang J. et al.* Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on walking and balance function after stroke: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2018. V. 97. № 11. P. 773–781. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000948>
63. *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.* 2022. V. 2. № 2. 100090. <https://doi.org/10.1016/j.ynirp.2022.100090>
64. *Mayorova L., Radutnaya M., Varyukhina M. et al.* Immediate Effects of Anti-Spastic Epidural Cervical Spinal Cord Stimulation on Functional Connectivity of the Central Motor System in Patients with Stroke- and Traumatic Brain Injury-Induced Spasticity: A Pilot Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study // *Biomedicines.* 2023. V. 11. № 8. 2266. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11082266>
65. *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. № 14474. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50938-y>
66. *Moon Y., Yang C., Veit N.C. et al.* Noninvasive spinal stimulation improves walking in chronic stroke survivors: a proof-of-concept case series // *Biomed. Eng. Online.* 2024. V. 23. № 38. <https://doi.org/10.1186/s12938-024-01231-1>
67. *Moon Y., Zuleger T., Lamberti M. et al.* Characterization of Motor-Evoked Responses Obtained with Transcutaneous Electrical Spinal Stimulation from the Lower-Limb Muscles after Stroke // *Brain Sci.* 2021. V. 11. № 3. 289. <https://doi.org/10.3390/brainsci11030289>
68. *Moore S.A., Boyne P., Fulk G. et al.* Walk the talk: current evidence for walking recovery after stroke, future pathways and a mission for research and clinical practice // *Stroke.* 2022. V. 53. № 11. P. 3494–3505. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.122.038956>
69. *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. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.009>
70. *Nagel S.J., Wilson S., Johnson M.D. et al.* Spinal Cord Stimulation for Spasticity: Historical Approaches, Current Status, and Future Directions // *Neuromodulation.* 2017. V. 20. № 4. P. 307–321. DOI: 10.1111/ner.12591

71. Nakamura S., Tsubokawa T., Sugane Y. [Dorsal column stimulation for post-apoplectic spastic hemiplegia. Report of three cases] // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 1984. V. 24. № 3. P. 180–186.
72. Norman S.L., Wolpaw J.R., Reinkensmeyer D.J. Targeting neuroplasticity to improve motor recovery after stroke: an artificial neural network model // *Brain Commun.* 2022. V. 4. № 6. 264. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac264>.
73. Oh J., Scheffler M.S., Mahan E.E. et al. Combinatorial Effects of Transcutaneous Spinal Stimulation and Task-Specific Training to Enhance Hand Motor Output after Paralysis // *Top. Spinal Cord. Inj. Rehabil.* 2023. V. 29. Suppl. P. 15–22. <https://doi.org/10.46292/sci23-00040>
74. 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. № 35. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.00035>
75. Perry M.K., Peters D.M. Neural correlates of walking post-stroke: neuroimaging insights from the past decade // *Exp. Brain Res.* 2021. V. 239. № 12. P. 3439–3446. <https://doi.org/10.1007/s00221-021-06217-2>
76. Pirondini E., Carranza E., Balaguer J.M. et al. Post-stroke arm and hand paresis: should we target the cervical spinal cord? // *Trends Neurosci.* 2022. V. 45. № 8. P. 568–578. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.05.002>
77. Powell M.P., Verma N., Sorensen E. et al. Epidural stimulation of the cervical spinal cord for post-stroke upper-limb paresis // *Nat. Med.* 2023. V. 29. № 3. P. 689–699. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02202-6>
78. 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. № 559313. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.559313>
79. Robaina F., Clavo B. Spinal cord stimulation in the treatment of post-stroke patients: current state and future directions // *Acta Neurochir. Suppl.* 2007. V. 97. Pt 1. P. 277–282. https://doi.org/10.1007/978-3-211-33079-1_37
80. Rodgers H., Bosomworth H., Krebs H.I. et al. Robot-assisted training compared with an enhanced upper limb therapy programme and with usual care for upper limb functional limitation after stroke: the RATULS three-group RCT // *Health Technol. Assess.* 2020. V. 24. № 54. P. 1–232. <https://doi.org/10.3310/hta24540>
81. Saini H.S., Shnoda M., Saini I. et al. The Effects of Spinal Cord Stimulators on End Organ Perfusion: A Literature Review // *Cureus.* 2020. V. 12. № 3. e7253. <https://doi.org/10.7759/cureus.7253>
82. 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. № 16. <https://doi.org/10.1186/s42234-021-00077-5>
83. 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. <https://doi.org/10.1152/jn.00367.2022>
84. 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. <https://doi.org/10.46292/sci21-00084>
85. Slavin K.V., Vannemreddy P. Cervical spinal cord stimulation for prevention and treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: clinical and radiographic outcomes of a prospective single-center clinical pilot study // *Acta Neurochir. (Wien)*. 2022. V. 164. № 11. P. 2927–2937. <https://doi.org/10.1007/s00701-022-05325-4>
86. Steele A., Manson G.A., Horner P.J. et al. Effects of transcutaneous spinal stimulation on spatiotemporal cortical activation patterns: a proof-of-concept EEG study // *J. Neural Eng.* 2022. V. 19. № 4. 046001. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ac7b4b>
87. Stockley R.C., Jarvis K., Boland P., Clegg A.J. Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Mental Practice for the Upper Limb After Stroke: Imagined or Real Benefit? // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2021. V. 102. № 5. P. 1011–1027. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.09.391>
88. Su F., Xu W. Enhancing Brain Plasticity to Promote Stroke Recovery // *Front. Neurol.* 2020. V. 11. № 554089. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.554089>
89. Visocchi M., Cioni B., Pentimalli L., Meglio M. Increase of cerebral blood flow and improvement of brain motor control following spinal cord stimulation in ischemic spastic hemiparesis // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 1994. V. 62. № 1–4. P. 103–110. <https://doi.org/10.1159/000098604>
90. Visocchi M., Giordano A., Calcagni M. et al. Spinal cord stimulation and cerebral blood flow in stroke: personal experience // *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2001. V. 76. № 3–4. P. 262–268. <https://doi.org/10.1159/000066729>
91. 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. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0649-2>
92. Wang R.Y., Chan R.C., Tsai M.W. Effects of thoraco-lumbar electric sensory stimulation on knee

- extensor spasticity of persons who survived cerebrovascular accident (CVA) // *J. Rehabil. Res. Dev.* 2000. V. 37. № 1. P. 73–79.
93. *Wang R.Y., Tsai M.W., Chan R.C.* Effects of surface spinal cord stimulation on spasticity and quantitative assessment of muscle tone in hemiplegic patients // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 1998. V. 77. № 4. P. 282–287.
94. *Wessel M.J., Hummel F.C.* Non-invasive cerebellar stimulation: a promising approach for stroke recovery? // *Cerebellum*. 2018. V. 17. № 3. 359. <https://doi.org/10.1007/s12311-017-0906-1>
95. *Xiao M., Li Q., Feng H. et al.* Neural Vascular Mechanism for the Cerebral Blood Flow Autoregulation after Hemorrhagic Stroke // *Neural. Plast.* 2017. V. 2017. № 5819514. <https://doi.org/10.1155/2017/5819514>

Neurorehabilitation of Post-Stroke Motor Dysfunctions Using Spinal Electrostimulation

Yu. K. Stolbkov^{1, *} and Yu. P. Gerasimenko^{1, **}

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 — Spinal cord injuries and strokes are the main causes of complete or partial loss of movement. Advances in minimizing motor dysfunction using spinal electrical stimulation in spinal cord injuries have contributed to increasing interest in the use of this type of neuromodulation for motor disorders of other pathologies. The review presents the results of recent studies on the use of various types of spinal electrical stimulation to minimize motor dysfunctions associated with cerebral blood flow disorders, and discusses the history of the use of spinal stimulation in this area.

