

ISSN 0301-1798

Том 54, Номер 1

Январь - Февраль - Март
2023



УСПЕХИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

www.sciencejournals.ru



СОДЕРЖАНИЕ

Том 54, номер 1, 2023

Реология крови и микроциркуляция <i>И. А. Тихомирова</i>	3
Витамины группы В: от гомеостаза к патогенезу и лечению рассеянного склероза <i>И. Н. Абдурасулова, А. В. Дмитриев</i>	26
Патогенез посттравматического стрессового расстройства, терапевтические мишени <i>М. С. Лапшин, М. В. Кондашевская, В. В. Епишев, Н. А. Паточкина</i>	55
Социальная ангедония: (ф)МРТ исследования <i>М. Е. Мельников</i>	70
Биологическое и патофизиологическое значение ферментов биосинтеза церамидов <i>de novo</i> <i>Е. В. Белик, Ю. А. Дылева, О. В. Груздева</i>	91

Contents

Vol. 54, No. 1, 2023

Blood Rheology and Microcirculation <i>I. A. Tikhomirova</i>	3
Group B Vitamins: From Homeostasis to Pathogenesis and Treatment of Multiple Sclerosis <i>I. N. Abdurasulova, A. V. Dmitriev</i>	26
Pathogenesis of Post-Traumatic Stress Disorder, Therapeutic Targets <i>M. S. Lapshin, M. V. Kondashevskaya, V. V. Epishev, N. A. Patochkina</i>	55
The Social Anhedonia: (f)MRI Studies <i>M. Ye. Melnikov</i>	70
Biological and Pathophysiological Significance of <i>De Novo</i> Ceramide Biosynthesis Enzymes <i>E. V. Belik, Yu. A. Dyleva, O. V. Gruzdeva</i>	91

РЕОЛОГИЯ КРОВИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ

© 2023 г. И. А. Тихомирова*

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования “Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского”, Ярославль, 150000 Россия

*e-mail: tikhom-irina@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.10.2022 г.

После доработки 06.10.2022 г.

Принята к публикации 07.10.2022 г.

В статье рассматриваются особенности функционирования системы микроциркуляции, в частности современные интегративные представления о микроциркуляторно-тканевой системе, которая обеспечивает кровоснабжение и регуляцию доставки кислорода в соответствии с метаболическими потребностями ткани и органа. В этой системе важная роль принадлежит реологическим свойствам крови и микрореологическим свойствам эритроцитов, которые выступают в качестве интраваскулярных регуляторов микрокровотока и оказывают существенное влияние на функционирование системы гемостаза. В реализации фундаментальной физиологической функции – кислородного снабжения тканей в соответствии с их метаболическими потребностями – эритроциты выступают не только в качестве транспортера газов, но и сенсора гипоксии и регулятора вазодилатационной функции эндотелия. Рассматриваются проблемы дисфункции микрокровотока и особенности реологических свойств крови у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

Ключевые слова: микроциркуляция, реологические свойства крови, регуляция кровотока, эритроциты, свертывание крови, COVID-19

DOI: 10.31857/S0301179823010071, **EDN:** GYCA9R

ВВЕДЕНИЕ

Основная функция крови состоит в доставке кислорода и питательных веществ к каждой клетке и выведении из тканевых регионов продуктов обмена. Для успешной реализации этих задач кровь должна пройти по сложной сосудистой сети с переменным диаметром от 3 см до 5 мкм со скоростью течения, при которой будут удовлетворены все метаболические потребности тканей. Поточные свойства крови во многом определяют эффективность тканевой перфузии и доставки кислорода в ткани, они зависят от давления, генерируемого сердечной мышцей, геометрии сосудов (их длины и диаметра) и от реологических свойств самой крови [63].

Система микроциркуляции выступает в качестве финальной точки назначения сердечно-сосудистой системы, где в конечном счете реализуется функция обмена кислородом между находящимися в капиллярах эритроцитами и клетками паренхимы, куда кислород доставляется в соответствии с энергетическими потребностями тканей и уровнем их функциональной активности [50].

Среди других функций микроциркуляции необходимо отметить регуляцию обмена растворенных веществ между внутрисосудистым и тканевым пространством и участие в транспорте всех

переносимых кровью гормонов и питательных веществ к клеткам тканей, а также важный вклад в обеспечение функциональной активности иммунной системы и гемостаза. Микрососудистое русло, один из важнейших отделов сердечно-сосудистой системы, поскольку находится в непосредственном контакте с паренхиматозными клетками, что обеспечивает надлежащее функционирование и поддержание жизнеспособности тканей, органов и всего организма в целом [70].

В последнее время прослеживается выраженная тенденция к интеграции знаний о периферическом кровообращении, на смену изолированным исследованиям функционирования сосудистой стенки, биофизических свойств крови *in vitro*, оценке кровотока в микрососудистой сети приходят представления о взаимосвязанной и взаимозависимой системе кровоснабжения тканей, которая является неотъемлемым элементом их жизнедеятельности и адаптации к изменяющимся метаболическим потребностям.

В развитие классических представлений А.М. Чернуха, и исходя из важности рассмотрения микрососудов во взаимосвязи с окружающими их тканевыми и регуляторными элементами, было предложено понятие микроциркуляторно-тканевой системы, под которой подразумевается

“комплекс, состоящий из совокупности специализированных клеток паренхимы, клеточного и неклеточного компонента соединительной ткани, кровеносных и лимфатических микрососудов, окончаний нервных волокон и объединенный в единую систему регуляторными механизмами”. Иными словами, микроциркуляторно-тканевая система представляет собой структурно-функциональную единицу органа [5].

Несмотря на специфику микроциркуляторно-тканевых систем различных органов, и связанные с этими особенности организации циркуляции, микрососудистая система имеет типичные морфофункциональные свойства. Единство кровоснабжения, нервной и гуморальной регуляции, обменных процессов и обеспечение гомеостатического баланса тканевых микрорайонов реализуется на уровне микроциркуляторно-тканевых систем, являющихся основой трофического и адаптивного обеспечения тканей, регуляторные влияния при этом затрагивают не только сосудистую систему, но и тканевые элементы [5].

Тесное взаимодействие микроциркуляции и тканевых регионов играет важную роль в локальной регуляции микрокровотока. Основная функция системы микроциркуляции состоит в адекватном обеспечении кислородом каждого органа и каждой клетки, и для успешной реализации этой функции система микроциркуляции должна быть способна гибко перестраиваться в соответствии с постоянно изменяющимися метаболическими потребностями органов и тканей в процессе жизнедеятельности. В тех случаях, когда имеет место дисфункция микрососудистой сети, может наблюдаться тканевая гипоксия, несмотря на супранормальные значения показателей транспорта кислорода [46].

В последнее время наряду с повышенным вниманием к функционированию системы микроциркуляции неуклонно растет интерес и к реологическим свойствам крови, и в особенности к микрореологическим свойствам эритроцитов — их деформируемости и агрегации, поскольку именно эти клетки крови ответственны за адекватное снабжение кислородом всех органов и тканей в соответствии с их текущими метаболическими потребностями [33]. По мере усовершенствования методов прижизненного исследования микроциркуляции, претерпевают изменения и представления о реологии крови в системе микрокровотока.

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ

Кровь представляет собой двухфазную концентрированную суспензию форменных элементов (эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов) в жидкой среде — плазме крови. Процессы деформации и течения как цельной крови, так и ее фор-

менных элементов изучает гемореология [6, 64, 110]. Основными направлениями исследований в этой научной области являются макроскопические измерения вязкости (вискозиметрия) и микроскопическая оценка свойств крови и ее составляющих *in vitro* и *in vivo*. Последняя включает в себя изучение межклеточных взаимодействий клеток крови между собой и с выстилающими микрососуды эндотелиоцитами.

Реологические свойства крови зависят от скорости сдвига, размеров и геометрии сосуда, в котором она находится. Кровь обладает свойством тиксотропии — способностью пластично-вязких жидкостей обратимо восстанавливать свою структуру, разрушенную механическими воздействиями. О том, что кровь при определенных условиях проявляет свойства неньютоновской жидкости известно достаточно давно и подтверждено многочисленными вискозиметрическими измерениями *in vitro* [64]. Однако реальное движение крови в микрососудистой сети, характеризующейся разветвленностью и изменяющейся геометрией, значительно отличается от существенно упрощенных условий оценки реологии крови *in vitro*. Свой вклад вносит и активность эндотелиальных клеток (например, их лиганд-рецепторное взаимодействие с клетками крови) и гликокаликс, покрывающий тонким слоем люминальную поверхность сосуда [89].

Реология крови известна как важная детерминанта тканевой перфузии и, в соответствии с уравнением Пуазейля, гемодинамическое сопротивление в сосудистой сети с постоянной геометрией (длиной и радиусом сосуда) прямо пропорционально вязкости крови [23, 24].

$$R = 8\eta l / \pi r^4,$$

где R — гидродинамическое сопротивление, l — длина сосуда; r — радиус сосуда; η — вязкость.

Существует множество механизмов, напрямую контролирующих калибр кровеносных сосудов, которые регулируют так называемую анатомическую составляющую сопротивления кровотоку посредством нейrogenных и биохимических сигналов. Дополнением к ним служит вязкость крови, которая является относительно постоянной в условиях нормы и может претерпевать изменения при повреждениях, заболеваниях и адаптации к изменяющимся условиям [1, 151].

Если исходить из формулы Пуазейля, рост вязкости крови должен способствовать увеличению гидродинамического сопротивления кровотоку и наоборот, при снижении вязкости сопротивление будет уменьшаться. Однако в реальных условиях кровотока отмечена выраженная нелинейность взаимосвязи этих параметров, не согласующаяся с законом Пуазейля, обусловленная регуляторными воздействиями текущей по сосудам крови и/или плазмы на их диаметр [64]. Ток крови про-

дуцирует напряжение сдвига, воздействующее на мембраны эндотелиальных клеток, что ведет к выработке ими оксида азота и простациклина, это феномен так называемой биохимической механотрансдукции, который лежит в основе ауто-регуляторного феномена — потокзависимой вазодилатации и регуляции давления крови с изменением ее вязкости [81].

Экспериментальные измерения вязкости крови человека демонстрируют, что с изменением *скорости сдвига* кажущаяся вязкость крови заметно меняется. При скоростях сдвига выше 100 с^{-1} (типичных для многих кровеносных сосудов *in vivo*) отклонение поведения крови от ньютоновского становится незначительным, и кажущаяся вязкость крови приближается к некоторому постоянному значению. Однако при уменьшении скорости сдвига вязкость крови постепенно возрастает.

Общей причиной зависимости кажущейся вязкости от скорости сдвига является изменение ее внутренней структуры, поэтому такая вязкость называется структурной. В зоне низких скоростей сдвига, характерных для кровотока в венах и венах, формируются структуры из агрегатов эритроцитов. По мнению некоторых авторов, более 50% сопротивления кровотоку в венах связано с агрегацией эритроцитов, а почти все его изменения опосредованы динамикой агрегационного процесса в этом отделе системы кровообращения [76].

Зависимость вязкости крови от *диаметра сосудов* имеет сложный характер. В соответствии с эффектом Фареуса—Линдквиста, кажущаяся вязкость крови снижается при уменьшении диаметра сосуда менее 0.3 мм. При этом, чем меньше калибр сосуда, тем значительнее снижение вязкости крови и, в конечном счете, она приближается к вязкости плазмы (за счет образования пристеночного слоя плазмы, аксиального дрейфа эритроцитов и снижения гематокрита).

Однако при значениях диаметра менее некоторого критического уровня наблюдается обратный эффект — вязкость крови и сопротивление кровотоку существенно возрастают. Величина критического диаметра в значительной степени определяется внутренней вязкостью эритроцитов и степенью их агрегации. Внезапный и кратковременный рост вязкости крови может быть обусловлен резким изменением агрегируемости эритроцитов или тромбоцитов, изменением уровня рН. Даже начальные стадии процесса свертывания крови способствуют повышению степени агрегации эритроцитов [64].

Небольшие изменения двух или более факторов, влияющих на реологию крови, способны вызвать усиленное синергичное повышение вязкости и увеличение критического диаметра, при котором проявится обратный эффект Фареуса—Линдквиста [124]. Такие многократно усиленные по механизму положительной обратной связи да-

же локальные нарушения могут спровоцировать остановку кровотока.

Поскольку количественные измерения реологических свойств крови в системе микроциркуляции в условиях *in vivo* на сегодняшний день составляют определенную методическую проблему, основные представления о реологии крови базируются на измерениях вязкости *in vitro* с использованием ротационных либо капиллярных вискозиметров.

Вязкость крови как свойство этой жидкой ткани кроме вышеназванных внешних факторов зависит от вязкости плазмы, показателя гематокрита (объемной концентрации ее форменных элементов, преимущественно эритроцитов) и от микрореологических свойств красных клеток крови — их деформируемости и агрегации [7, 64].

Показатель гематокрита

Очевидно, что концентрация взвешенных частиц во многом определяет вязкость суспензии. Для крови — это показатель объемной концентрации форменных элементов (по большей части эритроцитов) — гематокрит. В ряде случаев при чрезмерной агрегации тромбоцитов возможен и их вклад в текущие свойства крови; лейкоциты также могут значительно влиять на реологические свойства крови, если их объемная фракция намного выше нормы [64]. Однако в физиологических условиях основное влияние на текучесть крови и транспорт кислорода оказывает концентрация эритроцитов — самого многочисленного пула клеток крови. Экспериментально показано, что оксигенация тканей ухудшается как при высоком (выше 50%), так и сниженном (менее 30%) показателе гематокрита. Оптимальная эффективность транспорта кислорода отмечена в области 45% гематокрита [7].

Соотношение вязкости крови и гематокрита важно в оценке кислородтранспортной функции крови и эффективности доставки кислорода в ткани [136]. На транспорт кислорода оказывают влияние как сосудистые, так и реологические факторы. Обобщенно это может быть представлено уравнением:

$$TO_2 = CHt/\eta Z,$$

где TO_2 — транспорт кислорода, Ht — показатель гематокрита, η — вязкость крови, C — константа, связанная с напряжением кислорода в артериальной крови и градиентом давления, Z — сосудистое сопротивление. При условии, что C и Z величины постоянные (в отсутствии компенсаторной вазодилатации), эффективность доставки кислорода в ткани будет определяться лишь отношением гематокрит/вязкость [136].

Вязкость плазмы

Характерной особенностью крови как ткани является отсутствие специальных межклеточных структур, объединяющих ее форменные элементы в единое целое, — они находятся во взвешенном состоянии в окружающей их жидкой среде — плазме. Плазма представляет собой достаточно сложную биологическую среду, в состав которой входят белки, различные соли (электролиты), углеводы, липиды, промежуточные продукты обмена веществ, гормоны, витамины и другие биологически активные соединения, растворенные газы.

Белки плазмы, выполняющие ряд важнейших функций, в гемореологическом отношении важны по следующим причинам: во-первых, из-за своей относительно высокой концентрации в плазме, крупных размеров и зачастую асимметричной формы молекул они вносят весомый вклад в вязкость плазмы, а, следовательно, и в вязкость цельной крови. Значение фракции фибриногена неоспоримо, тем более что концентрация этого протеина повышается в условиях патологии. Влияние таких белковых фракций как α_2 -макроглобулины и иммуноглобулины (IgM, IgG) также доказано экспериментально, но их вклад в общую вязкость крови менее значителен, чем фибриногена [6, 64].

С точки зрения физики цельная кровь — это вязкоупругая среда, в которой плазма реализует ее вязкий компонент. Внутри этой системы происходит передача напряжения сдвига на упругие элементы — эритроциты — через жидкую фазу — плазму. Следовательно, ее вязкость и плотность оказывают влияние на деформацию эритроцитов, обеспечивая им эффективный пассаж через микрососуды [7].

Деформируемость эритроцитов

Известно, что эритроциты обладают уникальной способностью значительно изменять свою форму (деформироваться) при прохождении через микрососуды, диаметр которых сопоставим или даже меньше диаметра самих клеток [2, 65]. Такая способность эритроцитов к деформации ведет к тому, что в потоке клетки вытягиваются, это их свойство вносит свой вклад в интегральную вязкость крови при высоких скоростях сдвига, и в этих условиях кровь может рассматриваться как ньютоновская жидкость, вязкость которой зависит от деформируемости эритроцитов наряду с показателем гематокрита и вязкостью плазмы.