Keywords: spinal cord, movement disorders, cerebral blood flow, strokes, spinal electrical stimulation

УДК 577.175.823+612.884++616.857

ИОННЫЕ КАНАЛЫ TRPM8, ХОЛОД И ГОЛОВНАЯ БОЛЬ: ДАННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

© 2024 г. А. Ю. Соколов^{а,*}, Я. Б. Скиба^{б,**}, О. А. Любашина^{а,***}

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

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

*e-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com

**e-mail: yaver-99@mail.ru

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

Поступила в редакцию 21.04.2024 г.

После доработки 30.05.2024 г.

Принята к публикации 12.06.2024 г.

Головные боли (ГБ), включая мигрень, могут иметь причинно-следственную связь с воздействием холода, причем эта связь может быть как позитивной, так и негативной, т.е. холод может как провоцировать, так и облегчать цефалгию. В качестве молекулярных терморесепторов, обеспечивающих сигнальную трансдукцию при воздействии низких температур, выступают различные представители суперсемейства ионных каналов “транзитного рецепторного потенциала”, в частности, TRPM8. Эти каналы, опосредующие нормальное ощущение холода и играющие роль в развитии как холодовой боли, так и криоаналгезии, нередко рассматриваются в качестве перспективной мишени для принципиально новых антимигренозных препаратов. В обзоре приводятся данные о структуре и функции TRPM8, их роли в патогенезе мигрени и обсуждаются результаты изучения агонистов и антагонистов TRPM8 на экспериментальных моделях ГБ и в клинической практике, которые интригуют своей противоречивостью. Анализ итогов различных исследований позволяет сделать вывод о том, что активация TRPM8 может быть как про-, так и антиноцицептивной — это соотносится с проявлением дуальных свойств холода в отношении индукции и разрешения ГБ, оставляя открытым вопрос о векторе фармакологической модуляции TRPM8 с целью получения антицефалгического эффекта.

Ключевые слова: головная боль, мигрень, холод, каналы TRPM8, тройничный нерв, ментол, ицилин

DOI: 10.31857/S0301179824030078 **EDN:** BAXJVN

ВВЕДЕНИЕ

Накопленные на сегодняшний день сведения позволяют утверждать, что головные боли (ГБ) могут иметь определенную причинно-следственную

связь с воздействием холода, причем эта связь может быть принципиально различной, т.е. как позитивной, так и негативной; иными словами, низкая температура как фактор внешней среды, вызывая ощущение холода как сенсорную модальность,

Сокращения: ГБ — головная боль; СМА — средняя мозговая артерия; СЯТН — спинальное ядро тройничного нерва; ТВС — тригемино-васкулярная система; ТГ — тройничный ганглий; ТМО — твердая мозговая оболочка; ХГБ — холодовая головная боль; АМТВ — (N-(3-аминопропил)-2-[(3-метилфенил)метокси]-N-(2-тиенилметил)бензамид); CGRP (Calcitonin gene-related peptide) — кальцитонин-ген родственный пептид; NO (nitric oxide) — монооксид азота; TRP (Transient receptor potential (channels) — каналы “транзитного рецепторного потенциала”.

может и провоцировать, и купировать ГБ. Это противоречие является стержнем научной проблемы, решение которой позволит не только расширить знания о патофизиологии ГБ, но и, возможно, разработать принципиально новый подход к их лечению. Поэтому представляется весьма важным рассмотрение имеющихся на эту тему экспериментально-клинических данных, которые для простоты восприятия можно представить в рамках двух разнополярных парадигм: «холод вызывает ГБ» и «холод устраняет ГБ».

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ В ПАРАДИГМЕ «ХОЛОД ВЫЗЫВАЕТ ГОЛОВНУЮ БОЛЬ»

Адаптированная русскоязычная версия актуальной по состоянию на зиму 2024 года третьей редакции Международной классификации ГБ [30] среди «других первичных ГБ» выделяет в подпункте 4.5 подгруппу «ГБ, связанная с воздействием холода (холодовыми стимулами)», определяя эту самостоятельную патологию как «ГБ, появляющаяся при внешнем воздействии холодового фактора на область головы, при его вдыхании или приеме внутрь» [4]. Рассматриваются два отдельных этиопатогенетических варианта этой ГБ, связанной или с внешним, или с внутренним воздействием холода, каждый из которых имеет своё описание и диагностические критерии.

Эпидемиология, клинические проявления и патогенез «холодовой ГБ» (ХГБ) изучались довольно мало: даже с учетом сравнительно свежих обзоров [13, 17] существуют буквально единичные работы на эту тему, причем основное внимание уделялось цефалгии, связанной с внутренним воздействием холода. В наблюдательных исследованиях на здоровых добровольцах, где в качестве провокатора использовался либо лед, прижатый к верхнему небу, либо питье ледяной воды, ГБ длительноностью до 5 мин и интенсивностью около 5 баллов по визуальной аналоговой шкале возникала у 10–50% участников, локализовалась главным образом билатерально в лобно-височной области и имела преимущественно непульсирующий характер [21, 47]. В двух кросс-секционных исследованиях с более солидными выборками распространенность ГБ, связанной с внутренним воздействием холода, составляла от 22% до 62%, с конфликтными данными по гендерной специфичности, но с заметным смещением в сторону преобладания в молодом возрасте [40, 81]. Авторы более поздней из этих работ отмечают не только типичные проявления и локализацию, но и наличие симптоматики, напоминающей таковую при тригеминальных автономных цефалгиях (слезотечение и ринорея) и во время мигренозной ауры (визуальные нарушения), что позволяет им делать вывод о необходимости расширения диагностических критериев ХГБ. Выявлено

увеличение риска возникновения ХГБ у детей, чьи родители страдали от этого состояния [81], что позволяет предполагать определенную генетическую предрасположенность. Кроме того, результаты клинических наблюдений говорят о том, что у пациентов, страдающих иными формами первичных ГБ, например мигренью или ГБ напряжения, ХГБ возникает чаще [49, 60, 81], а интенсивность боли и частота дополнительных симптомов [40], равно как и чувствительность к влажно-холодовым стимулам [15], выше, чем у здоровых субъектов. Наконец, холод как компонент погодных условий и/или как сенсорное ощущение при термальном воздействии известен в качестве одного из возможных мигренозных триггеров [32].

В рамках изучения патогенеза ХГБ во время её провокации проводили доплерометрический мониторинг внутричерепной гемодинамики. Так, на выборке из 77 здоровых волонтеров было показано, что питье ледяной воды вызывает увеличение скорости кровотока в обеих средних мозговых артериях (СМА) у всех участников, однако у лиц с возникшей ХГБ (48% испытуемых) это изменение было существенно сильнее, особенно в случае сочетания боли с лакримацией; авторы объясняют выявленные цереброваскулярные сдвиги вовлечением тригемино-парасимпатического рефлекса [31]. Результатам этого исследования противоречат описания двух клинических случаев, в которых скорость кровотока в СМА при поедании мороженого, наоборот, снижалась у пациентов с ХГБ, при этом у контрольных субъектов этот показатель либо также уменьшался [54], либо оставался неизменным [67].

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ В ПАРАДИГМЕ «ХОЛОД УСТРАНЯЕТ ГОЛОВНУЮ БОЛЬ»

Холодовое воздействие может оказывать терапевтический эффект при цефалгиях, о чем упоминалось в научной литературе еще в середине 19 в [8]. В проведенных за последние 20 лет клинических исследованиях различного дизайна было продемонстрировано, что локальная аппликация холодных носителей на шею или голову сопровождалась облегчением боли при мигрени [70, 72], уменьшением вероятности развития нитроглицерин-индуцированной ГБ у кардиологических пациентов [10, 73], снижением частоты и интенсивности приступов ГБ напряжения [27], а также предотвращала появление ГБ, вызванной физической нагрузкой [65].

На фоне этих данных представляется интересным факт, что охлаждение скальпа с помощью специального устройства является единственным одобренным в США методом для профилактики алопеции, вызванной химиотерапией злокачественных новообразований, однако побочным

эффектом его применения может быть возникновение ГБ [59]. В свою очередь, у пациентов с мигренью охлаждение полости носа [74] или периапикальных областей верхних моляров [28] также приводило к заметному терапевтическому эффекту.

ИОННЫЕ КАНАЛЫ TRPM8: СТРОЕНИЕ, ЭКСПРЕССИЯ, ФУНКЦИЯ

Известно, что в качестве молекулярных термосенсоров, обеспечивающих трансдукцию сигнала при температурном воздействии, выступают различные представители (супер)семейства ионных каналов “транзиторного рецепторного потенциала” (TRP), в частности, “ванилоидные” TRPV1/2/3/4, “анкириновые” TRPA1, “канонические” TRPC5 и “меластатиновые” TRPM2/3/4/5/8 [61, 69, 82]. Из их числа TRPM8, впервые описанный в 2002 г. двумя независимыми научными группами [50, 55], активируется в диапазоне температур 8–28 °С, опосредуя нормальное ощущение холода и играя роль в развитии как холодовой боли, так и криоаналгезии [39, 61, 69]. По своей структуре TRPM8 является гомотетрамером, представленным 4-мя субъединицами, каждая из которых состоит из 6 трансмембранных сегментов, участвующих в формировании поры, связывании лигандов и обладающих термо- и потенциал-чувствительностью; это катион-неселективный канал, активация которого сопровождается повышением проницаемости для Na^+ и Ca^{2+} с развитием деполяризации клеточной мембраны [12, 35, 78, 80]. Кроме холодового воздействия, работу TRPM8 может модулировать множество эндо- и экзогенных лигандов, обладающих как агонистическими (ментол, ицилин, WS-12/-23, CPS-369, тестостерон, артемин, серотонин и т.д.), так и антагонистическими (BCTC, M8-Ап, АМТВ, AMG-1161/-2850/-333, RBMS, каннабиноиды, небиволол и т.д.) свойствами и оказывающих свое влияние как напрямую, так и при участии вторичных посредников, в том числе с формированием функциональных рецептор-фермент-канальных комплексов [12, 34–36, 50, 53, 55, 75, 77].

Вероятно, наличие эндогенных модуляторов TRPM8 в некоторой мере может объяснять факт, что роль этих каналов не ограничивается детекцией холода: благодаря экспрессии в различных органах и тканях, в т.ч. никак не связанных напрямую с внешним воздействием низкой температуры, они вовлечены в регуляцию широкого спектра биологических функций. В частности, TRPM8 участвуют в механоцепции толстой кишки и мочевого пузыря, регуляции пролиферации и секреции железистого эпителия простаты, развитии бронхоконстрикции и кашля, поддержании должного уровня увлажнения роговицы, усилении глотательного рефлекса, ингибировании пигментации кожи и модуляции иммунного ответа [35, 45]. Столь

обширное представительство и богатый функционал практически предопределяют вклад TRPM8 в патогенез различных нозологий, в т.ч. новообразований (карцинома мочевого пузыря, рак простаты и молочной железы, меланома и рак поджелудочной железы), бронхообструктивных состояний (бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких), функциональных расстройств (синдром раздраженного кишечника, гиперактивный мочевой пузырь) и болевых синдромов, включая орофациальные и головные боли [5, 43, 45, 46].

TRPM8 КАНАЛЫ И МИГРЕНЬ

Согласно определению российских экспертов, опубликованному в актуальных по состоянию на зиму 2024 г. клинических рекомендациях, мигрень — это “первичная форма ГБ, проявляющаяся приступами пульсирующей односторонней ГБ, продолжительностью 4–72 ч, которая сопровождается повышенной чувствительностью к свету, звуку, тошнотой и/или рвотой” [1]. С точки зрения патофизиологии мигрень представляет собой комплексное расстройство сенсорного процессинга в ЦНС, ассоциированное с нейро-сосудистыми нарушениями на периферии, при этом четкая причинно-следственная связь между центральными и периферическими патофизиологическими событиями остается не ясной. Классическая “тригемино-вазодилаторная” теория патогенеза этой цефалгии постулирует нарушение взаимодействия между кровеносными сосудами головы (включая дуральные синусы), тройничным нервом и структурами ЦНС, анатомически связанными в функционально единую тригемино-вазодилаторную систему (ТВС) и образующими восходящий тригемино-таламо-кортикальный путь, находящийся под нейро-гуморальным контролем. Мигренозная атака возникает как следствие тригемино-вазодилаторной активации, происходящей спонтанно или под действием различных экзо- и/или эндогенных триггеров в условиях врожденного или приобретенного дефицита нисходящих антиноцицептивных влияний и факультативно сопровождающейся развитием краниальной вазодилатации и асептического нейрогенного воспаления сосудов мозговых оболочек за счет антидромного высвобождения из периферических окончаний С-волокон тройничных афферентов различных вазоактивных агентов, например кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP), субстанции Р, монооксида азота (NO) и т.д. В условиях менингovasкулита происходит ортодромная стимуляция и сенсибилизация периваскулярных Аδ-волокон тройничного нерва, которые несут ноцицептивную информацию от мозговых оболочек и менингеальных сосудов в спинальное ядро тройничного нерва (СЯТН), где осуществляется ее первичная обработка и дальнейшая

передача в вышележащие структуры ЦНС. Аксоны нейронов СЯТН формируют восходящие связи с различными субкортикальными областями мозга, включая таламус, который служит последней релейной инстанцией в передаче болевого сигнала соматосенсорным зонам коры [2, 9]. Стоит отметить, что тригемино-васкулярная теория в своем исходном представлении постоянно подвергается корректировкам в свете новых клинических и экспериментальных наблюдений.