Классические представления о деформируемости эритроцитов базируются на визуализации микрокровотока с помощью биомикроскопии; на основании этих наблюдений был сделан вывод о том, что деформация эритроцитов происходит как непрерывная вязкая деформация, которую автор этой гипотезы Н. Schmid-Schönbein назвал

каплеподобной адаптацией жидкости “fluid drop-like adaptation” [125]. Такой вид деформации определяется вязкостью цитоплазмы и отношением площади поверхности к объему эритроцита.

В настоящее время используются методы микрофлюидики и искусственной ригидификации эритроцитов, которые позволяют по-иному взглянуть на феномен деформируемости эритроцитов, его сложность и недостаточную изученность. В ряде экспериментов по моделированию микрокровотока в разных условиях при переменных скоростях сдвига и разном соотношении объемных фракций крови продемонстрировано, что в ходе деформации эритроциты подвергаются разнообразным морфологическим модификациям [85]. Предложены возможные механизмы этого сложного перехода от одной формы клетки к другой при повышении напряжения сдвига [92].

В современных экспериментальных исследованиях по изучению деформируемости эритроцитов делается акцент на сложности и комплексном характере физиологических механизмов этого процесса. До настоящего времени наши знания о регуляции деформируемости эритроцитов базируются на измерениях их деформации при вхождении в узкий канал либо в условиях движения в потоке при заданных сдвиговых условиях течения (скорости сдвига или напряжения сдвига). Эти два подхода, как представляется, отражают различные клеточные механизмы, обеспечивающие деформацию.

Было замечено, что состояния со значительными нарушениями деформируемости эритроцитов практически совпадают с условиями проявления эритропоза — программируемой гибели эритроцитов, процесса аналогичного апоптозу, но имеющего специфические для безъядерных эритроцитов особенности. Это, например, гипоксия, железодефицитные состояния, злокачественные новообразования, дегидратация, метаболический синдром, гемолитическая анемия, сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, малярия, сепсис, серповидноклеточная анемия и т.д. [33] Кроме того, факторы, ингибирующие эритропоз, такие как катехоламины, эритропоэтин, аденозин, витамин Е, кофеин также способны модифицировать реологические свойства эритроцитов и их деформируемость в частности [84].

Регулярное механическое тестирование деформируемости эритроцитов происходит в синусоидах селезенки, где ригидные клетки, не способные пройти сквозь “фильтр”, элиминируются из циркуляции. Исходя из концепции эритропоза, изменения деформируемости в физиологических условиях (например, при мышечной деятельности) и при патологических состояниях (например, при сахарном диабете, серповидноклеточной анемии) предложено рассматривать как принципиально разные процессы [33].

Оптимальной деформируемость оказывается в физиологических пределах таких физико-химических показателей окружающей среды (плазмы крови) как осмолярность и pH, при отклонении в ту или иную сторону деформируемость снижается. Не менее важно для поддержания нормальной морфологии и деформируемости эритроцитов присутствие альбумина, который обладает способностью не только предотвращать, но и устранять уже имеющий место эхиноцитоз [115].

Деформация эритроцитов повышает гидродинамическое перемешивание цитоплазмы, что ведет к усилению внутриклеточной конвекции молекул кислорода, дезокси- и оксигемоглобина. Это благоприятствует внутриэритроцитарной диффузии кислорода и является одним из механизмов внутриклеточного транспорта кислорода, обуславливающим высокий коэффициент переноса кислорода при относительно низком коэффициенте диффузии. Ухудшением деформируемости эритроцитов обусловлено развитие застойных явлений капиллярного кровотока и, как следствие, возникновение тканевой гипоксии. За счет перемешивания содержимого эритроцитов в текущей крови деформируемость в большей степени способствует диффузии кислорода, чем облегченная диффузия [2].

Агрегация эритроцитов

Эритроциты человека в физиологических условиях объединяются в линейные и разветвленные агрегаты при снижении скоростей сдвига до критического уровня. Формирование таких агрегатов обуславливает до 60% венозного сопротивления [6, 36], и степень агрегации эритроцитов считается одной из важнейших детерминант реологических свойств крови, в том числе и в условиях течения *in vivo* [13, 26, 95].

Обратимая умеренная агрегация красных клеток крови человека необходима для нормального кислородного питания тканей и удаления из них продуктов метаболизма. Образование агрегатов по типу монетных столбиков способствует обмену кислородом между эритроцитами. Если учесть, что по артериовенозным анастомозам, где отдачи кислорода не происходит, в норме проходит около 30% крови, то в веноулярном отделе образуется смесь оксигенированных и полностью деоксигенированных красных клеток крови. В монетных столбиках и происходит усреднение их степени оксигенации для более эффективного восприятия кислорода в легких [14].

Агрегация эритроцитов оказывает многофакторное комплексное влияние на сопротивление кровотоку *in vivo*, которое может реализовываться посредством следующих механизмов: 1) за счет уменьшения упорядоченности линейного течения при увеличении размера движущихся частиц

[22]; 2) повышением затрат энергии на разобщение клеток в условиях микроциркуляции [152]; 3) агрегация способствует аксиальному дрейфу эритроцитов и образованию краевого плазменного слоя [41]. Повышенное аксиальное скопление эритроцитов ведет к снижению локальной вязкости в пристеночной зоне сосуда [137], тем самым модулируя активность сосудистых регуляторных механизмов, активируемых механическим стрессом. Это выражается в ингибировании генерации NO эндотелием [25], затруднении процесса деоксигенации и снижении отдачи кислорода тканям при существенном увеличении пристеночного слоя плазмы, выступающего в качестве барьера для диффузии кислорода [139].

Агрегация эритроцитов — достаточно сложный феномен, гемодинамические эффекты которого многосторонни и неоднозначны. Такие эффекты как проскальзывание (*skimming*) плазмы, эффект Фареуса, микрососудистый гематокрит скорее улучшают микрокровоток, однако исходя из влияния агрегации эритроцитов на внутрисосудистый профиль их скоростей, можно заключить, что рост агрегации способствует снижению поток-зависимой вазодилатации, тем самым ухудшая микрокровоток [158].

Значение агрегации эритроцитов особенно возрастает в условиях патологии, поскольку при этом изменяются степень агрегации, скорость агрегатообразования, устойчивость образующихся агрегатов, их размеры и морфология [1, 11]. Повышенная степень агрегации ведет к ухудшению оксигенации тканей, способствует развитию ишемии и тромбоза, приводит к нарушению микроциркуляции органов и тканей [97].

В экспериментах *in vivo* показано, что при супранормальных показателях процесса агрегатообразования эритроцитов имеет место существенное уменьшение плотности функционирующих капилляров, в то время как при физиологических уровнях агрегации такое явление возможно только при снижении артериального давления [78].

МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ КАК ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА

В организме человека различают органы, имеющие определенную локализацию (легкие, сердце, головной мозг, кожа и т.д.) и комплексные распределенные системы, такие как нервная, иммунная система, система кровообращения, к ним же относится и система микроциркуляции. Ангигенез на уровне микроциркуляции отличается стохастическим характером, при этом формируется микрососудистая сеть с мельчайшими сосудами — капиллярами, диаметр которых сопоставим с размерами клеток крови (порядка 5 мкм) [122]. Если системное кровообращение имеет

определенную структуру и строение, то на уровне микрокровотока рост и изменения сосудистой сети происходят под управлением локальных тканевых факторов [101, 154].

Сократительная активность гладких миоцитов сосудистой стенки обеспечивает поддержание оптимального диаметра сосудов в системе микроциркуляции и сопряжена с их способностью поддерживать сосудистый тонус в течении длительного времени. На мышечный компонент сосудистой стенки непосредственно воздействуют основные тонусформирующие факторы в системе микроциркуляции — нейрогенный, миогенный и эндотелиальный механизмы регуляции просвета сосудов. В физиологических условиях собственно миогенный компонент регуляции в чистом виде локализован на прекапиллярах и сфинктерах, нейрогенная регуляция затрагивает артериолы и артериоло-венулярные анастомозы, мишенью эндотелиальной регуляции диаметра сосудов являются по большей части более проксимальные сосуды (мелкие артерии, крупные артериолы) [5].

Особое место в регуляции тонуса микрососудов наряду с нейрогенной и гормональной регуляцией принадлежит локальной (местной) регуляции, поскольку именно она способна оперативно управлять кровотоком в соответствии с постоянно изменяющимися потребностями тканей. И это служит дополнительным аргументом в пользу представлений о микроциркуляторно-тканевой системе, где все подчинено решению основной задачи — обеспечению оптимального уровня жизнедеятельности тканевого региона. Для поддержания адекватного потребностям ткани кровотока существует “самоуправление периферии в виде гистометаболических, кислородзависимых и гистомеханических механизмов”, сочетанное воздействие которых модулирует регионарный микрокровоток относительно независимо от центральных гемодинамических и рефлекторных влияний. На уровне обменных сосудов (капилляров), не имеющих сократительных элементов, объектами регуляции выступают число функционирующих (перфузируемых) капилляров, отражающих площадь обменной поверхности, и те процессы обмена, которые реализуются через сосудистую стенку (массоперенос растворенных веществ) [5].

Сосуды микроциркуляторного русла почти полностью выстланы эндотелиальными клетками, которые фенестрированы и содержат поры, связь между ними осуществляют различные молекулы, включая кадгерин, а также токопроводящие щелевые контакты, которые обеспечивают восходящую электрическую связь между эндотелиоцитами. Эти эндотелиальные структуры различаются по плотности и морфологии в сосудах различных органов. Эндотелиоциты в симбиозе с гладкомышечными клетками сосудистой стенки влияют на микрососудистый кровоток преиму-

щественно за счет регуляции сосудистого тонуса артериол и прекапиллярных сфинктеров. Одной из важнейших субклеточных структур эндотелия, опосредующей его функцию, является гликокаликс, присутствующий на люминальной поверхности эндотелия [71, 146].

Гликокаликс представляет собой гелеобразный слой толщиной 0.2–0.5 мкм, синтезированный эндотелиоцитами, состоит он из 3 основных компонентов, протеогликанов, гликозаминогликанов и адгезивных белков плазмы, и “захватывает” различные вещества, такие как антитромбин и супероксиддисмутаза. Гликокаликс играет ключевую роль в поддержании гомеостаза сосудов, контролирует проницаемость сосудов и тонус микроциркуляторного русла, предотвращает микрососудистый тромбоз и регулирует адгезию лейкоцитов. Принято считать, что целостность гликокаликса является основной детерминантой сосудистого барьера, однако в исследованиях Guerçi P. и соавт. было показано, что в условиях шока барьерная функция сосудистой стенки сохраняется и при повреждении и сбросе гликокаликса [60].

Гликокаликс отталкивает эритроциты от люминальной поверхности эндотелия, способствуя их дальнейшему продвижению по сосудистому руслу, препятствует адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке и ослабляет взаимодействие между тромбоцитами и лейкоцитами [4].

ГЕМОРЕОЛОГИЯ И ГЕМОДИНАМИКА. РЕГУЛЯЦИЯ МИКРОКРОВОТОКА

К системе микроциркуляции принято относить сосудистую сеть, включающую артериолы, капилляры и венулы, и максимальный диаметр сосудов в этой сети не превышает несколько сот микрометров (по разным оценкам от 100 до 300 мкм) [63, 64, 101]. Число Рейнольдса, отражающее гидродинамический режим движения и степень его турбулентности, в таких сосудах невелико, поэтому течение крови принято считать ламинарным и подчиняющимся закону Стокса, на основании чего в таких условиях можно говорить о параболическом распределении скоростей (профиле скоростей) в сечении трубки (сосуда). Если геометрия сосуда неизменна, движение крови определяется ее суспензионными свойствами.

В сосудах с диаметром, значительно превышающем размеры клеточных элементов, кровь рассматривают как континуум с нелинейными реологическими свойствами. Если просвет микрососуда сопоставим с диаметром клеток, о континууме говорить не приходится, реологическое “поведение” крови усложняется, отмечается уменьшение гематокрита в микрососудистой сети, варьирование кажущейся вязкости крови с изменением диаметра сосуда, неравномерное распределение

гематокрита (форменных элементов) при ветвлении сосудов в точках бифуркации [64].

При изучении движения крови в стеклянных трубках было продемонстрировано, что кажущаяся вязкость крови значительно снижается при уменьшении диаметра сосуда менее 300 мкм (уровень микроциркуляции) (эффект Фареуса—Линдквиста), а при уменьшении диаметра сосуда до критических для пассажа клеток размеров (порядка 3–5 мкм), наблюдается обратный эффект Фареуса—Линдквиста — рост кажущейся вязкости крови, поскольку на этом уровне определяющим фактором становятся клеточные свойства [24, 128].

Значения сопротивления кровотоку на уровне микроциркуляции оказались существенно выше в условиях кровотока по сосудистой сети *in vivo* в сравнении с оценками, полученными в экспериментах *in vitro* при течении в стеклянных трубках. Логично предположить, что сосудистая стенка, являясь активным участником циркуляции крови, вносит свой вклад в это несоответствие. В качестве одной из возможных причин несоответствия было названо наличие гликокаликса на поверхности эндотелиальных клеток.

Эндотелий, длительное время считавшийся пассивной сосудистой оболочкой, в настоящее время рассматривается в качестве независимой системы, играющей важную роль в процессах тромбоза и тромбозиса, взаимодействия тромбоцитов и лейкоцитов с сосудистой стенкой, в регуляции сосудистого тонуса и пассажа крови [146]. Эндотелий экранирован от патогенных воздействий эндотелиальным гликокаликсом — гелеобразным отрицательно заряженным слоем, состоящим из сульфатированных гликозаминогликанов и протеогликанов, который выполняет защитную функцию в отношении эндотелиоцитов, уменьшая воздействие на них напряжения сдвига, индуцированного потоком крови [71, 146].

Напряжение сдвига — это сила, прикладываемая к верхнему слою ламинарно текущей жидкости, вызывающая смещение нижележащих слоев относительно друг друга в направлении прикладываемой силы [112]. В случае повышения напряжения сдвига, опосредованного через гликокаликс, эндотелий увеличивает выработку оксида азота, вызывающего вазодилатацию и снижение напряжения сдвига. Под действием напряжения сдвига эндотелиоциты существенно усиливают выработку гиалуроновой кислоты в гликокаликсе, что также уменьшает напряжение сдвига. Повреждение гликокаликса нарушает эти механизмы и реакцию эндотелия на напряжение сдвига, что может приводить к развитию тромбоза и атеросклероза [4].

Более 80 лет назад А. Крог предложил модель транспорта кислорода в ткани, которая базировалась на процессе диффузии кислорода в направлении условного цилиндра (цилиндра Крога), окружающего каждый капилляр. Эта модель про-

демонстрировала ограничения диффузии и смогла объяснить почему ткани с высоким уровнем потребления кислорода отличаются высокой плотностью капилляров. Также модель Крога показала, что недостаточно просто доставить к органу адекватное количество кислорода, необходимо еще и распределить его в точном соответствии с его потребностями [64].

Артериолы, которые контролируют сосудистое сопротивление в микрососудистой сети органа, а, следовательно, и приток крови, также отвечают за регуляцию распределения кислорода в пределах тканевого региона. Для обеспечения эффективного контроля, ответ микрососудов на изменяющиеся условия), например, повышенная потребность в кислороде, сниженная доставка кислорода) должен быть тесно интегрирован в пределах микрососудистого русла. Клеткам эндотелия принадлежит определяющая роль в интеграции локальных стимулирующих сигналов, эта функция реализуется посредством межклеточной коммуникации в микрососудистом эндотелии [126] или трансдукцией сигнала в ответ на локальное напряжение сдвига, обусловленное изменениями микрокровотока [79, 80]. К примеру, если сосудорасширяющий стимул возникает на уровне капиллярной сети, сосудистый эндотелий способствует проведению сигнала к артериолам, снабжающим эти капилляры, вызывая их дилатацию и тем самым увеличивая приток крови к данному региону. Эндотелий, выстилающий артериолы большого диаметра и резистивные артерии, обеспечивает “восходящую” передачу сигнала в ответ на локальное повышение напряжения сдвига с последующей дилатацией этих сосудов и снижением сосудистого сопротивления до возвращения сдвигового напряжения к исходному уровню. В отсутствие такого интегрированного ответа будет происходить “обкрадывание” соседних регионов [46].