Как и ряд других термочувствительных TRP-каналов, в частности TRPA1, TRPV1 и TRPV4, каналы TRPM8 рассматриваются в качестве перспективной мишени для принципиально новых анти-мигренозных препаратов [19, 24, 25, 52, 61, 69], для чего есть определенные основания. Действительно, TRPM8 экспрессируются на нейронах тройничного ганглия (ТГ) [11, 25], иммунocyтах [45], а также гладкомышечных и эндотелиальных элементах сосудистой стенки [26, 64], что предопределяет их участие в функционировании периферического звена ТВС, играющей ключевую роль в патофизиологии мигрени [2, 9]. Результаты генетических исследований подтверждают вовлечение TRPM8 в патогенез этой цефалгии. Так, [СТ] генотип однонуклеотидного полиморфизма rs10166942, обнаруженного вне кодирующих регионов гена (при такой мутации нарушена не функция канала, а его экспрессия), ассоциирован с повышенным риском развития мигрени, в частности, без ауры [66]. Носители rs10166942 [Т] имеют более высокий риск возникновения хронической мигрени, и у них чаще встречается аллодиния [44], а аллельная вариация [С] того же полиморфизма сопровождается меньшей экспрессией TRPM8, более распространена в теплом климате и сопряжена с пониженной вероятностью формирования мигрени [29].

Однако банальный вопрос о том, что же именно нужно сделать с TRPM8 для получения антицефалгического эффекта — блокировать его или активировать, остается без ответа [24, 61, 76], поскольку итоги изучения влияния агонистов и антагонистов TRPM8 на экспериментальных моделях ГБ и в клинической практике интригуют своей противоречивостью.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТОВ TRPM8-МОДУЛЯТОРОВ В ПАРАДИГМЕ “ХОЛОД УСТРАНЯЕТ ГОЛОВНУЮ БОЛЬ”

У мышей эпидуральная аппликация TRPM8-агониста ментола значимо сокращала продолжительность болевого поведения (интенсивное расчесывание кожи в периорбитальной области) [57], спровоцированного нанесением на твердую мозговую оболочку (ТМО) так называемого “воспалительного супа” (смесь гистамина, серотонина, брадикинина и простагландина E2 при pH=5.5),

хорошо известного в экспериментальной цефалгологии в качестве индуктора периферической и центральной сенситизации в тригемино-таламическом пути [2]. При этом ментол не оказывал влияния на мышей, нокаутных по гену TRPM8, а его эффект полностью блокировался при коаппликации на ТМО TRPM8-антагониста AMTB (N-(3-аминопропил)-2-[(3-метилфенил)метокси]-N-(2-тиенилметил)бензамид), который не проявлял никакой самостоятельной активности в отношении поведения животных [57].

В опубликованной в 2018 г. японскими авторами работе было показано, что вызванное “воспалительным супом” менингеальное воспаление у мышей, во-первых, способствует коэкспрессии TRPM8 и TRPV1 на нейронах ТГ, а во-вторых, вызывает термальную фациальную аллодинию, развитие которой предотвращалось нанесением на кожу морды TRPM8-агониста ицилина [37]. Таким образом, когда TRPV1/TRPM8-коэкспрессирующие нейроны ТГ являются мишенями проноцицептивной дуральной TRPV1-стимуляции, активация TRPM8 на их экстракраниальных коллатералях может вызывать анальгетический эффект, т.е. на уровне ТГ существует антагонистическое взаимодействие между TRPV1/TRPM8, а позитивное лигандирование TRPM8 на кожных афферентах выглядит как вероятная терапевтическая интервенция для контроля активности TRPV1 на менингеально-сенситивных нейронах ТГ, что, по мнению авторов, “likely to have important relevance to migraine therapy” [37, 61]. Интересно, что в более позднем исследовании на мышцах была продемонстрирована — хотя и вне области иннервации тройничного нерва — сложная схема прокси-регулирования функции TRPM8, суть которого в том, что активация ноцицептивных афферентов, экспрессирующих TRPV1 или TRPA1, вызывает гендер-зависимое усиление медиации CGRP и субстанции Р, что через вовлечение лиганд-рецепторной системы артемин/GFRa3 повышает чувствительность TRPM8 [77].

На модели хронической мигрени у мышей удалось продемонстрировать, что более быстрое — по сравнению с самками — восстановление у самцов порогов механической чувствительности, нарушенной после введения нитроглицерина, являющегося известным триггером тригемино-васкулярной активации [22] — это тестостерон-зависимый процесс, в котором указанный гормон действует не через андрогеновые рецепторы, а через TRPM8, которые критически необходимы для скорейшего разрешения кожной аллодинии. Введение экзогенного тестостерона самкам ускоряло восстановление чувствительности, а *in vitro* была подтверждена независимая от экспрессии андрогеновых рецепторов AMTB-обратимая агонистическая активность тестостерона в отношении TRPM8 [7].

Как уже указывалось выше, в рамках тригемино-васкулярной теории мигрень позиционируется как нейро-сосудистое расстройство [2,9], хотя на сегодняшний день сложились крайне противоречивые мнения относительно роли интра- и экстракраниальной васкулатуры в ее патобиологии. Существует точка зрения, что расширение менингеальных и мозговых сосудов не является обязательным и постоянным звеном патогенеза мигрени, и если церебральная вазодилатация и наблюдается во время атаки заболевания, она должна рассматриваться всего лишь как эпифеномен активации тригемино-парасимпатического рефлекса. Вместе с тем большинство исследователей по-прежнему единодушны в том, что именно сосуды мозговых оболочек, а также крупные церебральные и внемозговые артерии являются основными “источниками боли” при мигрени. И хотя сосудосуживающий эффект вряд ли служит необходимым компонентом успешной терапии приступа ГБ, специфические антимигренозные препараты abortивного ряда — триптаны, алкалоиды спорыньи и блокаторы рецепторов CGRP — являются вазоконстрикторами или, что точнее, препятствуют вазодилатации [2]. В свете этого представляется важным отметить, что у новорожденных поросят в условиях нормотермии TRPM8-агонист ицилин при местном применении вызывал АМТВ-обратимое сокращение пиальных артериол и угнетал их расширение в ответ на брадикинин и глутамат, но не на гиперкапнию и нитропруссид натрия [26]. TRPM8-активаторы проявляли констрикторные свойства и в отношении сосудов внекраниальных областей, в частности, ицилин, ментол и WS-12 в АМТВ-зависимой манере усиливали вызванное фенилэфрином сокращение миоцитов изолированной артерии хвоста крысы, хотя едва ли эти результаты корректно рассматривать в контексте обсуждения вероятной антицефалгической активности TRPM8-миметиков [51].

Антимигренозная эффективность ментола была продемонстрирована и в клинических исследованиях разного дизайна. Так, в моноцентровом открытом пилотном проекте с участием 25 пациентов с эпизодической мигренью было продемонстрировано, что нанесение на кожу в проекции основания черепа в срок до 2 ч после начала атаки ГБ геля “STOPAIN” с 6% содержанием ментола приводило к значимому снижению интенсивности боли уже через 2 ч после аппликации и такой тренд сохранялся в течение суток [71]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании на выборке из 35 человек с мигренью без ауры изучали анальгетические свойства 10% спиртового раствора ментола при его аппликации на лоб и висок на стороне боли, контрольная группа получала эквивалентный объем (1 мл) 0.5% раствора. Лечение в основной когорте было значимо

успешнее по таким показателям, как полное устранение или облегчение ГБ через 2 ч и уменьшение выраженности тошноты и/или рвоты и свето-/звукобоязни [14]. В еще одном контролируемом исследовании с включением 120 пациентов сравнивались 4% раствор лидокаина и 1.5% масляный раствор перечной мяты при их интраназальном назначении в качестве средств купирования мигренозного приступа; с точки зрения снижения интенсивности ГБ оба препарата продемонстрировали равную эффективность и существенно превосходили плацебо [56].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТОВ TRPM8-МОДУЛЯТОРОВ В ПАРАДИГМЕ “ХОЛОД ВЫЗЫВАЕТ ГОЛОВНУЮ БОЛЬ”

В острых опытах на крысах было показано, что эпидуральная аппликация ицилина вызывает механическую аллодинию кожи морды (как пишут авторы, “*activation of TRPM8 in the dura mater produces behavior in rats that is consistent with headache*”), развитие которой предотвращалось предварительным назначением TRPM8-антагониста AMG1161, ингибитора NO-синтазы L-NAME или суматриптана — классического антимигренозного реливера, агониста 5HT_{1B/1D}-рецепторов [16]. В отличие от диких особей, у мышей с абляцией TRPM8-афферентов или нокаутных по гену TRPM8 не развивались механическая аллодиния и специфическое гримасничанье (которое авторы расценивали как “спонтанное мигренеподобное поведение”) после назначения нитроглицерина или CGRP — ключевого нейропептида ТВС, при этом у naïвных животных TRPM8-антагонист RBMC предотвращал возникновение указанных эффектов нитрата [76]. В опытах *ex vivo* ментол АМТВ-обратимо стимулировал высвобождение CGRP из тройничных афферентов, иннервирующих ТМО (на препаратах полусфер головы), а также из изолированных ТГ и СЯТН крыс [18].

У мышей TRPM8-антагонист RGM8-51 дозозависимо восстанавливал сниженные после введения нитроглицерина пороги механической чувствительности, причем у самок он действовал быстрее и в меньших дозах, чем у самцов, хотя оценка механосенситивности проводилась вне зоны иннервации тройничного нерва [48]. К слову, в этом же исследовании RGM8-51 *ex vivo* ингибировал вызванную ментолом спайковую активность нейронов спинального ганглия крысы, не влияя на проводимость основных ионов, ответственных за генерацию потенциала действия, а *in vivo* проявлял антиноцицептивную активность у мышей в условиях оксалиплатин-вызванной периферической нейропатии и уменьшал термо- и механо- гиперчувствительность на модели нейропатической боли при перевязке седалищного нерва у крыс.

В 2023 г. наша исследовательская группа завершила экспериментальный проект, в ходе которого в острых опытах на крысах был оценен эффект эпидуральной аппликации масляного раствора ментола в различных концентрациях на нейрогенную дуральную вазодилатацию и электрическую активность менингеально-сенситивных нейронов СЯТН [68]. Нами использовались методические подходы в рамках модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции, основанной на устоявшихся представлениях о патогенезе мигрени как нейро-сосудистого расстройства [2, 9] и являющейся хорошо известным и валидным инструментом экспериментального изучения нейробиологии и терапии этого заболевания [3, 6]. Мы продемонстрировали, что аппликация 5% и 10% раствора ментола сопровождалась подавлением нейрогенной вазорелаксации, однако уменьшение амплитуды дилатационного ответа происходило не за счет снижения степени расширения сосуда, а благодаря существенному увеличению базального тонуса менингеальных артериол. В электрофизиологических экспериментах 1% и 30% раствор ментола вызывал усиление ответов нейронов СЯТН на электростимуляцию ТМО без изменений их фоновой активности. В заключении мы делаем вывод, что выявленное возбуждающее действие ментола в отношении как сосудистого, так и нейронального звеньев ТВС скорее говорит в пользу цефалгического эффекта TRPM8-активации и позволяет сделать вывод о целесообразности поиска новых антимигренозных субстанций среди TRPM8-блокаторов [68].

Стоит отметить, что в части изучения реакций менингеальной васкулатуры результат нашей работы соотносится с данными других авторов, продемонстрировавших расслабляющее действие TRPM8-агонистов на сосуды различных областей у животных и человека [20, 23, 62, 63], и конфликтует с описанными выше сведениями об их вазоконстрикторном эффекте, в частности, в отношении пиальных артериол [26]. Также итоги наших экспериментов не противоречат данным электрофизиологических исследований на грызунах, в ходе которых оценивалось вовлечение TRPM8 в орофациальную чувствительность. Так, локальное холодное воздействие или аппликация TRPM8-агонистов на язык [38, 79] или роговицу [41, 42, 58], как правило, сопровождалось усилением спайковой активности нейронов СЯТН и ТГ.

Что касается клинических испытаний, то пока единственный TRPM8-антагонист, AMG 333 [33], достиг первой фазы исследования по лечению мигрени (NCT02132429), которое, к сожалению, было остановлено досрочно по причине небезопасности — участники жаловались на парестезии, расстройства вкуса и непереносимое ощущение жара [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ приведенных результатов исследований позволяет сделать вывод о том, что в пределах ТВС эффект активации TRPM8 может быть как про-, так и антиноцицептивным, что в целом соотносится с проявлением дуальных свойств холода в отношении индукции и разрешения ГБ, о чем уже говорилось в начале статьи. По всей видимости, реализация конкретного сценария будет зависеть от режима TRPM8-стимуляции (селективность, постоянство, длительность и интенсивность), состояния организма в целом, и ТВС в частности (физиологическое или патологическое), а также степени вовлечения иных медиаторных систем и силы воздействия различных вмешивающихся факторов. Вопросы о векторе фармакологического модулирования функции TRPM8, т.е. должно ли оно быть агонистическим или антагонистическим для получения антицефалгического эффекта, равно как и о целесообразности разработки такого подхода к терапии ГБ в принципе, остаются открытыми и требуют проведения дальнейших исследований.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П.Павлова РАН (№ 1021062411784-3-3.1.8).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азимова Ю.Э., Амелин А.В., Алферова В.В. и др. Клинические рекомендации “Мигрень” // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122. № 1–3. С. 4–36. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220134>
2. Амелин А.В., Соколов А.Ю., Ваганова Ю.С. Мигрень. От патогенеза до лечения. М.: МЕДпрессинформ, 2023. 516 с.
3. Долгорукова А.Н., Соколов А.Ю. Электрофизиологическая модель тригеминоvascularной ноцицепции как инструмент экспериментального изучения фармакотерапии мигрени // Российский журнал боли. 2021. Т. 19. № 3. С. 31–38. <https://doi.org/10.17116/pain20211903131>
4. Международная классификация головной боли (3-е издание, 2018): адаптированная русскоязычная версия. URL: <https://ihs-headache.org/wp-content/uploads/2022/09/ICHD-3-Russian.pdf> (дата обращения 11.04.2024).
5. Aizawa N., Fujita T. The TRPM8 channel as a potential therapeutic target for bladder hypersensitive disorders // J. Smooth Muscle Res. 2022. V. 58. P. 11–21. <https://doi.org/10.1540/jsmr.58.11>