Более 50 лет назад впервые было зафиксировано, что уровень кислорода снижается по ходу артериолярного дерева и до 2/3 кислорода, доставляемого в ткани, уже было экстрагировано по мере достижения кровью капиллярного русла [45]. Это было подтверждено другими исследователями на разных органах с использованием различных методических подходов [47, 142]. И хотя пока не совсем понятно, с чем связаны такие прекапиллярные “утечки” кислорода, было продемонстрировано, что часть кислорода, покинувшего артериолы, может реоксигенировать эритроциты в близлежащих капиллярах путем диффузии. Если кислород может перемещаться таким образом из артериол в капилляры, вполне возможно существование кислородного обмена и между капиллярами с различным уровнем кислорода, между артериолами и венами. Кроме того, количественные оценки микрокровотка продемонстри-

ровали значительную пространственную гетерогенность капиллярной перфузии [46].

Уникальные реологические свойства эритроцитов, циркулирующих в местах ветвления микрососудов (эффект Фареуса и проскальзывание плазмы в точках бифуркации) способствуют проявлению достаточно широкого диапазона распределения гематокрита в капиллярах и скоростей движения эритроцитов. Гетерогенность микрососудистого гематокрита, падение сатурации кислорода в прекапиллярной зоне и диффузионный обмен кислорода между микрососудами означают, что кровоток сам по себе не может быть адекватным индикатором адекватной доставки кислорода в ткани [46]. Это приобретает особое значение в плане регуляции кислородного снабжения, в особенности в условиях патологии и при исследовании доставки кислорода в условиях *in vivo*.

Обмен нутриентов и метаболитов требует наличия проницаемого эндотелиального барьера, контролирующего пассаж биомолекул и жидкости между кровью и интерстициальным пространством. Что касается транспорта кислорода, три типа клеток внутри сосудистой системы (гладкомышечные клетки сосудистой стенки, эндотелиоциты и эритроциты) выполняют согласованную работу, чтобы обеспечить адекватный транспорт кислорода к месту его потребления [21].

Соответствие потребности в кислороде и его доставки в скелетные мышцы [123] и головной мозг [51] в определенной степени изучено, хотя обсуждение механизмов в основном сосредоточено на регулировании функции кровеносных сосудов, т.е. на клетки, составляющие сосудистую стенку: эндотелиоциты и гладкие миоциты.

В последнее время появляется все больше свидетельств того, что эритроциты наряду с транспортной функцией способны выполнять функции детекции гипоксии и локальной регуляции кровотока в соответствии с метаболическими потребностями тканевого микроокружения, поскольку их свойства зависят от парциального напряжения кислорода. Например, было показано, что свойства эритроцитов претерпевают существенные изменения в ответ на физические нагрузки, которые сказываются на доступности кислорода и на его потреблении тканями [42].

Гипотеза о том, что эритроциты наряду с эндотелиоцитами и гладкими миоцитами сосудистой стенки выступают в качестве равноправных участников процесса регуляции микрокровотока в соответствии с локальными потребностями тканей выдвинута относительно недавно. Внутриэритроцитарные сигнальные пути регулируют высвобождение кислорода и модифицируют реологические свойства красных клеток крови, а также высвобождение ими вазоактивных соединений в ответ на воздействие специфических лигандов, сигнализирующих о потребности в кислороде по-

средством активации мембранных рецепторов эритроцитов [21].

ЭРИТРОЦИТЫ В СИСТЕМЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ

Интегративная физиология красных клеток крови рассматривает всю их совокупность (как циркулирующих, так и находящихся в костном мозге) как рассредоточенный, но единый орган — эритрон [117].

Продолжительность жизни зрелого эритроцита составляет около 120 дней, большую часть из этого времени эритроциты находятся в системе микроциркуляции, где подвергаются значительным биомеханическим и биохимическим стрессовым воздействиям. Уникальная физиология эритроцитов позволяет ему адаптироваться к этим воздействиям и успешно функционировать в сложных условиях циркуляции [117].

В системной и легочной микроциркуляции эритроциты подвергаются высокоамплитудным деформациям, в результате чего происходят биомеханические и биохимические изменения, ведущие к элиминации красных клеток крови из циркуляции ретикулоэндотелиальной системой. Была выдвинута гипотеза о том, что многократные механические воздействия (пассаж через микроканалы с применением методов микрофлюидики) могут моделировать ускоренное старение. Протеомный анализ механически “состаренных” эритроцитов позволил выявить значительные потери эссенциальных белков, задействованных в антиоксидантной защите, транспорте газов и клеточном метаболизме [54].

Эксперименты по искусственной ригидификации эритроцитов свидетельствуют о значительном ухудшении перфузии тканей при снижении деформируемости эритроцитов. В реальных условиях кровотока модификация деформируемости эритроцитов менее значима, поскольку они все же сохраняют некоторую (хотя и сниженную) способность к деформации и нарушения микрокровотока имеют место лишь в сосудах самого мелкого калибра, более крупные сосуды такие эритроциты проходят. Поэтому кроме видимых (*overtly*) реологических нарушений (как например, при серповидноклеточной анемии, когда эритроциты необратимо ригидифицированы), можно говорить и о скрытых (*covertly*) нарушениях реологии крови, которые не приводят к окклюзии сосудов, но ухудшают перфузию тканей [19].

Деформируемость эритроцитов может изменяться обратимо, либо необратимо, последнее ведет к эритропоэзу [34]. Высказывается мнение, что некоторые воздействия приводят к обратимым изменениям деформируемости эритроцитов, и таким образом включены в физиологическую регуляцию, в то время как другие влияния вызыва-

ют необратимые изменения деформируемости красных клеток крови, что выступает в качестве начального этапа эритроптоза, т.е. программируемой гибели эритроцитов. Например, процесс ригидификации эритроцитов при физических нагрузках — это скорее всего обратимый физиологический механизм, а изменения красных клеток крови в условиях патологии (в условиях воспаления, при диабете 2 типа, серповидноклеточной анемии и т.д.) по всей вероятности инициируют процесс эритроптоза [33].

Важную роль в обеспечении деформируемости эритроцитов играют и физико-химические свойства среды, окружающей клетку (термические воздействия, pH, осмолярность, белки плазмы крови и оксидативный стресс). Однако на деформируемость эритроцитов и эритроптоз способны оказать влияние еще и многие другие факторы. Это позволяет предположить, что определенные гомеостатические регуляторные циклы адаптируют жесткость эритроцитов к физиологическим условиям с целью оптимизации доставки кислорода в ткани в соответствии с их потребностью. Эритроциты отличаются высокой устойчивостью и обладают способностью к восстановлению, если изменяются условия окружения или прекращается действие стрессорных факторов, однако как в любых физиологических или молекулярных сигнальных путях, наступает точка невозврата, после которой восстановление становится невозможным. Результатом воздействий, которые необратимо повреждают красные клетки крови, становится полная их деструкция и удаление из кровотока. Клиренс ригидных эритроцитов в селезенке — это основной регулятор деформационных свойств эритроцитов [34].

В основе процесса транспорта кислорода эритроцитами, движущимися в системе микроциркуляции, лежат два базовых механизма — конвекция транспортирующих кислород эритроцитов и диффузия кислорода из красных клеток крови к митохондриям клеток тканей [61]. Первый компонент кислородного транспорта в ткани определяется потоковыми свойствами эритроцитов в крови (флакс), а диффузионная составляющая может быть охарактеризована плотностью функционирующих капилляров [27].

КИСЛОРОДЗАВИСИМЫЙ МЕХАНИЗМ РЕГУЛЯЦИИ МИКРОКРОВОТОКА

Кислородзависимый механизм регуляции микрокровоотока является составной частью метаболической регуляции, но ввиду важности его иногда рассматривают как самостоятельный механизм. Уровень активности метаболизма ткани и, соответственно, потребления ею кислорода является основным фактором, определяющим диффузию кислорода из крови в ткань.

Действие кислорода как регуляторного фактора может быть как прямым, так и косвенным. Прямое воздействие осуществляется на сосудистую стенку, которая содержит сенсор кислорода, реагирующий на парциальное напряжение кислорода в периартериолярном пространстве. Непрямое действие реализуется через вторичные метаболиты и пусковым сигналом служит тканевой или конечный капиллярный уровень напряжения кислорода. Сенсоры локализованы в тканевых митохондриях, эндотелии капилляров или стенке венул. В качестве уникального мобильного сенсора кислорода, как показано исследованиями последних лет, способны выступать и эритроциты [48, 74]. Поскольку в системе микроциркуляции прямой механизм требует значительного падения периартериолярного напряжения кислорода, в физиологических условиях, по всей видимости, преобладает косвенный механизм регуляции.

Кроме основной функции эритрона (транспорта кислорода от легких к тканям), в настоящее время доказано его активное участие в регуляции сосудистого тонуса (вазорегуляция), что лежит в основе оптимизации регионарного кровотока с целью обеспечения доступности кислорода в легких и его потребления на периферии. В случае недостаточного поступления кислорода регуляция его доставки обеспечивается варьированием кровотока, а не содержанием кислорода, поскольку содержание кислорода относительно фиксированная величина, в то время как показатели кровотока могут изменяться в диапазоне нескольких порядков. Таким образом, объемный кровоток и его распределение — это физиологические параметры, которые наиболее активно регулируются для поддержания соответствия между доставкой кислорода и потребности в нем.

Система обратной связи, ответственная за регуляцию доставки кислорода в тканевые регионы, должна быть способна контролировать и при необходимости регулировать поступление кислорода в ткани на уровне микроциркуляции. Еще три десятилетия назад впервые было продемонстрировано, что в условиях гипоксии и гиперкапнии эритроциты высвобождают АТФ, которая потенциально может выполнять функцию вазодилатора [30]. Было высказано предположение, что эритроциты, проходя через регионы с низким напряжением кислорода, стимулируют локальную вазодилатацию, увеличивая приток крови к этому региону. АТФ, связываясь с P_{2y1} и P_{2y2} пуриновых рецепторами эндотелия, вызывает расширение сосудов за счет релаксации гладких миоцитов сосудистой стенки вследствие выработки эндотелиоцитами оксида азота, простаглицлина или эндотелиального гиперполяризующего фактора [156].

Роль эритроцитов в этом процессе подтверждена экспериментами Dietrich и соавт., которые показали, что вазодилаторный ответ изолиро-

ванной церебральной артерии на низкое напряжение кислорода реализуется только в присутствии эритроцитов (если ее перфузируют суспензией эритроцитов), при использовании в качестве перфузата физиологического раствора в отсутствие красных клеток крови реакция отсутствовала [44]. Количественная оценка высвобождения АТФ эритроцитами подтвердила, что этот процесс осуществляется достаточно быстро, чтобы быть физиологически значимым [57].

Впоследствии было доказано, что эритроцит выступает не только в качестве регулятора локального кровотока в соответствии с метаболическими потребностями тканей, но и выполняет роль сенсора гипоксии, поскольку количество высвобождаемого АТФ прямо пропорционально степени деоксигенации гемоглобина и регуляция гликолиза дезоксигемоглобином в эритроцитах выступает в качестве начального этапа сигнального пути высвобождения АТФ [72, 58, 48]. Последующие исследования регуляторной функции эритроцитов позволили прийти к выводу, что эти клетки – не просто редуцированные “резервуары”, предназначенные лишь для транспорта кислорода, но идеально приспособлены для контроля и регуляции доставки кислорода в микрососудистой сети [129].

АТФ высвобождается эритроцитами в ответ на снижение парциального давления кислорода [30, 134], на воздействие механического стресса [147], под влиянием фармакологических агентов, таких, как аналог простаглицина илопрост [133] и агонист β -адренорецепторов изопротеренол [134]. Сигнальные пути, обеспечивающие высвобождение АТФ из эритроцитов млекопитающих, включают в себя гетеротримерные G белки семейства Gs и Gi [132, 106], аденилатциклазу, цАМФ, и протеинкиназы A и C (PKA, PKC) [15].

Эритроциты выполняют функцию сенсора кислорода в тканях, контролируя сосудистое сопротивление благодаря кислород-зависимому высвобождению АТФ [48, 73]. Высвобождение АТФ эритроцитами может быть уменьшено под влиянием NO за счет ингибирования белков Gi [106].

Еще один из механизмов локальной регуляции регионарного кровотока основан на способности эритроцитов захватывать, депонировать и высвобождать оксид азота (в том числе и синтезированный самими эритроцитами) в зависимости от степени оксигенации гемоглобина, которая напрямую взаимосвязана с метаболической активностью тканей и потреблением ею кислорода [129].

Jia L. и соавт. продемонстрировали, что NO связывается с оксигемоглобином, образуя S-нитрозогемоглобин и может высвобождаться при деоксигенации гемоглобина в тканях с низким парциальным давлением кислорода [75]. Кроме того, дезоксигемоглобин может восстанавливать нитриты с образованием NO [74]. Эритроциты

человека сами синтезируют NO ферментативным путем, показано наличие у них активной NO-синтазы эндотелиального типа (NOS), которая активируется под действием напряжения сдвига [148], синтезированный эритроцитами NO высвобождается в интравасальное пространство и оказывает влияние на сосудистый тонус [43]. Экспериментально продемонстрировано, что высвобождение оксида азота эритроцитами под действием напряжения сдвига, по величине соответствующего реальным условиям кровотока в системе микроциркуляции, способно вызвать дилатацию изолированных мелких брыжеечных артерий крысы [21, 149].

Известно, что Hb эритроцитов способен депонировать NO [17], это было основанием для контраргументов в дискуссии о возможности высвобождения оксида азота эритроцитами. Сродство гемоглобина к NO уменьшается в деоксигенированном состоянии, поэтому высвобождение NO из эритроцитов облегчается при деоксигенации, способствуя регуляции вазомоторной функции сосудов [135]. Кроме того, было продемонстрировано, что анионный обменник (белок полосы III) на мембране эритроцитов может способствовать экспорту NO синтезированного эритроцитами или высвобождаемого из S-нитрозогемоглобина [107].

Стоит отметить, что от степени оксигенации гемоглобина в эритроцитах зависит внутриклеточная передача сигналов [20], действие гормонов и вазоактивных агентов [145], ионный транспорт [31] и деформируемость [150] эритроцитов.

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ КАК ИНТРАВАЗАЛЬНЫЙ ФАКТОР РЕГУЛЯЦИИ МИКРОКРОВОТОКА

Вязкость крови

Повышенная вязкость крови и плазмы, как правило, ассоциируется с патологическими условиями [1, 11]. Однако бывают ситуации, когда умеренное повышение этих показателей способствует перфузии тканей и снижению сосудистого периферического сопротивления за счет механостимуляции синтеза NO эндотелием, т.е. реологические свойства плазмы и крови влияют на величину просвета сосуда, обеспечивая эффективную микроциркуляцию в тканях [91].

В работе Salazar Vazquez и соавт. [151] продемонстрировано, что небольшое повышение вязкости крови у практически здоровых лиц улучшает (а не ухудшает!) функционирование сердечно-сосудистой системы благодаря индуцированному напряжением сдвига высвобождению молекул вазодилаторов таких как NO. Следует заметить, что таким свойством обладает природная вязкость, который не выходит за пределы физиологической нормы этого показателя.

Это позволило S. Forconi предложить новую гемореологическую парадигму, согласно которой небольшое повышение вязкости крови обладает вазодилататорным эффектом и потенциально улучшает перфузию тканей, вопреки традиционной точке зрения о том, что любое увеличение вязкости крови негативно сказывается на перфузии тканей и может рассматриваться как фактор риска (хотя и не самостоятельная патология) [52].