6. *Akerman S., Holland P.R., Hoffmann J.* Pearls and pitfalls in experimental in vivo models of migraine: dural trigeminovascular nociception // *Cephalalgia*. 2013. V. 33. № 8. P. 577–592.
<https://doi.org/10.1177/0333102412472071>
7. *Alarcón-Alarcón D., Cabañero D., de Andrés-López J. et al.* TRPM8 contributes to sex dimorphism by promoting recovery of normal sensitivity in a mouse model of chronic migraine // *Nat. Commun.* 2022. V. 13. № 6304.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-33835-3>
8. *Arnott J.* Practical Illustrations of the Treatment of the Principal Varieties of Headache by the Local Application of Benumbing Cold: With Remarks on the Remedial and Anesthetic Uses of Congelation in Diseases of the Skin and Surgical Operations. London: Churchill, 1849. 54 p.
9. *Ashina M., Hansen J.M., Do T.P. et al.* Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting // *Lancet Neurol.* 2019. V. 18. № 8. P. 795–804.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1)
10. *Bagherzadi A., Emani R., Ghavami H., Khalkhali H.R., Ebrahimi M.* Comparing the Effect of Heat and Cold Therapy on the Intensity of Nitrate Induced Migraine Type Headache in Cardiac Inpatients: A Randomized Controlled Trial // *Agri*. 2021. V. 33. № 3. P. 148–154.
<https://doi.org/10.14744/agri.2020.00907>
11. *Benemei S., Dussor G.* TRP Channels and Migraine: Recent Developments and New Therapeutic Opportunities // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2019. V. 12. № 2. 54.
<https://doi.org/10.3390/ph12020054>
12. *Bharate S.S., Bharate S.B.* Modulation of thermoreceptor TRPM8 by cooling compounds // *ACS Chem. Neurosci.* 2012. V. 3. № 4. P. 248–267.
<https://doi.org/10.1021/cn300006u>
13. *Bonemazzi I., Pelizza M.F., Berti G. et al.* Cold-Stimulus Headache in Children and Adolescents // *Life (Basel)*. 2023. V. 13. № 4. 973.
<https://doi.org/10.3390/life13040973>
14. *Borhani Haghighi A., Motazedian S., Rezaii R. et al.* Cutaneous application of menthol 10% solution as an abortive treatment of migraine without aura: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossed-over study // *Int. J. Clin. Pract.* 2010. V. 64. № 4. P. 451–456.
<https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02215.x>
15. *Buoite Stella A., Filingeri D., Garascia G. et al.* Skin wetness sensitivity across body sites commonly affected by pain in people with migraine // *Headache*. 2022. V. 62. № 6. P. 737–747.
<https://doi.org/10.1111/head.14323>
16. *Burgos-Vega C.C., Ahn D.D., Bischoff C. et al.* Meningeal transient receptor potential channel M8 activation causes cutaneous facial and hindpaw allodynia in a preclinical rodent model of headache // *Cephalalgia*. 2016. V. 36. № 2. P. 185–193.
<https://doi.org/10.1177/0333102415584313>
17. *Chebini A., Dilli E.* Cold Stimulus Headache // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019. V. 19. № 46.
<https://doi.org/10.1007/s11910-019-0956-5>
18. *Citak A., Kilinc E., Torun I.E. et al.* The effects of certain TRP channels and voltage-gated KCNQ/Kv7 channel opener retigabine on calcitonin gene-related peptide release in the trigeminovascular system // *Cephalalgia*. 2022. V. 42. № 13. P. 1375–1386.
<https://doi.org/10.1177/03331024221114773>
19. *Cohen C.F., Roh J., Lee S.H., Park C.K., Berta T.* Targeting Nociceptive Neurons and Transient Receptor Potential Channels for the Treatment of Migraine // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 9. 7897.
<https://doi.org/10.3390/ijms24097897>
20. *Craighead D.H., McCartney N.B., Tumlinson J.H., Alexander L.M.* Mechanisms and time course of menthol-induced cutaneous vasodilation // *Microvasc. Res.* 2017. V. 110. P. 43–47.
<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2016.11.008>
21. *De Oliveira D.A., Valença M.M.* The characteristics of head pain in response to an experimental cold stimulus to the palate: An observational study of 414 volunteers // *Cephalalgia*. 2012. V. 32. № 15. P. 1123–1130.
<https://doi.org/10.1177/0333102412458075>
22. *Demartini C., Greco R., Zanaboni A.M. et al.* Nitroglycerin as a comparative experimental model of migraine pain: From animal to human and back // *Prog. Neurobiol.* 2019. V. 177. P. 15–32.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.02.002>
23. *Dillon G.A., Lichter Z.S., Alexander L.M.* Menthol-induced activation of TRPM8 receptors increases cutaneous blood flow across the dermatome // *Microvasc. Res.* 2022. V. 139. № 104271.
<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104271>
24. *Dussor G., Cao Y.Q.* TRPM8 and Migraine // *Headache*. 2016. V. 56. № 9. P. 1406–1417. <https://doi.org/10.1111/head.12948>
25. *Dux M., Rosta J., Messlinger K.* TRP Channels in the Focus of Trigeminal Nociceptor Sensitization Contributing to Primary Headaches // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 1. 342.
<https://doi.org/10.3390/ijms21010342>
26. *Fedinec A.L., Liu J., Zhang R. et al.* The cold receptor TRPM8 activation leads to attenuation of endothelium-dependent cerebral vascular functions during head cooling // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2021. V. 41. № 11. P. 2897–2906.
<https://doi.org/10.1177/0271678X211018035>
27. *Foralosso H.C., Lira J., Ramos J. et al.* Cryotherapy in tension headache: Analysis of the frequency of symptoms // *Neurol. Neurosci. Rep.* 2019. V. 2. № 1. P. 1–4.
<https://doi.org/10.15761/NNR.1000116>