Также большое значение имеет тот факт, что артериолы, резистивные микрососуды, регулирующие кровоток, снабжены сенсорными механизмами, которые контролируют напряжение сдвига на границе сосудистой стенки и регулируют его колебания через изменение активности сократительных элементов стенки сосуда, поддерживая его на постоянном уровне. Хронические нарушения такой регуляции (например, в случае патологии) приводят к адаптивным изменениям сосудистой стенки и микроангиоархитектоники (ангиогенез и ремоделирование сосудов) [101, 122]. Поскольку воздействие напряжения сдвига на сосудистую стенку передается движущейся по этому сосуду кровью, очевидно, что механика этого взаимодействия будет в значительной степени определяться реологическими свойствами крови.

Микрореологические свойства эритроцитов

Наряду с вязкостью цельной крови микрореологические свойства эритроцитов вносят определенный вклад в реализацию эффективного микрокровотока [33]. Эритроциты обладают уникальными механическими свойствами, которые определяют их функционирование в условиях потока. Деформируемость отражает способность к изменению формы под действием внешних сил [40], это изменение полностью обратимо и при снятии деформирующего воздействия восстановление формы клетки происходит за достаточно короткое время порядка 0.1 с. Деформируемость эритроцитов обеспечивает снижение вязкости крови при высоких скоростях сдвига и играет важную роль при пассаже эритроцитов через терминальные сосуды микроциркуляторного русла, диаметр которых сопоставим с размерами клеток крови [128].

Уникальная форма эритроцитов (двояковогнутый диск), отсутствие ядра и органоидов делает возможным вытягивание клетки с более, чем двукратным увеличением линейных размеров без существенного увеличения площади поверхности мембраны [99]. Считается, что деформируемость определяется вязкостью внутреннего содержимого клетки и вязкоэластическими свойствами мембраны, которые зависят от свойств сети протеинов на внутренней (цитоплазматической) стороне мембраны [100].

Модификация функциональных свойств эритроцитов возможна и под воздействием вазоактив-

ных соединений, поскольку на мембране эритроцита имеются рецепторы к целому ряду таких соединений [131, 34] и комплекс внутриклеточных сигнальных путей [21, 108]. Кроме влияния вазоактивных агентов, участие эритроцитов в модуляции микрокровотока и сосудистого тонуса реализуется посредством жидкостно-механического взаимодействия с сосудистой стенкой [25, 26, 159] и высвобождением ими вазоактивных агентов АТФ [48] и оксида азота NO [73, 148].

Было замечено, что деформируемость эритроцитов оказывает влияние на индуцированное гипоксией высвобождение АТФ: снижение деформируемости способствует уменьшению высвобождения АТФ, а рост деформируемости синхронизирован со стимуляцией этого процесса [111].

Посредством продукции оксида азота самими эритроцитами или клетками эндотелия под влиянием пристеночного напряжения сдвига, деформация эритроцитов может оказывать влияние на такие жизненно важные функции, как распределение крови, ангиогенез, митохондриальное дыхание и биогенез, потребление глюкозы, кальциевый гомеостаз и контрактильные свойства мышц. Таким образом, все эти функции находятся под регуляторным влиянием реологии крови [33].

Все попадающие в кровь биологически активные соединения контактируют с эритроцитами и могут оказывать влияние на их функциональные свойства. На сегодняшний день описано влияние более 30-ти различных факторов на микрореологические свойства и функции эритроцитов, есть все основания полагать, что в реальности это количество значительно больше [34].

В последнее время получены сведения о влиянии на реологические свойства эритроцитов таких соединений, влияние которых ранее не рассматривалось, но регуляторная роль которых в системе кровообращения становится все более очевидной, например, молекул газомедиаторов и циркулирующих в крови липидов.

Известно, что циркулирующие в крови липиды связаны с неблагоприятными изменениями реологических свойств эритроцитов. Повышенный уровень липопротеинов низкой плотности или триглицеридов ассоциирован с ухудшением деформируемости эритроцитов, а липопротеины высокой плотности находятся в прямой взаимосвязи с деформируемостью [113].

Важнейший регулятор энергетического обмена гормон лептин, синтезируемый адипоцитами жировой ткани, улучшает деформируемость эритроцитов через NO-цГМФ-зависимый механизм [143], но в то же время повышает агрегацию эритроцитов [62].

Представлены данные о том, что лептин способен вызывать дилатацию сосудов как посредством NO-зависимых, так и NO-независимых ме-

ханизмов [87]. В физиологических условиях лептин вызывает эндотелий-зависимую вазорелаксацию стимулируя NO и эндотелиальный гиперполяризующий фактор. Лептин активирует эндотелиальную NO-синтазу посредством механизма с участием АМФ-активируемой протеинкиназы и протеинкиназы В/Акт. В то время как у практически здоровых лиц эффект лептина ведет преимущественно к вазодилатации, у пациентов с метаболическим синдромом гиперлептинемия постепенно дисрегулирует контроль кровяного давления посредством ухудшения эндотелиальной функции. По мере развития метаболического синдрома вклад эндотелиального гиперполяризующего фактора в гемодинамический эффект лептина становится неэффективным. Резистентность к вазодилатационному влиянию лептина может вносить вклад в развитие артериальной гипертензии [29].

Изучение влияния газомедиаторов на микрореологические свойства эритроцитов предпринято относительно недавно. Газомедиаторы — малые липидорастворимые молекулы газов (NO, CO, H₂S), которые не требуют сложного каскада передачи сигнала для реализации своего регуляторного влияния, они способны легко проникать через клеточную мембрану и непосредственно реализовывать свою биологическую функцию, взаимодействуя с клеточными компонентами [102]. Благоприятное влияние NO на микрореологические свойства эритроцитов показано Vaskurt O.K. и соавт. [25], которые продемонстрировали, что оксид азота предотвращает повышение ригидности мембран эритроцитов при механическом стрессе и этот эффект может быть опосредован ингибированием выхода ионов калия при высоких напряжениях сдвига.

Муравьев А.В. и соавт. экспериментально показали, что CO способен положительно влиять на микрореологические характеристики эритроцитов, повышая их эластичность и деформируемость и угнетая их способность к агрегации. Регуляторные эффекты CO могут реализоваться при участии KCa-каналов и NO/cGMP сигнального каскада [9]. Эффект оксида азота и сероводорода на деформируемость и агрегатные свойства эритроцитов зависит от уровня обеспеченности кислородом и более выражен у лиц с высокими показателями максимального потребления кислорода [3, 8]. Продemonстрировано положительное влияние оксида азота на микрореологические свойства эритроцитов и показатели свертывания крови [141].

СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ И РЕОЛОГИЯ

Процессы свертывания крови играют важную роль в поддержании адекватного функционирования системы микроциркуляции, любые нарушения этого сложного каскада реакций могут спрово-

цировать нарушение сложного баланса свертывающей и противосвертывающей систем крови.

Классическая триада Рудольфа Вирхова, обозначившая ключевые факторы тромбообразования, включает в себя нарушение целостности сосудистой стенки (в первую очередь ее эндотелиального слоя), изменения состава и свойств самой крови и скорости кровотока. Если первые два фактора интенсивно изучались и здесь достигнуты определенные успехи, то исследованию влияния условий течения крови на процесс тромбообразования уделялось недостаточно внимания.

Первые исследования в этой области были предприняты в 70-гг. прошлого столетия, и с тех пор экспериментально было показано, что скорость кровотока оказывает существенное влияние на количественные и качественные характеристики тромбогенеза.

Начальным этапом свертывания крови является первичный (тромбоцитарно-сосудистый) гемостаз, который играет важную роль как в физиологических условиях, так и при патологии. Нестимулированные тромбоциты циркулируют в виде гладких дискоидных клеток с незначительной метаболической активностью. Такие тромбоциты не вступают в физиологически значимое взаимодействие с другими форменными элементами периферической крови или монослоем эндотелиальных клеток, выстилающим эндovasкулярное пространство. Физиологическая активация тромбоцитов начинается тогда, когда поврежден сосудистый эндотелий и обнажен субэндотелиальный внеклеточный матрикс. При этом происходит быстрая адгезия тромбоцитов к обнаженному субэндотелиальному экстрацеллюлярному матриксу в целях остановки кровотечения и репарации поврежденных тканей. На следующих этапах первичного гемостаза происходят активация и агрегация тромбоцитов с формированием тромбоцитарной пробки [86].

В условиях *in vivo* и адгезия, и агрегация тромбоцитов включает переход от движения в потоке к фиксации на поверхности. В случае адгезии поверхность, к которой прикрепляются тромбоциты, это сосудистая стенка либо окружающие ткани, адгезивными субстратами выступает эндогенный матрикс или мембранные протеины и протеогликаны со связанными компонентами плазмы. В случае агрегации поверхностью является мембрана соседних тромбоцитов, которые уже иммобилизованы в месте формирования тромба и предоставляют мембраносвязанные субстраты, перемещенные из внутренних мест хранения в процессе активации или извлеченные из плазмы. Таким образом, и на процесс адгезии, и на процесс агрегации тромбоцитов оказывают влияние условия течения крови, т.е. ее реология [49, 69].

Традиционная модель агрегации тромбоцитов, разработанная на основе оценки этого про-

цесса в агрегометре включает три основных элемента: активирующий стимул (индуктор, как правило растворимый агонист), плазменный белок (фибриноген), и мембранный рецептор тромбоцитов (интегрин $\alpha\text{IIb}\beta 3$ или GPIIb-IIIa). Агонист-индуцированная активация интегрина необходима для связывания растворенного фибриногена, который благодаря своей структуре “сшивает” мостиками два соседних тромбоцита.

Однако использование агрегатометрии тромбоцитов *in vitro* не позволяет учитывать влияние кровотока, важной переменной, существенно повышающей сложность процесса агрегации тромбоцитов. В агрегометре тромбоциты объединяются в агрегаты в условиях низкосдвигового не ламинарного течения, такие экспериментальные условия не способны адекватно моделировать когезию тромбоцитов на тромбогенной поверхности в реальных условиях циркуляции.

Влияние различных режимов течения крови на процесс формирования тромба проявляется в таких известных фактах, как образование “белого” тромба (состоящего в основном из тромбоцитов) в артериальном отделе сосудистой системы, где скорость кровотока высокая и красного тромба (с участием эритроцитов и фибрина) в венозном ее отделе, где скорость движения крови относительно низкая [28].

Условия течения крови или ее реологические свойства в месте повреждения сосудистой стенки оказывают существенное влияние на адгезию и агрегацию тромбоцитов. В условиях циркуляции *in vivo* тромбоциты подвергаются воздействию разных гемодинамических условий: от относительно медленного течения в венах и крупных венах (средние пристеночные скорости сдвига составляют порядка 500 c^{-1}) до мелких артериол, где скорости сдвига могут достигать 5000 c^{-1} . В стенозированных артериях скорости сдвига увеличиваются до 40000 c^{-1} [118].

Тромбоциты обладают уникальной способностью формировать прочные адгезионные контакты при любых сдвиговых условиях течения имеющих место *in vivo* с последующим формированием тромбоцитарной пробки и в конечном итоге тромба даже при высоких скоростях сдвига [59].

Стойкая адгезия тромбоцитов включает следующие процессы: прикрепление, роллинг, активацию и адгезию. Субэндотелиальный внеклеточный матрикс содержит ряд адгезивных макромолекул таких как коллаген, фактор фон Виллебранда, ламинин, фибронектин и тромбоспондин, которые служат лигандами для различных мембранных рецепторов тромбоцитов [88].

Тромбогенный фибриллярный коллаген типа I и III является самым мощным медиатором адгезии тромбоцитов благодаря выраженной способности активировать тромбоциты и высокой аф-

финности к фактору фон Виллебранда. Тромбоциты имеют два вида рецепторов, опосредующих их взаимодействие с коллагеном — гликопротеин VI (GPVI) и интегрин $\alpha 2\beta 1$. Рецептор к коллагену $\alpha 2\beta 1$ также известен как GPIa/IIa, VLA-2, или CD49b/CD29. Оба эти рецептора действуют синергично, усиливая активность друг друга в целях оптимальной адгезии и активации на коллагене.

Первоначальное адгезивное взаимодействие тромбоцитов с внеклеточным матриксом существенно зависит от локальных реологических условий. Циркулирующие тромбоциты и сосудистая стенка разделены слоем плазмы и не могут взаимодействовать если расстояние между ними превышает 100 нм. Межмолекулярные связи могут формироваться при снижении дистанции до 10 нм и менее. Минимальное расстояние зависит от длины молекул, участвующих в адгезии, их конформации и положения реакционных центров [69].

Формирование связи между мембранным рецептором и адгезивным лигандом при их сближении на достаточное расстояние возможно в том случае, если скорость формирования связи выше относительной скорости движения этих молекул друг относительно друга. Поэтому количество адгезированных клеток уменьшается при увеличении скорости сдвига.

Напряжение сдвига оказывает противоположное влияние на прочность уже образовавшихся адгезивных контактов: при возрастании напряжения сдвига уже сформированные адгезивные контакты могут разрушаться. Различные способы реализации адгезии тромбоцитов при разных условиях течения определяются биомеханическими свойствами разных лиганд-рецепторных пар.

При невысоких скоростях сдвига (менее 1000 c^{-1} , имеет место в венах) адгезия тромбоцитов происходит посредством связывания с коллагеном, фибронектином и ламинином. При высоких скоростях сдвига (более 1000 c^{-1}), при течении крови в мелких артериях и в системе микроциркуляции, а также по стенозированным сосудам (при атеросклерозе) основным механизмом становится взаимодействие мембранных рецепторов тромбоцитов с гликопротеином $\text{Ib}\alpha$ ($\text{GPIb}\alpha$) и VWF (находящихся либо во внеклеточном матриксе, либо экспонированных на открытом коллагене). Это взаимодействие замедляет быстрое движение тромбоцитов и способствует образованию дополнительных связей, способствующих прикреплению тромбоцитов и последующим процессам первичного гемостаза [32]. При очень высоких скоростях сдвига (более 10000 c^{-1}) не активированные тромбоциты могут связываться с иммобилизованным фактором фон Виллебранда, способствуя тромбообразованию в условиях высокосдвигового течения, когда быстрый кровоток затрудняет формирование адгезивных связей и снижает локальную концентрацию агонистов [38].

Финальный этап адгезии тромбоцитов и их прикрепления к внеклеточному матриксу включает активацию тромбоцитов с повышением аффинности $\beta 1$ и $\beta 3$ интегринов. Наиболее распространенный интегрин тромбоцитов — это $\alpha \text{IIb}\beta 3$ (GPIIb/IIIa). Прочное связывание тромбоцитов запускает активацию сигнальных путей с участием тирозинкиназ, рецепторов, сопряженных G-белками, что ведет к росту внутриклеточного кальция, реорганизации цитоскелета и активации интегринов. Следующим этапом становится контролируемая реакция высвобождения. Тромбоцитарные гранулы высвобождают свое содержимое (набор биоактивных молекул) в близлежащем от клетки пространстве. Пара- и аутокринная природа сигнала способствует активации соседних тромбоцитов, вызывая вторичную секрецию и многократное усиление процесса активации тромбоцитов. В тромбоцитах различают три типа гранул: альфа-гранулы, плотные (дельта) гранулы и лизосомы (лямбда-гранулы). Альфа-гранулы содержат около 280 различных протеинов (хемокины, факторы роста, про- и антиромботические молекулы). Плотные гранулы секретируют АДФ — основной индуктор агрегации тромбоцитов [32, 88].

За адгезией и активацией тромбоцитов следует их агрегация с формированием богатого фибриногеном тромба в месте повреждения сосуда. Агрегация тромбоцитов представляет собой сложный динамический процесс с вовлечением множества лигандов (таких как фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда), рецепторов (GPIIb и $\alpha \text{IIb}\beta 3$) и тромбоцитов на разных стадиях их активации.

Экспериментальные исследования агрегации тромбоцитов в потоке позволили установить, что многочисленные лиганды (фактор Виллебранда, фибриноген, фибронектин и др.) регулируют взаимодействие тромбоцитов и каждый лиганд имеет определенную роль в процессе тромбообразования [69].