28. *Friedman M.H., Peterson S.J., Behar C.F., Zaidi Z.* Intraoral chilling versus oral sumatriptan for acute migraine // *Heart Dis.* 2001. V. 3. № 6. P. 357–361. <https://doi.org/10.1097/00132580-200111000-00003>
29. *Gavva N.R., Sandrock R., Arnold G.E. et al.* Reduced TRPM8 expression underpins reduced migraine risk and attenuated cold pain sensation in humans // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 19655. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56295-0>
30. *Headache Classification Committee of the International Headache Society.* The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // *Cephalalgia.* 2018. V. 38. № 1. P. 1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
31. *Hensel O., Burow P., Mages S. et al.* Increased Blood Flow Velocity in Middle Cerebral Artery and Headache Upon Ingestion of Ice Water // *Front. Neurol.* 2019. V. 10. № 677. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00677>
32. *Hoffmann J., Lo H., Neeb L., Martus P., Reuter U.* Weather sensitivity in migraineurs // *J. Neurol.* 2011. V. 258. P. 596–602. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5798-7>
33. *Horne D.B., Biswas K., Brown J. et al.* Discovery of TRPM8 Antagonist (S)-6-(((3-Fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenyl)(3-fluoropyridin-2-yl)methyl)carbamoyl)nicotinic Acid (AMG 333), a Clinical Candidate for the Treatment of Migraine // *J. Med. Chem.* 2018. V. 61. № 18. P. 8186–8201. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00518>
34. *Iftinca M., Altier C.* The cool things to know about TRPM8! // *Channels (Austin).* 2020. V. 14. № 1. P. 413–420. <https://doi.org/10.1080/19336950.2020.1841419>
35. *Izquierdo C., Martín-Martínez M., Gómez-Monterrey I., González-Muñiz R.* TRPM8 Channels: Advances in Structural Studies and Pharmacological Modulation // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 16. 8502. <https://doi.org/10.3390/ijms22168502>
36. *Jahanfar F., Sadofsky L., Morice A., D'Amico M.* Nebivolol as a Potent TRPM8 Channel Blocker: A Drug-Screening Approach through Automated Patch Clamping and Ligand-Based Virtual Screening // *Membranes (Basel).* 2022. V. 12. № 10. P. 954. <https://doi.org/10.3390/membranes12100954>
37. *Kayama Y., Shibata M., Takizawa T. et al.* Functional interactions between transient receptor potential M8 and transient receptor potential V1 in the trigeminal system: Relevance to migraine pathophysiology // *Cephalalgia.* 2018. V. 38. № 5. P. 833–845. <https://doi.org/10.1177/0333102417712719>
38. *Klein A.H., Iodi Carstens M., McCluskey T.S. et al.* Novel menthol-derived cooling compounds activate primary and second-order trigeminal sensory neurons and modulate lingual thermosensitivity // *Chem. Senses.* 2011. V. 36. № 7. P. 649–658. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjr029>
39. *Knowlton W.M., Palkar R., Lippoldt E.K. et al.* A sensory-labeled line for cold: TRPM8-expressing sensory neurons define the cellular basis for cold, cold pain, and cooling-mediated analgesia // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 7. P. 2837–2848. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1943-12.2013>
40. *Kraya T., Schulz-Ehlbeck M., Burow P., Watzke S., Zierz S.* Prevalence and characteristics of headache attributed to ingestion or inhalation of a cold stimulus (HICS): A cross-sectional study // *Cephalalgia.* 2020. V. 40. № 3. P. 299–306. <https://doi.org/10.1177/0333102419884938>
41. *Kurose M., Meng I.D.* Corneal dry-responsive neurons in the spinal trigeminal nucleus respond to innocuous cooling in the rat // *J. Neurophysiol.* 2013a. V. 109. № 10. P. 2517–2522. <https://doi.org/10.1152/jn.00889.2012>
42. *Kurose M., Meng I.D.* Dry eye modifies the thermal and menthol responses in rat corneal primary afferent cool cells // *J. Neurophysiol.* 2013b. V. 110. № 2. P. 495–504. <https://doi.org/10.1152/jn.00222.2013>
43. *Li Z., Zhang H., Wang Y. et al.* The distinctive role of menthol in pain and analgesia: Mechanisms, practices, and advances // *Front. Mol. Neurosci.* 2022. V. 15. № 1006908. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.1006908>
44. *Ling Y.H., Chen S.P., Fann C.S., Wang S.J., Wang Y.F.* TRPM8 genetic variant is associated with chronic migraine and allodynia // *J. Headache Pain.* 2019. V. 20. № 115. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1064-2>
45. *Liu Y., Mikrani R., He Y. et al.* TRPM8 channels: A review of distribution and clinical role // *Eur. J. Pharmacol.* 2020. V. 882. № 173312. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173312>
46. *Luo Y., Suttle A., Zhang Q., Wang P., Chen Y.* Transient Receptor Potential (TRP) Ion Channels in Orofacial Pain // *Mol. Neurobiol.* 2021. V. 58. № 6. P. 2836–2850. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02284-2>
47. *Mages S., Hensel O., Zierz A.M., Kraya T., Zierz S.* Experimental provocation of 'ice-cream headache' by ice cubes and ice water // *Cephalalgia.* 2017. V. 37. № 5. P. 464–469. <https://doi.org/10.1177/0333102416650704>
48. *Martín-Escura C., Medina-Peris A., Spear L.A. et al.* β-Lactam TRPM8 Antagonist RGM8-51 Displays Antinociceptive Activity in Different Animal Models // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 5. P. 2692. <https://doi.org/10.3390/ijms23052692>
49. *Mattsson P.* Headache caused by drinking cold water is common and related to active migraine // *Cephalalgia.* 2001. V. 21. № 3. P. 230–235. <https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2001.00211.x>
50. *McKemy D.D., Neuhausser W.M., Julius D.* Identification of a cold receptor reveals a

- general role for TRP channels in thermosensation // *Nature*. 2002. V. 416. № 6876. P. 52–58. <https://doi.org/10.1038/nature719>
51. *Melanaphy D., Johnson C.D., Kustov M.V. et al.* Ion channel mechanisms of rat tail artery contraction-relaxation by menthol involving, respectively, TRPM8 activation and L-type Ca^{2+} channel inhibition // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016. V. 311. № 6. H1416–H1430. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00222.2015>
 52. *Nisar A., Ahmed Z., Yuan H.* Novel Therapeutic Targets for Migraine // *Biomedicines*. 2023. V. 11. № 2. 569. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020569>
 53. *Oz M., El Nebrisi E.G., Yang K.S., Howarth F.C., Al Kury L.T.* Cellular and Molecular Targets of Menthol Actions // *Front. Pharmacol.* 2017. V. 8. № 472. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00472>
 54. *Özyürek H., Koray Bayrak I., Yayici Köken Ö.* Ice Cream Headache: Cerebral Blood Flow Evaluation // *Turk. Arch. Pediatr.* 2021. V. 56. № 4. P. 405–406. <https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatr.2021.20247>
 55. *Peier A.M., Moqrich A., Hergarden A.C. et al.* A TRP channel that senses cold stimuli and menthol // *Cell*. 2002. V. 108. № 5. P. 705–715. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00652-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00652-9)
 56. *Rafieian-Kopaei M., Hasanpour-Dehkordi A., Lorigooini Z. et al.* Comparing the Effect of Intranasal Lidocaine 4% with Peppermint Essential Oil Drop 1.5% on Migraine Attacks: A Double-Blind Clinical Trial // *Int. J. Prev. Med.* 2019. V. 10. P. 121. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_530_17
 57. *Ren L., Dhaka A., Cao Y.Q.* Function and postnatal changes of dural afferent fibers expressing TRPM8 channels // *Mol. Pain*. 2015. V. 11. № 37. <https://doi.org/10.1186/s12990-015-0043-0>
 58. *Robbins A., Kurose M., Winterson B.J., Meng I.D.* Menthol activation of corneal cool cells induces TRPM8-mediated lacrimation but not nociceptive responses in rodents // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012. V. 53. № 11. P. 7034–7042. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10025>
 59. *Rossi A., Caro G., Fortuna M.C. et al.* Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Alopecia // *Dermatol. Pract. Concept*. 2020. V. 10. № 3. e2020074. <https://doi.org/10.5826/dpc.1003a74>
 60. *Selekler H.M., Erdogan M.S., Budak F.* Prevalence and clinical characteristics of an experimental model of ‘ice-cream headache’ in migraine and episodic tension-type headache patients // *Cephalalgia*. 2004. V. 24. № 4. P. 293–297. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00674.x>
 61. *Shibata M., Tang C.* Implications of Transient Receptor Potential Cation Channels in Migraine Pathophysiology // *Neurosci. Bull.* 2021. V. 37. № 1. P. 103–116. <https://doi.org/10.1007/s12264-020-00569-5>
 62. *Silva D.F., de Almeida M.M., Chaves C.G. et al.* TRPM8 Channel Activation Induced by Monoterpenoid Rotundifolone Underlies Mesenteric Artery Relaxation // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 11. e0143171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143171>
 63. *Silva D.F., Wenceslau C.F., McCarthy C.G. et al.* TRPM8 channel activation triggers relaxation of pudendal artery with increased sensitivity in the hypertensive rats // *Pharmacol. Res.* 2019. V. 147. № 104329. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104329>
 64. *Silva H.* Current Knowledge on the Vascular Effects of Menthol // *Front. Physiol.* 2020. V. 11. № 298. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00298>
 65. *Singh R.K., Martinez A., Baxter P.* Head cooling for exercise-induced headache // *J. Child. Neurol.* 2006. V. 21. № 12. P. 1067–1068. <https://doi.org/10.1177/7010.2006.00227>
 66. *Siokas V., Liampas I., Aloizou A.M. et al.* Deciphering the Role of the rs2651899, rs10166942, and rs11172113 Polymorphisms in Migraine: A Meta-Analysis // *Medicina (Kaunas)*. 2022. V. 58. № 4. 491. <https://doi.org/10.3390/medicina58040491>
 67. *Sleigh J.W.* Ice cream headache. Cerebral vasoconstriction causing decrease in arterial flow may have role // *BMJ*. 1997. V. 315. № 7108. P. 609. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7108.609a>
 68. *Sokolov A.Y., Mengal M., Berkovich R.* Menthol dural application alters meningeal arteries tone and enhances excitability of trigeminocervical neurons in rats // *Brain Res.* 2024. V. 1825. № 148725. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148725>
 69. *Spekker E., Körtési T., Vécsei L.* TRP Channels: Recent Development in Translational Research and Potential Therapeutic Targets in Migraine // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 24. № 1. 700. <https://doi.org/10.3390/ijms24010700>
 70. *Sprouse-Blum A.S., Gabriel A.K., Brown J.P., Yee M.H.* Randomized controlled trial: targeted neck cooling in the treatment of the migraine patient // *Hawaii J. Med. Public Health*. 2013. V. 72. № 7. P. 237–241.
 71. *St Cyr A., Chen A., Bradley K.C. et al.* Efficacy and Tolerability of STOPAIN for a Migraine Attack // *Front. Neurol.* 2015. V. 6. P. 11. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00011>
 72. *Ucler S., Coskun O., Inan L.E., Kanatli Y.* Cold Therapy in Migraine Patients: Open-label, Non-controlled, Pilot Study // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2006. V. 3. № 4. P. 489–493. <https://doi.org/10.1093/ecam/nel035>
 73. *Uğurlu Y.K., Enç N.* The effect of local cold compresses for nitroglycerin-induced headache: An observational pretest-posttest study // *Nurs. Crit. Care*. 2023. V. 28. № 6. P. 1097–1105. <https://doi.org/10.1111/nicc.12823>
 74. *Vanderpol J., Bishop B., Matharu M., Glencorse M.* Therapeutic effect of intranasal evaporative cooling in

- patients with migraine: a pilot study // *J. Headache Pain*. 2015. V. 16. № 5.
<https://doi.org/10.1186/1129-2377-16-5>
75. *Vinuela-Fernandez I., Sun L., Jerina H. et al.* The TRPM8 channel forms a complex with the 5-HT(1B) receptor and phospholipase D that amplifies its reversal of pain hypersensitivity // *Neuropharmacology*. 2014. V. 79. P. 136–151.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.11.006>
76. *Wei C., Kim B., McKemy D.D.* Transient receptor potential melastatin 8 is required for nitroglycerin- and calcitonin gene-related peptide-induced migraine-like pain behaviors in mice // *Pain*. 2022. V. 163. № 12. P. 2380–2389.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002635>
77. *Yang C., Yamaki S., Jung T. et al.* Endogenous Inflammatory Mediators Produced by Injury Activate TRPV1 and TRPA1 Nociceptors to Induce Sexually Dimorphic Cold Pain That Is Dependent on TRPM8 and GFR α 3 // *J. Neurosci*. 2023. V. 43. № 15. P. 2803–2814.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2303-22.2023>
78. *Yin Y., Wu M., Zubcevic L. et al.* Structure of the cold- and menthol-sensing ion channel TRPM8 // *Science*. 2018. V. 359. № 6372. P. 237–241.
<https://doi.org/10.1126/science.aan4325>
79. *Zanotto K.L., Merrill A.W., Carstens M.I., Carstens E.* Neurons in superficial trigeminal subnucleus caudalis responsive to oral cooling, menthol, and other irritant stimuli // *J. Neurophysiol*. 2007. V. 97. № 2. P. 966–978.
<https://doi.org/10.1152/jn.00996.2006>
80. *Zhao C., Xie Y., Xu L. et al.* Structures of a mammalian TRPM8 in closed state // *Nat. Commun*. 2022. V. 13. № 3113.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-30919-y>
81. *Zierz A.M., Mehl T., Kraya T., Wienke A., Zierz S.* Ice cream headache in students and family history of headache: a cross-sectional epidemiological study // *J. Neurol*. 2016. V. 263. № 6. P. 1106–1110.
<https://doi.org/10.1007/s00415-016-8098-z>
82. *Zong G.F., Deng R., Yu S.Y. et al.* Thermo-Transient Receptor Potential Channels: Therapeutic Potential in Gastric Cancer // *Int. J. Mol. Sci*. 2022. V. 23. № 23. P. 15289.
<https://doi.org/10.3390/ijms232315289>

TRPM8 Channels, Cold and Headache: Data of Experimental and Clinical Studies

A. Y. Sokolov^{1,*}, I. B. Skiba^{2,**}, O. A. Lyubashina^{1,***}

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

²*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, 179022 Russia*

**e-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com*

***e-mail: yaver-99@mail.ru*

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

Abstract – Different types of headaches, including migraine, may have a causal relationship with cold exposure, and this relationship can be either positive or negative, i.e. cold can both provoke and alleviate cephalgia. Various representatives of the transient receptor potential ion channel superfamily, in particular TRPM8, act as molecular thermoreceptors that provide signal transduction in the response to low temperatures. These channels, which are known to mediate the normal cold sensation and play a role in both cold-induced pain and cryoanalgesia, are often considered as a promising target for the development of principally new anti-migraine drugs. This review summarizes recently obtained data on the TRPM8 structure and function, and their role in the pathogenesis of migraine, as well as discusses the intriguingly inconsistent results of studying TRPM8 agonists and antagonists in experimental headache models and clinical trials. Analyzing data from various studies allows to conclude that TRPM8 activation can be both pro- and antinociceptive; this correlates with the reported dual effect of cold exposure on the induction and resolution of headaches, leaving open the question on the vector of the TRPM8 pharmacological modulation required to produce anticephalgic effect.

Keywords: headache, migraine, cold, TRPM8 channels, trigeminal nerve, menthol, icilin