Исследования процесса агрегации позволили идентифицировать три различных механизма агрегации клеток на первичном слое адгезированных тромбоцитов. При низких скоростях сдвига (менее 1000 c^{-1}), агрегация тромбоцитов опосредуется главным образом взаимодействием $\alpha \text{IIb}\beta 3$ —фибриноген. Симметрия фибриногена позволяет формировать своеобразные мостики между тромбоцитами, таким образом объединяя их в агрегаты. При исследовании этого процесса в агрегометре он не зависит от GPIIb—VWF. В проточных камерах, где тромбоциты взаимодействуют с тромбогенной поверхностью при низких скоростях сдвига, как это имеет место в венах и крупных венах, основным механизмом агрегации тромбоцитов остается взаимодействие $\alpha \text{IIb}\beta 3$ —фибриноген, этот процесс может происходить без участия фактора фон Виллебранда и фибронектина.

При скоростях сдвига от 1000 до 10000 c^{-1} агрегация реализуется в два этапа: начальная стадия зависит от адгезивной функции GPIIb и $\alpha \text{IIb}\beta 3$ и на этом этапе агрегация обратимая. На следующей стадии формируются стабильные агрегаты. Она зависит от генерации агонистов тромбоцитов и включает необратимую активацию $\alpha \text{IIb}\beta 3$ [93]. На начальном этапе агрегации тромбоцитов в данных сдвиговых условиях дискоидные не активированные тромбоциты перемещаются на поверхность тромба и формируют временные адгезионные контакты с другими дискоидными адгезированными тромбоцитами. Взаимодействие между дискоидными клетками в условиях потока возможно за счет формирования мембранных тяжей, возникающих под действием напряжения сдвига. Эти структуры минимизируют силы отталкивания в условиях потока, активация тромбоцитов на данном этапе минимальна и не требует участия АДФ, тромбобоксана и тромбина. Формирование обратимых агрегатов способствует активации тромбоцитов с последующим формированием стабильных агрегатов, поскольку тесное пространство между клетками повышает локальную концентрацию растворимых агонистов: АДФ, тромбина и тромбобоксана. Агонисты вызывают активацию тромбоцитов, изменение их формы, реакцию высвобождения с последующим формированием стабильных агрегатов [69].

При скоростях сдвига выше 10000 c^{-1} агрегация тромбоцитов реализуется исключительно посредством взаимодействия фактор Виллебранда (VWF)—GPIIb и может происходить в отсутствие активации $\alpha \text{IIb}\beta 3$ и даже без активации тромбоцитов. Таким образом, при определенных условиях агрегация тромбоцитов может происходить независимо от их активации и вовлеченности интегрин $\alpha \text{IIb}\beta 3$.

Таким образом, фактор Виллебранда играет основную роль в инициации агрегации при высокосдвиговом течении, а роль фибриногена (и фибрина) вторична — он стабилизирует эти агрегаты.

В норме процесс формирования тромба в месте повреждения артериальной стенки не уменьшает просвет сосуда, распространяясь в экстравазальное пространство. При атеросклерозе, наоборот, рост тромба направлен в люминальное пространство сосуда и может приводить к его окклюзии [114].

В этом случае гемореологические нарушения играют ключевую роль. Чтобы сохранить объемную скорость кровотока (объем крови, проходящий за единицу времени) в стенозированном сосуде, скорость кровотока должна увеличиться, что ведет к росту напряжения и скорости сдвига. Этим обусловлено, к примеру, увеличение скорости сдвига до 20000 — 40000 c^{-1} при тяжелом атеросклеротическом стенозе коронарной артерии человека [127].

Максимальное повышение скорости сдвига наблюдается на вершине атеросклеротической бляшки, за которой кровоток становится вихревым, вызывая обратный ток крови в постстенотической зоне. При высоких скоростях сдвига усиливается агрегация тромбоцитов и традиционные антитромботические средства в данном случае оказываются не эффективными из-за специфики высокосдвиговой агрегации тромбоцитов.

Формирующийся тромбоцитарный тромб еще больше усиливает стеноз сосуда, это ведет к ограничению кровотока в нижележащей области, а, следовательно, способствует коагуляции крови (формированию красного тромба с участием эритроцитов и сети фибрина). Тромбообразование меняет гемодинамические условия, ограничивая просвет сосуда, по которому движется кровь [114].

По этой же причине скорость сдвига на мембране тромбоцита, прикрепленного к поверхности артериального тромба и контактирующего с потоком крови, повышается по мере увеличения размеров тромба в просвете сосуда. Таким образом, ограничения гидродинамики, влияющие на адгезию единичных тромбоцитов к сосудистой стенке, также затрагивают и вовлечение циркулирующих тромбоцитов в формирующийся тромб, о чем свидетельствует необходимость участия GP Iba и VWF-A1 в агрегации.

ДИСФУНКЦИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И РЕОЛОГИЯ КРОВИ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19

С самого начала пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, у пациентов с тяжелым течением заболевания были зафиксированы выраженные нарушения в функционировании системы микроциркуляции, обусловленные по большей части дисфункцией эндотелия [10, 157]. Установлено, что вирус SARS-CoV-2 способен проникать в эндотелиоциты, провоцируя развитие системной дисфункции эндотелия, приводящей к нарушению баланса сосудистого русла в сторону сужения сосудов с последующей ишемией, воспалением и специфическим протромботическим изменениями системы гемостаза. По мере связывания SARS-CoV-2 с рецептором АПФ2 эндотелиальных клеток, запускается процесс высвобождения тканевого фактора, связывающего FVII и активирующего внешний путь коагуляции. Взаимосвязь тяжелой формы COVID-19 с вирусной коагулопатией, проявляющейся в легочной эмболии, венозном, артериальном и микрососудистом тромбозе, обусловленных повреждением легочного эндотелия, и тромботическими осложнениями, ведущими к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) за-

фиксирована в ряде клинических исследований [39, 83, 130].

При COVID-19 поражается не только дыхательная система (легкие) с развитием респираторного дистресс-синдрома, но проявляется целый ряд симптомов, затрагивающих практически все системы организма: такие как острая почечная недостаточность, острая сердечная недостаточность, коагулопатия, тромбоэмболические осложнения (инсульт и легочная эмболия), циркуляторный шок [119]. Легочная недостаточность развивается вследствие тромбоза на уровне микроциркуляции в легких с последующей обструкцией мелких сосудов [120, 83, 98], системный характер дисфункции микроциркуляции проявляется множественным тромбозом микрососудов и системными нарушениями, ведущими к полиорганной недостаточности, характерной для тяжелого течения COVID-19 [11]. На фоне полиорганной недостаточности отмечено воспаление эндотелия во всех пораженных органах, начиная от легких и заканчивая кишечником. В дополнение к специфическим повреждениям органа эндотелиальная дисфункция может провоцировать системное прокоагулянтное состояние [66].

Все три ключевых элемента триады Вирхова (повреждение эндотелия, повышенная свертываемость крови и замедление кровотока) как предполагается, играют основную роль в развитии тромботических осложнений, полиорганной недостаточности и гибели пациентов с COVID-19 [96].

Среди множества исследований, посвященных оценке эндотелиальной функции и процессам коагуляции у пациентов с COVID-19, появились и работы, содержащие данные оценки реологических свойств крови и состояния микрокровоотока у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [16]. Способность вирусных инфекций интенсифицировать процесс свертывания крови хорошо известна, однако у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, отмечен беспрецедентный уровень тромботических (а иногда и геморрагических) осложнений [18, 37, 94, 104, 138]. Возможно поэтому авторы нередко пытаются сравнить изменения гемодинамики на уровне микрокровоотока, эндотелиальной функции и свойств крови при COVID-19 с уже известными критическими состояниями, пытаясь провести аналогию с наблюдаемыми при новой коронавирусной инфекции нарушениями.

Так, например, известно, что дисфункция эндотелия может рассматриваться в качестве основного клеточного события, ответственного за гемодинамический коллапс, имеющий место при шоке, и ответственного за неэффективность рутинных реанимационных мероприятий [60]. Показано, что выраженные изменения в системе микроциркуляции, которые опосредуются рядом механизмов, включая эндотелиальную дисфункцию, деградацию гликокаликса, нарушения рео-

логии крови (снижение деформируемости эритроцитов), и дисбаланс между уровнем вазодилаторов и вазоконстрикторов характерны для сепсиса [68]. Однако несмотря на сходный характер изменений микрокровоотока при критических состояниях и при тяжелой форме COVID-19, ряд исследователей отмечает, что степень выраженности нарушений при коронавирусной инфекции “зашкаливает” в сравнении с известными патологиями.

С учетом того, что вирус SARS-CoV-2 связывается с АПФ и инфицирует непосредственно эндотелиальные клетки, COVID-19 можно считать сосудистым заболеванием и нарушения проницаемости, адгезивности и регуляторной функции сосудистого эндотелия могут играть ключевую роль в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности [105, 109].

По результатам многоцентрового проспективного исследования, проведенного с мая по июнь 2020 г. в 4 клиниках г. Мюнстера (Германия), в котором у пациентов с тяжелым и средней тяжести течением COVID-19 с ОРДС оценивалось состояние сублингвальной микроциркуляции (методом видеобиомикроскопии) и уровень циркулирующих маркеров дисфункции эндотелия и воспаления, были выявлены серьезные нарушения сублингвального микрокровоотока (разрежение капилляров) и показателей состояния гликокаликса. Некоторые из маркеров дисфункции эндотелия (толщина слоя гликокаликса, уровень циркулирующих ADAMTS13 и VEGF-A), но не маркеры воспаления тесно коррелировали с тяжестью течения заболевания и развитием ОРДС. Эти данные указывают на то, что тяжелая форма COVID-19 сопровождается дисфункцией эндотелия, повреждением гликокаликса и значительным ухудшением капиллярного кровотока [119].

Существенные нарушения реологии крови как элемент дисфункции микрокровоотока являются важным звеном патогенеза геморрагического, септического шока и, как показывают исследования последних лет, сопряжены и с тяжелым течением COVID-19 [90, 77, 103, 116]. Анализ опубликованных данных позволяет заключить, что при тяжелой форме COVID-19 имеют место выраженные комплексные нарушения реологических свойств крови, затрагивающие и ее плазменный компонент, и клеточные элементы.

Значительный рост вязкости плазмы у пациентов с тяжелой формой COVID-19 (у 95% обследованных), зафиксирован в исследовании Maier и соавт., показатели вязкости плазмы тесно коррелировали со значениями индикаторов тяжести течения заболевания и показателями оценки полиорганной недостаточности [90].

В нашем исследовании [12], у пациентов с тяжелым течением COVID-19, госпитализирован-

ных в июне–июле 2020 года, также продемонстрирована повышенная вязкость плазмы на фоне значительного роста уровня фибриногена, что, по всей видимости, можно считать основной причиной снижения ее текучести.

По результатам исследования реологических показателей 172 пациентов, госпитализированных с диагнозом COVID-19 в г. Лион (Франция) с января по май 2021 года, зафиксирован существенный рост вязкости крови в сравнении с нормой за счет повышенной вязкости плазмы и гиперагрегации эритроцитов, несмотря на сниженный по сравнению со здоровым контролем показатель гематокрита. При этом агрегация эритроцитов была более высокой у пациентов с поражением легких и/или находившихся ИВЛ. Авторы подчеркивают, что термин “гиперагрегация” применен намеренно, поскольку и степень агрегации, и особенно, устойчивость образующихся агрегатов эритроцитов у пациентов кратно (от 1.2 до 2.6 раза) превышала значения этих показателей (более высоких, чем в норме!) при таких патологиях как сепсис и серповидноклеточная анемия [103]. По результатам наших исследований у пациентов с тяжелым течением COVID-19 устойчивость агрегатов эритроцитов к сдвигу в 2.54 раза ($p < 0.001$) превышала норму, а скорость формирования агрегатов была на 31% ($p < 0.01$) выше, поэтому применение термина “гиперагрегация” эритроцитов в данном контексте действительно представляется уместным. Вполне обосновано и суждение Nader и соавт. [103] о взаимосвязи гиперагрегации эритроцитов с повышенным уровнем фибриногена у пациентов (поскольку при замене плазмы на стандартные растворы на основе декстрана как степень агрегации, так и прочность агрегатов эритроцитов значительно снижались), ту же тенденцию отмечают и другие исследователи [66, 98].

Выявленные прямые корреляции показателей агрегации эритроцитов не только с уровнем фибриногена в плазме, но и с параметрами свертывания крови, и продолжительностью госпитализации (косвенным показателем тяжести течения заболевания) свидетельствуют о том, что измененные свойства эритроцитов являются важным звеном в патогенезе тромботических осложнений при COVID-19 [103].

До недавнего времени принято было считать, что эритроциты играют исключительно пассивную и относительно минорную роль в процессах гемостаза и тромбоза. Однако становится все более очевидным, что эритроциты способны оказывать существенное влияние на разные этапы свертывания крови и их вклад в процессы гемостаза и тромбоза могут стать клинически значимыми [155]. Структура и проницаемость створки крови в значительной степени зависит от присутствующих в нем эритроцитов и их реологических свойств, а это во многом влияет на эффектив-

ность антикоагулянтной терапии и тромболизиса [55, 35].

Экспериментально доказано, что ригидификация (снижение деформируемости) эритроцитов препятствует нормальной ретракции сгустка, поскольку при этом в нитях фибрина задерживается больше эритроцитов, что нарушает структуру сгустка и влияет на его свойства [67, 144]. *In vivo* интенсификация агрегации эритроцитов повышает вязкость крови, способствуя стазу кровотока, увеличивая риск тромбоза [26, 56].

SARS-CoV-2 связывается не только с эндотелиоцитами, поражая целый ряд органов-мишеней: легкие, миокард, нервную систему, печень и желудочно-кишечный тракт, предположительно вирус может захватываться эритроцитами [121], что ведет к их морфологическим и функциональным изменениям. Показано, что в эритроцитах пациентов с COVID-19 на фоне нарушенного липидного гомеостаза мембраны N-концевой цитозольный домен мембранного белка полосы 3 интенсифицирует окисление структурных белков с внутренней стороны мембраны, нарушается энергетический метаболизм клетки [140].

Высказано предположение [121], что белок полосы 3 эритроцитов может выступать в качестве специфического рецептора, обеспечивающего транспорт SARS-CoV-2 с циркуляцией крови. Отмечается, что при COVID-19 имеют место морфологические нарушения красных клеток крови (стоматоцитоз, эхиноцитоз) и снижение их деформируемости [82], возрастает ширина распределения эритроцитов RDW [53], которая обратно коррелирует со средним объемом эритроцита и по мнению авторов отражает отсроченный клиренс старых эритроцитов. Уменьшение клеточного объема в течение жизни эритроцита характерно для старых клеток, поскольку их доля возрастает (согласно увеличению RDW), увеличивается и риск нарушений микрокровотока, поскольку старые эритроциты отличаются сниженной деформируемостью.

Другие авторы приводят обратные данные о том, что деформируемость эритроцитов у пациентов с COVID-19 не отличается от нормы [103], однако сниженный гематокрит и повышенный процент ретикулоцитов вкупе с опубликованными данными по ремоделированию липидного состава мембран красных клеток крови [140], позволяют предположить, что некоторый процент эритроцитов с поврежденной структурой мембраны и нарушенной деформируемостью подвергается секвестрации в ретикулоэндотелиальной системе. Такие разноречивые данные по всей видимости обусловлены разными методическими подходами к оценке деформируемости и комплексным характером этого свойства клеток крови, о чем упоминалось ранее.

В экспериментах *ex vivo* продемонстрированы нарушения отдачи кислорода в тканях и присоединения кислорода в капиллярах легких из-за измененных мембранных свойств эритроцитов в условиях COVID-19. В ходе ретроспективного исследования с участием 3518 пациентов с тяжелым течением COVID-19, находившихся на ИВЛ в реанимационном отделении клиники Св. Томаса (Лондон, Великобритания), было показано, что структурные дефекты эритроцитов сочетаются с повышенной аффинностью гемоглобина к кислороду и сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина влево в сравнении с нормой [153]. В условиях снижения pH и повышения напряжения CO₂ (ацидоз и гиперкапния) можно было ожидать сдвига кривой вправо, однако у всех пациентов отмечен противоположный сдвиг.

Таким образом, очевидно, что в условиях COVID-19 претерпевают серьезные изменения практически все составляющие микроциркуляторно-тканевых систем — начиная от поражения сосудистой стенки (повреждение гликокаликса, эндотелиоцитов), внутрисосудистых факторов — активации коагуляционного потенциала крови, изменения реологических свойств крови, морфологических и структурных нарушений в мембранах эритроцитов и их кислородсвязывающей функции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессе жизнедеятельности потребности органов и тканей в снабжении кислородом и питательными веществами постоянно изменяются, что требует регуляции поступления и оттока крови и адекватного транскапиллярного обмена.

Кислородное снабжение тканей в соответствии с их метаболическими потребностями является фундаментальным (базовым) физиологическим процессом. Традиционно в качестве основного объекта регуляции кровотока рассматривается диаметр резистивных сосудов, поскольку гидродинамическое сопротивление кровотоку обратно пропорционально радиусу сосуда в четвертой степени, и в физиологических условиях даже небольшое изменение просвета сосуда вызывает более выраженный эффект, чем изменение давления. На уровне микроциркуляции такие базовые параметры, отражающие функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, как сердечный выброс, доставка и потребление кислорода теряют свою значимость и на первый план выходят реологические свойства крови, особенно для микрососудов, не имеющих сократительных элементов, а, следовательно, лишенных возможности регуляции их просвета.

Реологические свойства крови и микрореологические свойства эритроцитов выполняют роль интравазальных факторов регуляции микрокро-

вотока и оказывают существенное влияние на функционирование системы гемостаза. Эритроциты наряду со своей базовой функцией доставки кислорода являются активными регуляторами микрокровотока в соответствии с локальными метаболическими потребностями тканей, выполняющая роль сенсора гипоксии и регулятора сосудистого тонуса на уровне резистивных элементов микроциркуляторной сети.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галенок В.А., Гостинская Е.В., Диккер В.Е. Гемореология при нарушениях углеводного обмена. Новосибирск. Наука, 1987. 257 с.
2. Зинчук В.В., Максимович Н.А., Борисюк М.В. Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты / под ред. Зинчука В.В. Гродно, 2003. 236 с.
3. Зинчук В.В., Муравьев А.В., Билецкая Е.С. и соавт. Влияние газотрансмиттеров и озона на микроциркуляцию эритроцитов и кислородтранспортную функцию крови // Тромбоз, гемостаз и реология. 2022. № 2. С. 73–83.
4. Ильина Я.Ю., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы) // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019. № 2. С. 32–39. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-2-32-39>
5. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность. М.: Книжный дом “ЛИБРОКОМ”, 2013. 496 с.
6. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. М.: Медицина, 1982. 272 с.
7. Муравьев А.В., Чепоров С.В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови) / Ярославль: Изд-во ЯГПУ, 2009. 178 с.
8. Муравьев А.В., Михайлов П.В., Зинчук В.В., Тихомирова И.А., Остроумов Р.С. Гемореологические параметры у лиц с разным уровнем обеспечения организма кислородом: влияние оксида азота и сульфида водорода на микроциркуляторные характеристики эритроцитов // Тромбоз, гемостаз и реология. 2021. № 4. С. 22–29. <https://doi.org/10.25555/THR.2021.4.0993>
9. Муравьев А.В., Тихомирова И.А., Булаева С.В., Петрович Е.П., Малышева Ю.В. Влияние газотрансмиттера монооксида углерода на микроциркуляцию и эластичность мембран эритроцитов // Биологические мембраны. 2021. Т. 38. № 3. С. 217–224. <https://doi.org/10.31857/S0233475521030063>
10. Петрищев Н.Н., Халепо О.В., Вавиленкова Ю.А., Власов Т.Д. COVID-19 и сосудистые нарушения (обзор литературы). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. № 19(3). С. 90–98. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-90-98>
11. Селезнев С.А., Назаренко Г.И., Зайцев В.С. Клинические аспекты микроциркуляции. М.: Медицина, 1985. 179 с.
12. Тихомирова И.А., Рябов М.М. Сравнительный анализ показателей состояния системы гемостаза при тяжелом течении COVID-19 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2021. № 20(4). С. 87–94. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2021-20-4-87-94>
13. Фирсов Н.Н., Джанашия П.Х. Введение в экспериментальную и клиническую гемореологию. М.: Изд-во ГОУ ВПО “РГМУ”, 2004. 280 с.
14. Фок М.В. Некоторые вопросы биохимической физики, важные для врачей. М.: Наука, 1999. 76 с.
15. Adderley S.P., Sridharan M., Bowles E.A. et al. Protein kinases A and C regulate receptor-mediated increases in cAMP in rabbit erythrocytes // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2010. V. 298. P. H587–H593.
16. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Al-Hamash S.M. et al. Changes in the Blood Viscosity in Patients With SARS-CoV-2 Infection // Front. Med. 2022. 9:876017. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.876017>
17. Azarov I., Huang K.T., Basu S. et al. Nitric oxide scavenging by red blood cells as a function of hematocrit and oxygenation // J. Biol. Chem. 2005. V. 280. P. 39024–39032.
18. Barrett T.J., Bilaloglu S., Cornwell M. et al. Platelets contribute to disease severity in COVID-19 // J. Thromb Haemost. 2021. V. 19. P. 3139–3153. <https://doi.org/10.1111/jth.15534>
19. Barshtein G., Ben-Ami R., Yedgar S. Role of red blood cell flow behavior in hemodynamics and hemostasis // Expert Rev. Cardiovasc Ther. 2007. V. 5(4). P. 743–52. <https://doi.org/10.1586/14779072.5.4.743>
20. Barvitenko N.N., Adragna N.C., Weber R.E. Erythrocyte signal transduction pathways, their oxygenation dependence and functional significance // Cell Physiol. Biochem. 2005. V. 15. P. 1–18. <https://doi.org/10.1159/000083634>
21. Barvitenko N.N., Aslam M., Filosa J. et al. Tissue Oxygen Demand in Regulation of the Behavior of the Cells in the Vasculature // Microcirculation. 2013. V. 20(6). P. 484–501. <https://doi.org/10.1111/micc.12052>
22. Baskurt O.K., Meiselman H.J. Cellular determinants of low shear blood viscosity // Biorheology. 1997. V. 34(3). P. 235–247.
23. Baskurt O.K., Meiselman H.J. Blood rheology and hemodynamics // Semin. Thromb. Hemost. 2003. V. 29(5). P. 435–50. : <https://doi.org/10.1055/s-2003-44551>
24. Baskurt O.K., Yalcin O., Meiselman H.J. Hemorheology and vascular control mechanisms // Clin. Hemorheol. Microcirc. 2004. V. 30. P. 169–178.
25. Baskurt O.K., Yalcin O., Ozdem S., Armstrong J.K., Meiselman H.J. Modulation of endothelial nitric oxide synthase expression by red blood cell aggregation // Am. J. Physiol. 2004. V. 286. P. H222–H229.
26. Baskurt O.K., Meiselman H.J. RBC aggregation: more important than RBC adhesion to endothelial cells as a determinant of in vivo blood flow in health and disease // Microcirculation. 2008. V. 15(7). P. 585–590. <https://doi.org/10.1080/10739680802107447>
27. Bateman R.M., Sharpe M.D., Ellis C.G. Bench-to bedside review: microvascular dysfunction in sepsis-hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide // Crit. Care. 2003. V. 7(5). P. 359–73. <https://doi.org/10.1186/cc2353>
28. Baumgartner H.R., Haudenschild C. Adhesion of platelets to subendothelium // Ann N.Y. Acad. Sci. 1972. V. 201. P. 22–36.

29. *Bełtowski J.* Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions // *J. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2012. V. 39(2). P. 168–78.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05623.x>
30. *Bergfeld G.R., Forrester T.* Release of ATP from human erythrocytes in response to a brief period of hypoxia and hypercapnia // *Cardiovasc. Res.* 1992. V. 26. P. 40–47.
31. *Bogdanova A., Berenbrink M., Nikinmaa M.* Oxygen-dependent ion transport in erythrocytes // *Acta Physiol. (Oxf)*. 2009. V. 195. P. 305–319.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2008.01934.x>
32. *Broos K., Feys H.B., De Meyer S.F., Vanhoorelbeke K., Deckmyn H.* Platelets at work in primary hemostasis // *Blood Rev.* 2011. V. 25(4). P. 155–67.
<https://doi.org/10.1016/j.blre.2011.03.002>
33. *Brun J.-F., Varlet-Marie E., Myzja J., Mercier J., Raynaud de Mauverger E.* Extended physiological functions for erythrocyte deformability and aggregation beyond regulation of oxygen delivery? // *Series in Biomechanics*. 2022. V. 36. № 1. P. 7–20.
<https://doi.org/10.7546/SB.05.2022>
34. *Brun J.-F., Varlet-Marie E., Myzi J., de Mauverger E.R., Pretorius E.* Metabolic Influences Modulating Erythrocyte Deformability and Eryptosis // *Metabolites*. 2022. V. 12.4.
<https://doi.org/10.3390/metabo1201004.2021>
35. *Byrnes J.R., Wolberg A.S.* Red blood cells in thrombosis // *Blood*. 2017. V. 130(16). P. 1795–1799.
<https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-745349>
36. *Cabel M., Meiselman H.J., Popel A.S., Johnson P.C.* Contribution of red blood cell aggregation to venous vascular resistance in skeletal muscle // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1997. V. 272. № 41. P. H1020–1032.
37. *Chammas J., Delaney D., Chabaytah N., Abdulkarim S., Schwertani A.* COVID-19 and the cardiovascular system: insights into effects and treatments // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2021. V. 1–9. P. 1119–1127.
38. *Chen Y., Ju L.A.* Biomechanical thrombosis: the dark side of force and dawn of mechano-medicine // *Stroke & Vascular Neurology*. 2020. 5:e000302.
<https://doi.org/10.1136/svn2019-000302>
39. *Chérif F., Laraba-Djebbari F.* Bioactive Molecules Derived from Snake Venoms with Therapeutic Potential for the Treatment of Thrombo Cardiovascular Disorders Associated with COVID 19 // *The Protein J.* 2021. 1–43.
<https://doi.org/10.1007/s10930-021-10019-4>
40. *Chien S.* Red cell deformability and its relevance to blood flow // *Ann. Rev. Physiol.* 1987. V. 49. P. 177–192.
41. *Cokelet G.R., Goldsmith H.L.* Decreased hydrodynamic resistance in the two-phase flow of blood through small vertical tubes at low flow rates // *Circ. Res.* 1991. V. 68. P. 1–17.
42. *Connes P., Tripette J., Mukisi-Mukaza M. et al.* Relationships between hemodynamic, hemorheological and metabolic responses during exercise // *Biorheology*. 2009. V. 46. P. 133–143.
43. *Deonikar P., Kavdia M.* Extracellular diffusion and permeability effects on NO-RBCs interactions using an experimental and theoretical model // *Microvasc. Res.* 2010. V. 79. P. 47–55.
<https://doi.org/10.1016/j.mvr.2009.10.002>
44. *Dietrich H.H., Ellsworth M.L., Sprague R.S., Dacey R.G. Jr.* Red blood cell regulation of microvascular tone through adenosine triphosphate // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2000. V. 278. P. H1294–H1298.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.4.H1294>
45. *Duling B.R., Berne R.M.* Longitudinal gradients in periarteriolar oxygen tension. A possible mechanism for the participation of oxygen in local regulation of blood flow // *Circ. Res.* 1970. V. 27. P. 669–678.
46. *Ellis C.G., Jagger J., Sharpe M.* The microcirculation as a functional system // *Critical Care*. 2005. V. 9(suppl 4). P. S3–S8.
<https://doi.org/10.1186/cc3751>
47. *Ellsworth M.L., Pittman R.N.* Arterioles supply oxygen to capillaries by diffusion as well as by convection // *Am. J. Physiol.* 1990. V. 258. P. H1240–H1243.
48. *Ellsworth M.L., Ellis C.G., Goldman D. et al.* Erythrocytes: oxygen sensors and modulators of vascular tone // *Physiology*. 2009. V. 24. P. 107–116.
<https://doi.org/10.1152/physiol.00038.2008>
49. *Estevez B., Du X.* New concepts and mechanisms of platelet activation signaling // *Physiology*. 2017. V. 32. P. 16277.
<https://doi.org/10.1152/physiol.00020.2016>
50. *Fagrell B., Intaglietta M.* Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine // *J. Intern. Med.* 1997. V. 241(5). P. 349–62.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.125148000.x>
51. *Filosa J.A., Blanco V.M.* Neurovascular coupling in the mammalian brain // *Exp. Physiol.* 2007. V. 92. P. 641–646.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.030>
52. *Forconi S., Gori T.* Endothelium and hemorheology // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013. V. 53(1–2). P. 3–10.
<https://doi.org/10.3233/CH-2012-1571>
53. *Foy B., Carlson J., Reinertsen E. et al.* Association of Red Blood Cell Distribution Width With Mortality Risk in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection // *JAMA Netw. Open*. 2020. V. 3(9):e2022058.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.22058>
54. *Garcia-Herreros A., Yeh Y.-T., Peng Z., del Álamo J.* Cyclic Mechanical Stresses Alter Erythrocyte Membrane Composition and Microstructure and Trigger Macrophage Phagocytosis // *Adv. Sci. (Weinh)*. 2022. V. 9(20):e2201481.
<https://doi.org/10.1002/advs.202201481>
55. *Gersh K.C., Nagaswami C., Weisel J.W.* Fibrin network structure and clot mechanical properties are altered by incorporation of erythrocytes // *Thromb. Haemost.* 2009. V. 102(6). P. 1169–1175.
<https://doi.org/10.1160/TH09-03-0199>
56. *Gillespie A.H., Doctor A.* Red blood cell contribution to hemostasis // *Front. Pediatr.* 2021. V. 9:629824.
<https://doi.org/10.3389/fped.2021.629824>
57. *Goldman D., Fraser G.M., Ellis C.G. et al.* Toward a multiscale description of microvascular flow regulation: O₂-dependent release of ATP from human erythrocytes and the distribution of ATP in capillary networks // *Frontiers in Physiology*. 2012. V. 3. Article 246.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00246>
58. *Gonzalez-Alonso J., Richardson R.S., Saltin B.* Exercising skeletal muscle blood flow in humans responds to reduction in arterial oxyhaemoglobin, but not to altered free oxygen // *J. Physiol. (Lond)*. 2001. V. 530.

- P. 331–341.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.03311.x>
59. Goto S., Ikeda Y., Saldivar E., Ruggeri Z.M. Distinct mechanisms of platelet aggregation as a consequence of different shearing flow conditions // *J. Clin. Invest.* 1998. V. 101. P. 479–486.
 60. Guerci P., Ergin B., Uz Z. et al. Glycocalyx Degradation Is Independent of Vascular Barrier Permeability Increase in Nontraumatic Hemorrhagic Shock in Rats // *Anesth Analg.* 2019. V. 129(2). P. 598–607.
<https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000003918>
 61. Guven G., Hilty M.P., Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application // *Blood Purif.* 2020. V. 49(1–2). P. 143–150.
<https://doi.org/10.1159/000503775>
 62. Gyawali P., Richards R.S., Hughes D.L., Tinley P. Erythrocyte aggregation and metabolic syndrome // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2014. V. 57(1). P. 73–83.
<https://doi.org/10.3233/CH-131792>
 63. Hamlin S., Benedik P.S. Basic concepts of hemorheology in microvascular hemodynamics // *Crit. Care Nurs. Clin. N Am.* 2014. V. 26. P. 337–344.
<https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.04.005>
 64. Handbook of Hemorheology and Hemodynamics. Baskurt O.K., Hardeman M.R., Rampling M.W., Meiselman H.J. eds. IOS Press, 2007. 468 p.
 65. Huisjes R., Bogdanova A., van Solinge W.W. et al. Squeezing for Life – Properties of Red Blood Cell Deformability // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 656.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00656>
 66. Iba T., Levy J.H., Levi M., Thachil J. Coagulopathy in COVID-19 // *Thromb. Haemost.* 2020. V. 18. P. 2103–2109.
<https://doi.org/10.1111/jth.14975>
 67. Ilich A., Sparkenbaugh E.M., Wolberg A.S., Key N.S., Pawlinski R. Pathologically stiff erythrocytes impede contraction of blood clots: comment // *J. Thromb. Haemost.* 2021. V. 19(11). P. 2893–2894.
<https://doi.org/10.1111/jth.15512>
 68. Ince C., Mayeux P.R., Nguyen T. et al. The Endothelium in Sepsis // *Shock.* 2016. V. 45(3). P. 259–70.
<https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000473>
 69. Jackson S.P. The growing complexity of platelet aggregation // *Blood.* 2007. V. 09(12). P. 5087–95.
<https://doi.org/10.1182/blood-2006-12-027698>
 70. Jacob M., Chappell D., Becker B.F. Regulation of blood flow and volume exchange across the microcirculation // *Crit. Care.* 2016. V. 20(1). P. 319.
<https://doi.org/10.1186/s13054-016-1485-0>
 71. Jacob M., Bruegger D., Rehm M. et al. The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels // *Cardiovascular Research.* 2007. V. 73. P. 575–586.
<https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2006.11.021>
 72. Jagger J.E., Bateman R.M., Ellsworth M.L., Ellis C.G. Role of erythrocyte in regulating local O₂ delivery mediated by hemoglobin oxygenation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001. V. 280. P. H2833–H2839.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.280.6.H2833>
 73. Jensen F.B. The dual roles of red blood cells in tissue oxygen delivery: oxygen carriers and regulators of local blood flow // *J. Exp. Biol.* 2009. V. 212. P. 3387–3393.
<https://doi.org/10.1242/jeb.023697>
 74. Jensen F.B., Rohde S. Comparative analysis of nitrite uptake and hemoglobin-nitrite reactions in erythrocytes: sorting out uptake mechanisms and oxygenation dependencies // *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp Physiol.* 2010. V. 298. P. R972–R982.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00813.2009>
 75. Jia L., Bonaventura C., Bonaventura J., Stamler J.S. S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control // *Nature.* 1996. V. 380. P. 221–226.
 76. Johnson P.C. The importance of red blood cell aggregation in vivo – the “pro” view // *Biorheology.* 1995. V. 32. № 2–3. P. 105–106.
 77. Joob B., Wiwanitkit V. Blood viscosity of COVID-19 patient: a preliminary report // *Am. J. Blood Res.* 2021. V. 11(1). P. 93–95.
 78. Kim S., Popel A.S., Intaglietta M., Johnson P.C. Effect of erythrocyte aggregation at normal human levels on functional capillary density in rat spinotrapezius muscle // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. V. 290. № 3. P. H941–947.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00645.2005>
 79. Koller A., Kaley G. Endothelial regulation of wall shear stress and blood flow in skeletal muscle microcirculation // *Am. J. Physiol.* 1991. V. 260. P. H862–H868.
 80. Koller A., Dornyei G., Kaley G. Flow-induced responses in skeletal muscle venules: modulation by nitric oxide and prostaglandins // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1998. V. 275. P. H831–H836.
 81. Koller A., Toth P.J. Contribution of flow-dependent vasomotor mechanisms to the autoregulation of cerebral blood flow // *Vasc. Res.* 2012. V. 49(5). P. 375–89.
<https://doi.org/10.1159/000338747>
 82. Kubánková M., Hohberger B., Hoffmanns J. et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19 // *Biophys. J.* 2021. V. 120(14). P. 2838–2847.
<https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.05.025>
 83. Labò N., Ohnuki H., Tosato G. Vasculopathy and coagulopathy associated with SARS-CoV-2 infection // *Cells.* 2020. V. 9(7). P. 1583.
<https://doi.org/10.3390/cells9071583>
 84. Lang E., Lang F. Triggers, inhibitors, mechanisms, and significance of eryptosis: The suicidal erythrocyte death // *BioMed Res. Int.* 2015. V. 2015. P. 513518.
<https://doi.org/10.1155/2015/513518>
 85. Lanotte L., Mauer J., Mendez S. et al. Red cells' dynamic morphologies govern blood shear thinning under microcirculatory flow conditions // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016. V. 113. P. 13289–13294.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1608074113>
 86. Lee H., Na W., Lee B.-K., Lim C.-S., Shin S. Recent advances in microfluidic platelet function assays: Moving microfluidics into clinical applications // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2019. V. 71(2). P. 249–266.
<https://doi.org/10.3233/CH-189416>
 87. Leung Y.M., Kwan C.Y. Dual vascular effects of leptin via endothelium: hypothesis and perspective // *Chin. J. Physiol.* 2008. V. 51(1). P. 1–6.
 88. Li Z., Delaney M.K., O'Brien K.A., Du X. Signaling during platelet adhesion and activation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010. V. 30. P. 2341–2349.
 89. Lipowsky H. Microvascular Rheology and Hemodynamics // *Microcirculation.* 2005. V. 12. P. 5–15.
<https://doi.org/10.1080/10739680590894966>
 90. Maier C.L., Truong A.D., Auld S.C. et al. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? // *Lancet.* 2020.

- V. 395(10239). P. 1758–1759.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31209-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31209-5)
91. *Martini J., Carpentier B., Chávez Negrete A. et al.* Beneficial effects due to increasing blood and plasma viscosity // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2006. V. 35. № 1–2. P. 51–57.
 92. *Mauer J., Mendez S., Lanotte L. et al.* Flow-Induced Transitions of Red Blood Cell Shapes under Shear // *Phys. Rev. Lett.* 2018. V. 121(11). P. 118103.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.121.118103>
 93. *Maxwell M., Westein E., Nesbitt W.S. et al.* Identification of a 2-stage platelet aggregation process mediating shear-dependent thrombus formation // *Blood*. 2007. V. 109(2). P. 566–76.
<https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-028282>
 94. *McGonagle D., O'Donnell J.S., Sharif K., Emery P., Bridgewood C.* Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia // *Lancet Rheumatol.* 2020. V. 2(7). P. e437–e445.
[https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30121-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30121-1)
 95. *Mehri R., Mavriplis C., Fenech M.* Red blood cell aggregates and their effect on non-Newtonian blood viscosity at low hematocrit in a two-fluid low shear rate microfluidic system // *PLoS ONE*. 2018. V. 13(7). P. e0199911.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199911>
 96. *Mehta J.L., Calcaterra G., Bassareo P.P.* COVID-19, thromboembolic risk, and Virchow's triad: lesson from the past // *Clin Cardiol.* 2020. V. 43(12). P. 1362–1367.
<https://doi.org/10.1002/clc.23460>
 97. *Meiselman H.J.* In vivo correlates of altered RBC aggregation // *Biorheology*. 2002. V. 39. № 5. P. 629–636.
 98. *Miesbach W., Makris M.* COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2020. V. 26. P. 1–7.
<https://doi.org/10.1177/1076029620938149>
 99. *Mohandas N., Clark M.B., Jacobs M.S., Shohet S.B.* Analysis of factors regulating erythrocyte deformability // *J. Clin. Invest.* 1980. V. 66. P. 563–573.
 100. *Mohandas N., Gallagher P.G.* Red cell membrane: past, present, and future // *Blood*. 2008. V. 112. P. 3939–3948.
<https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-161166>
 101. *Munoz C.J., Lucas A., Williams A.T., Cabrales P.A.* Review on Microvascular Hemodynamics: The Control of Blood Flow Distribution, and Tissue Oxygenation // *Crit. Care Clin.* 2020. V. 36(2). P. 293–305.
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.011>
 102. *Mustafa A.K., Gadalla M.M., Snyder S.H.* Signaling by Gasotransmitters // *Sci. Signal.* 2009. V. 2(68). P. 1–8.
<https://doi.org/10.1126/scisignal.268re2>
 103. *Nader E., Nougier C., Boisson C. et al.* Increased blood viscosity and red blood cell aggregation in patients with COVID-19 // *Am. J. Hematol.* 2022. V. 97(3). P. 283–292. Epub 2021 Dec 23. PMID: .
<https://doi.org/10.1002/ajh.2644034939698>
 104. *Nougier C., Benoit R., Simon M. et al.* Hypofibrinolytic state and high thrombin generation may play a major role in SARS-COV2 associated thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* 2020. V. 18(9). P. 2215–2219.
<https://doi.org/10.1111/jth.15016>
 105. *Okada H., Yoshida S., Hara A., Ogura S., Tomita H.* Vascular endothelial injury exacerbates coronavirus disease 2019: the role of endothelial glycocalyx protection // *Microcirculation*. 2020. V. 28(3). P. e12654.
<https://doi.org/10.1111/micc.12654>
 106. *Olearczyk J.J., Stephenson A.H., Lonigro A.J., Sprague R.S.* Heterotrimeric G protein Gi is involved in a signal transduction pathway for ATP release from erythrocytes // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004. V. 286. P. H940–H945.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00677.2003>
 107. *Ozuyaman B., Grau M., Kelm M., Merx M.W., Kleinbongard P.* RBC NOS: regulatory mechanisms and therapeutic aspects // *Trends. Mol. Med.* 2008. V. 14. P. 314–322.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2008.05.002>
 108. *Pantaleo A., De Franceschi L., Ferru E., Vono R., Turri F.* Current knowledge about the functional roles of phosphorylative changes of membrane proteins in normal and diseased red cells // *J. Proteomics*. 2010. V. 73. P. 445–455.
<https://doi.org/10.1016/j.jprot.2009.08.011>
 109. *Pons S., Fodil S., Azoulay E., Zafrani L.* The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection // *Crit Care*. 2020. V. 24(1). P. 353.
<https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>
 110. *Popel A.S., Johnson P.C.* Microcirculation and Hemorheology // *Annu. Rev. Fluid Mech.* 2005. V. 37. P. 43–69.
<https://doi.org/10.1146/annurev.fluid.37.042604.133933>
 111. *Prabhakar N.R., Semenza G.L.* Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2 // *Physiol. Rev.* 2012. V. 92. P. 967–1003.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2011>
 112. *Pries A.R., Secomb T.W., Gaetgens P.* The endothelial surface layer // *Pflugers Arch.* 2000. V. 440. P. 653–666.
<https://doi.org/10.1007/s004240000307>
 113. *Radosinska J., Vrbjar N.* The role of red blood cell deformability and Na,K-ATPase function in selected risk factors of cardiovascular diseases in humans: focus on hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia // *Physiol Res.* 2016. V. 65 Suppl. 1. P. S43–54.
<https://doi.org/10.33549/physiolres.933402>
 114. *Reinhart W.H.* Platelets in vascular disease // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013. V. 53(1–2). P. 71–9.
<https://doi.org/10.3233/CH-2012-1577>
 115. *Reinhart W.H., Pietz N.Z., Deuel J.W. et al.* Washing stored red blood cells in an albumin solution improves their morphologic and hemorheologic properties // *Transfusion*. 2015. V. 55. P. 1872–1881.
<https://doi.org/10.1111/trf.13052>
 116. *Renoux C., Fort R., Nader E., Boisson C. et al.* Impact of COVID-19 on red blood cell rheology // *Br. J. Haematol.* 2021. V. 192(4). P. e108–e111.
<https://doi.org/10.1111/bjh.17306>
 117. *Rogers S., Doctor A.* Red Blood Cell Dysfunction in Critical Illness // *Crit. Care Clin.* 2020. V. 36(2). P. 267–292.
<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.008>
 118. *Roka-Moiia Y., Walk R., Palomares D.E. et al.* Platelet Activation via Shear Stress Exposure Induces a Differing Pattern of Biomarkers of Activation versus Biochemical Agonists // *Thromb. Haemost.* 2020. V. 120(5). P. 776–792.
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1709524>

119. *Rovas A., Osiaevi I., Buscher K. et al.* Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study // *Angiogenesis*. 2021. V. 24. P. 145–157.
<https://doi.org/10.1007/s10456-020-09753-7>
120. *Salamanna F., Maglio M., Landini M.P., Fini M.* Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) // *Platelets*. 2020. V. 31:5. P. 627–632. .
<https://doi.org/10.1080/09537104>
121. *Saldanha C.* The role of the erythrocyte on humans with COVID-19 // *Series in Biomechanics*. 2022. V. 36. № 1. P. 39–43.
<https://doi.org/10.7546/SB.05.2022>
122. *Santamaría R., González-Álvarez M., Delgado R., Esteban S., Arroyo A.G.* Remodeling of the Microvasculature: May the Blood Flow Be With You // *Front. Physiol.* 2020. V. 11:586852.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.586852.eCollection2020>
123. *Sarelius I., Pohl U.* Control of muscle blood flow during exercise: local factors and integrative mechanisms // *Acta Physiol. (Oxf)*. 2010. V. 199. P. 349–365.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2010.02129.x>
124. *Schmid-Schönbein H.* Fähraeus-effect-reversal (FER) in compaction stasis (CS): microrheological and haemodynamic consequences of intravascular sedimentation of red cell aggregates // *Biorheology*. 1988. V. 25. P. 355–366.
125. *Schmid-Schönbein H., Gaehtgens P.* What is red cell deformability? // *Scand. J. Clin. Lab. Investig.* 1981. V. 156. P. 13–26.
126. *Segal S.S.* Regulation of blood flow in the microcirculation // *Microcirculation* 2005. V. 12. P. 33–45.
<https://doi.org/10.1080/10739680590895028>
127. *Sheriff J., Malone L.E., Avila C. et al.* Shear-Induced Platelet Activation is Sensitive to Age and Calcium Availability: A Comparison of Adult and Cord Blood // *Cell Mol. Bioeng.* 2020. V. 13(6). P. 575–590.
<https://doi.org/10.1007/s12195-020-00628-x>
128. *Simchon S., Jan K.M., Chien S.* Influence of reduced red cell deformability on regional blood flow // *Am. J. Physiol.* 1987. V. 253(4 Pt 2). P. H898–H903.
129. *Singel D.J., Stamler J.S.* Chemical physiology of blood flow regulation by red blood cells: the role of nitric oxide and S-nitrosohemoglobin // *Annu Rev. Physiol.* 2005. V. 67. P. 99–145.
<https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.67.060603.090918>
130. *Singhania N., Bansal S., Nimmatouri D.P. et al.* Current overview on hypercoagulability in COVID-19 // *Am. J. Cardiovasc Drugs*. 2020. V. 20(5). P. 393–403.
<https://doi.org/10.1007/s40256-020-00431-z>
131. *Sluyter R.* P_{2X} and P_{2Y} receptor signaling in red blood cells // *Front. Mol. Biosci.* 2015. V. 2. P. 60.
<https://doi.org/10.3389/fmolb.2015.00060.eCollection2015>
132. *Sprague R., Bowles E., Stumpf M. et al.* Rabbit erythrocytes possess adenylyl cyclase type II that is activated by the heterotrimeric G proteins G_s and G_i // *Pharmacol. Rep.* 2005. V. 57(Suppl). P. 222–228.
133. *Sprague R.S., Bowles E.A., Hanson M.S. et al.* Prostacyclin analogs stimulate receptor-mediated cAMP synthesis and ATP release from rabbit and human erythrocytes // *Microcirculation*. 2008. V. 15. P. 461–471.
<https://doi.org/10.1080/10739680701833804>
134. *Sridharan M., Bowles E.A., Richards J.P. et al.* Prostacyclin receptor-mediated ATP release from erythrocytes requires the voltage-dependent anion channel // *Am. J. Physiol-Heart Circ. Physiol.* 2012. V. 302. P. H553–H559.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00998.2011>
135. *Stamler J.S., Jia L., Eu J.P. et al.* Blood flow regulation by S-nitrosohemoglobin in the physiological oxygen gradient // *Science*. 1997. V. 276. P. 2034–2037.
136. *Stoltz J.F., Donner M., Muller S.* Hemorheology in practice: an introduction to the concept of a hemorheological profile // *Rev. Port. Hemorreol.* 1991. V. 5. № 2. P. 175–188.
137. *Suzuki Y., Tateishi N., Soutani M., Maeda N.* Flow behavior of erythrocytes in microvessels and glass capillaries: effects of erythrocyte deformation and erythrocyte aggregation // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp.* 1996. V. 16. P. 187–194.
138. *Tan B.K., Mainbourg S., Friggeri A. et al.* Arterial and venous thrombo-embolism in COVID-19: a study-level meta-analysis // *Thorax*. 2021. V. 76(10). P. 970–979.
<https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215383>
139. *Tateishi N., Suzuki Y., Cicha I., Maeda N.* O₂ release from erythrocytes flowing in a narrow O₂-permeable tube: effects of erythrocyte aggregation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001. V. 281. № 1. P. H448–H456.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.2001.281.1.H448>
140. *Thomas T., Stefanoni D., Dzieciatkowska M. et al.* Evidence of Structural Protein Damage and Membrane Lipid Remodeling in Red Blood Cells from COVID-19 Patients // *J. Proteome Res.* 2020. V. 19(11). P. 4455–4469.
<https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00606>
141. *Tikhomirova I., Muravyov A., Petrochenko E., Malyshcheva Yu., Petrochenko A.* Blood rheology and clotting in presence of gasotransmitters NO and H₂S // *Series on Biomechanics*. 2022. V. 36. № 1. P. 53–60.
<https://doi.org/10.7546/SB.07.2022>
142. *Tsai A.G., Johnson P.C., Intaglietta M.* Oxygen gradients in the microcirculation // *Physiol. Rev.* 2003. V. 83. P. 933–963.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2002>
143. *Tsuda K., Kimura K., Nishio I.* Leptin improves membrane fluidity of erythrocytes in humans via a nitric oxide-dependent mechanism—an electron paramagnetic resonance investigation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002. V. 297(3). P. 672–81.
[https://doi.org/10.1016/s0006-291x\(02\)02249-0](https://doi.org/10.1016/s0006-291x(02)02249-0)
144. *Tutwiler V., Litvinov R.I., Protopopova A. et al.* Pathologically stiff erythrocytes impede contraction of blood clots // *J. Thromb. Haemost.* 2021. V. 19(8). P. 1990–2001.
<https://doi.org/10.1111/jth.15407>
145. *Tuvia S., Moses A., Gulayev N., Levin S., Korenstein R.* Beta-adrenergic agonists regulate cell membrane fluctuations of human erythrocytes // *J. Physiol.* 1999. V. 516. P. 781–792.
146. *Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I.* The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit. Care*. 2019. V. 23(1). P. 16.
<https://doi.org/10.1186/s13054-018-2292-6>

147. *Ulker P., Sati L., Celik-Ozenci C., Meiselman H.J., Baskurt O.K.* Mechanical stimulation of nitric oxide synthesizing mechanisms in erythrocytes // *Biorheology*. 2009. V. 46. P. 121–132.
<https://doi.org/10.3233/BIR-2009-0532>
148. *Ulker P., Meiselman H.J., Baskurt O.K.* Nitric oxide generation in red blood cells induced by mechanical stress // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2010. V. 45. P. 169–175.
<https://doi.org/10.3233/CH-2010-1293>
149. *Ulker P., Gunduz F., Meiselman H.J., Baskurt O.K.* Nitric oxide generated by red blood cells following exposure to shear stress dilates isolated small mesenteric arteries under hypoxic conditions // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2013. V. 54(4). P. 357–69.
<https://doi.org/10.3233/CH-2012-1618>
150. *Uyuklu M., Meiselman H.J., Baskurt O.K.* Effect of hemoglobin oxygenation level on red blood cell deformability and aggregation parameters // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2009. V. 41. P. 179–188.
<https://doi.org/10.3233/CH-2009-1168>
151. *Vazquez B.Y.S., Cabrales P., Tsaia A.G., Intaglietta M.* Nonlinear cardiovascular regulation consequent to changes in blood viscosity // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2011. V. 49. P. 29–36.
<https://doi.org/10.3233/CH-2011-1454>
152. *Vicaute E.* Opposite effects of red blood cell aggregation on resistance to blood flow // *J. Cardiovasc. Surg.* 1995. V. 36. P. 361–368.
153. *Vogel D.J., Formenti F., Retter A.J., Vasques F., Camporota L.* A left shift in the oxyhaemoglobin dissociation curve in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *British J. Haematology*. 2020. V. 191. P. 390–393.
<https://doi.org/10.1111/bjh.17128>
154. *Wei H.S., Kang H., Rasheed I.-Y.D. et al.* Erythrocytes Are Oxygen-Sensing Regulators of the Cerebral Microcirculation // *Neuron*. 2016. V. 91(4). P. 851–862.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.07.016>
155. *Weisel J.W., Litvinov R.I.* Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* 2019. V. 17(2). P. 271–282.
<https://doi.org/10.1111/jth.14360>
156. *Wihlborg A.-K., Malmstro M., Eijolfsson A. et al.* Extracellular nucleotides induce vasodilatation in human arteries via prostaglandins, nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarising factor // *Br. J. Pharmacol.* 2003. V. 138. P. 1451–1458.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705186>
157. *Xu P., Zhou Q., Xu J.* Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients // *Ann Hematol.* 2020. V. 99(6). P. 1205–12508.
<https://doi.org/10.1007/s00277-020-04019-0>
158. *Yalcin O., Uyuklu M., Armstrong J.K., Meiselman H.J., Baskurt O.K.* Graded alterations of RBC aggregation influence in vivo blood flow resistance // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2004. V. 287(6). P. H2644–H2650.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00534.2004>
159. *Yalcin O., Ulker P., Yavuzer U., Meiselman H.J., Baskurt O.K.* Nitric oxide generation of endothelial cells exposed to shear stress in glass tubes perfused with red blood cell suspensions: role of aggregation // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2008. V. 294. P. H2098–H2105.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00015.2008>
160. *Yu F.T., Armstrong J.K., Tripette J., Meiselman H.J., Cloutier G.* A local increase in red blood cell aggregation can trigger deep vein thrombosis: evidence based on quantitative cellular ultrasound imaging // *J. Thromb. Haemost.* 2011. V. 9(3). P. 481–488.
<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04164.x>

Blood Rheology and Microcirculation

I. A. Tikhomirova*

Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, Yaroslavl, 150000 Russia

*e-mail: tikhom-irina@yandex.ru

Abstract—The article discusses the features of the functioning of the microcirculation system, in particular, modern integrative ideas about the microcirculatory-tissue system, which provides blood supply and regulation of oxygen delivery in accordance with the metabolic needs of the tissue and organ. In this system, an important role belongs to the rheological properties of blood and the microrheological properties of erythrocytes, which act as intravascular regulators of microcirculation and have a significant impact on the functioning of the hemostasis system. In the implementation of the fundamental physiological function — oxygen supply to tissues matching their metabolic needs — erythrocytes play an active role, acting not only as a gas transporter, but also as a sensor of hypoxia and regulator of the endothelial vasodilatation function. The problems of dysfunction of the microcirculation and features of the rheological properties of blood in patients with severe COVID-19 are considered.

Keywords: microcirculation, blood rheological properties, regulation of blood flow, erythrocytes, blood clotting, COVID-19

УДК 612

ВИТАМИНЫ ГРУППЫ В: ОТ ГОМЕОСТАЗА К ПАТОГЕНЕЗУ И ЛЕЧЕНИЮ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

© 2023 г. И. Н. Абдурасулова^а, *, А. В. Дмитриев^а, **

^аФГБНУ “Институт экспериментальной медицины”, Санкт-Петербург, 197022 Россия

*e-mail: i_abdurasulova@mail.ru

**e-mail: admtriev10@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.09.2022 г.

После доработки 25.09.2022 г.

Принята к публикации 27.09.2022 г.

Хорошо известно, что витамины являются необходимыми микронутриентами для нормального функционирования всех систем организма и должны поступать в достаточном количестве с пищей. Роль витаминов, продуцируемых кишечной микробиотой, для здоровья хозяина практически не определена. В обзоре рассматриваются свойства восьми водорастворимых витаминов группы В, их комплексные эффекты на функционирование нервной системы. Уделяется внимание малоизученному вопросу — синтезу витаминов группы В кишечной микробиотой и ее роли в дефиците витаминов в организме. Предполагается, что взаимосвязанные факторы — “западная диета”, измененный состав (дисбиоз) кишечной микробиоты и дефицит витаминов группы В вовлечены в патогенез рассеянного склероза, тяжелого аутоиммунного демиелинизирующего заболевания, поражающего людей трудоспособного возраста. Приводятся имеющиеся исследования по оценке уровня витаминов группы В у пациентов с рассеянным склерозом и применению высоких доз этих витаминов для лечения прогрессирующих форм рассеянного склероза. Кроме того, высказывается идея о возможности использования пробиотических бактерий-продуцентов витаминов группы В в терапии рассеянного склероза.

Ключевые слова: витамины группы В, диета, кишечная микробиота, пробиотики, нейропротекция, ремиелинизация, воспаление, демиелинизация, нейродегенерация, рассеянный склероз, экспериментальный аллергический энцефаломиелит

DOI: 10.31857/S0301179823010034, **EDN:** GXFYBA

ВВЕДЕНИЕ

Витамины группы В — В1 (тиамин), В2 (рибофлавин), В3 (ниацин, никотинамид), В5 (пантотеновая кислота), В6 (пиридоксин), В7 (биотин), В9 (фолиевая кислота), В12 (кобаламин) представляют собой химически разнородную группу из восьми водорастворимых веществ, выполняющих в организме разнообразные функции. Они являются универсальными незаменимыми кофакторами, используемыми во многих метаболических путях, включая жировой, углеводный,

энергетический обмен, репарацию ДНК, а также участвуют в реакциях, важных для экспрессии генов (например, процессов метилирования), участвуют в обеспечении развития и функционирования нервной системы, иммунных функций [118].

Одной из особенностей витаминов группы В является взаимозависимость их коферментных функций, нередко несколько витаминов являются коферментами одних и тех же ферментных комплексов, либо обеспечивают ключевыми соединениями (аминокислоты, жирные кислоты, пиримидины) пересекающиеся метаболические пути, либо участвуют в биосинтезе и метаболизме друг друга. Например, для биосинтеза ниацина из триптофана, необходимы пиридоксаль, рибофлавин (кофакторы для специфических ферментов) и тиамин, при дефиците которых скорость реакции существенно замедляется [23, 213]. Витамин В2 участвует в метаболизме витаминов В9, В12, В6 и пр. [234]. В форме флавинадениндинуклеотида (FAD), витамин В2 является кофактором для метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), что свидетельствует о взаимодействиях между

Сокращения: EDSS — расширенная шкала оценки степени инвалидизации; FAD — флавинадениндинуклеотид; FMN — флавиномононуклеотид; IFNβ-1a — интерферон β-1a; IL — интерлейкин; NAD — никотинамидадениндинуклеотид; NADP — никотинамидадениндинуклеотидфосфат; PDH — пируватдегидрогеназа; THF — тетрагидрофолат; TMP — тиаминмонофосфат; TNFα — фактор некроза опухоли α; TPP — тиаминпирофосфат; TTP — тиаминтрифосфат; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; МЭ — митохондриальная энцефалопатия; РС — рассеянный склероз; ЦНС — центральная нервная система; ЭАЭ — экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит.

статусом рибофлавина и статусом фолиевой кислоты, которая участвует в процессах синтеза, репарации, метилирования ДНК [201].

Активные формы тиамина, рибофлавина, ниацина и пантотеновой кислоты являются важными коферментами в митохондриальном аэробном дыхании, цепи переноса электронов и в цикле Кребса, в результате чего образуется аденозинтрифосфат (АТФ) [60, 61, 103]. При этом каждый из витаминов группы В выполняет различные нейроспецифические функции. Наиболее важной функцией тиамина является обеспечение нервных клеток энергией [222], рибофлавин защищает от окислительного стресса, особенно от перекисного окисления липидов, способствуя превращению глутатиона в восстановленную форму [17], ниацин участвует в окислительно-восстановительных реакциях и обеспечивает развитие и выживание нейронов [75], пантотеновая кислота выполняет метаболическую функцию, действуя в разнообразных ферментативных путях (окисление жирных кислот, катаболизм аминокислот, синтез нейромедиаторов, холестерина, стероидных гормонов и пр.) [118].

Регуляция обмена веществ и энергии, а также транспорт кислорода, осуществляемые витаминами группы В, особенно важны для деятельности мозга. Более 20% общих затрат энергии организма приходится на мозг, это — наиболее метаболически активный орган [182]. О важности витаминов группы В для функции мозга свидетельствует наличие специальных переносчиков для активного транспорта витаминов через гематоэнцефалический барьер и/или сосудистое сплетение, а также механизмов клеточного поглощения. Уровни витаминов группы В в мозге регулируются несколькими гомеостатическими механизмами, что гарантирует поддержание их сравнительно высоких концентраций [221]. Например, концентрация метилтетрагидрофолата (основной циркулирующей формы фолиевой кислоты) в головном мозге в четыре раза выше, чем в плазме [221], а биотина и пантотеновой кислоты — в 50 раз [221, 236].

При возникновении дефицита витаминов группы В появляются неврологические симптомы в виде “синдрома хронической усталости” (повышенная утомляемость, усталость, слабость, головокружение, раздражительность, бессонница), невропатий (онемение и покалывание в руках и ногах, нарушение походки, мышечная слабость), когнитивной дисфункции, снижении памяти, может развиваться депрессия [13, 90, 155, 156].

За исключением витамина В3, человек, как и другие млекопитающие, не может синтезировать витамины группы В *de novo*, поэтому зависит от их экзогенного поступления. Хотя большинство витаминов синтезируется растениями, растительная пища не является единственным источником этих витаминов. В продуктах животного

происхождения, включая мясо, молочные продукты и яйца также содержатся витамины группы В, причем иногда в формах, которые уже претерпели трансформацию до биологически активных форм. Как видно из табл. 1, различные витамины группы В содержатся в одних и тех же источниках пищи, таких как цельные зерна, листовые зеленые овощи, яйца, мясо и молоко.

В последние годы стала также рассматриваться роль кишечной микробиоты в обеспечении организма хозяина витаминами [136]. Однако вклад бактериального синтеза в уровни витаминов группы В в организме у людей не определен количественно. Использование пробиотических микроорганизмов-продуцентов витаминов также может быть источником этих микронутриентов. Кроме того, это может представлять собой более естественную альтернативу восполнения дефицита витаминов, чем применение химически синтезированных витаминов.

КИШЕЧНАЯ МИКРОБИОТА КАК ИСТОЧНИК ВИТАМИНОВ

Кишечная микробиота — совокупность населяющих кишечник бактерий, вирусов, архей, простейших, грибов — играет ключевую роль как в поддержании здоровья человека, так и в патогенезе широкого спектра заболеваний, включая заболевания ЦНС [188].

Бактерии, колонизирующие кишечный тракт человека, демонстрируют высокое филогенетическое разнообразие. Микробиота кишечника насчитывает свыше 1000 различных видов, большая часть (~90%) которых — представители двух доминирующих филумов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, остальную часть составляют виды из филумов *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Verrucomicrobia* [65]. Микробные клетки превосходят количество клеток человека в десять раз, проявляют разнообразие как между участками тела, так и между людьми и содержат на два порядка больше генов, чем геном человека [181]. Более 70% всех микробов в организме человека обитает в толстой кишке [65, 188].

В ходе эволюции, с большинством микроорганизмов установились взаимовыгодные симбиотические (полезные виды) или комменсальные (безвредные виды) отношения [137]. Хозяин предоставляет микробиоте нишу для обитания и питательные вещества (все компоненты пищи, которые не перевариваются в тонкой кишке, являются потенциальными пищевыми субстратами для бактерий в толстой кишке), а микробиота обеспечивает хозяину колонизационную резистентность, целостность барьеров, иммунный гомеостаз, выполняет метаболическую и синтетическую функцию (ферментирует сложные полисахариды, белки и жиры; обеспечивает поглощение кальция, магния, железа и других веществ; моди-

Таблица 1. Продукты, богатые витаминами группы В и бактерии, продуцирующие витамины группы В
Table 1. B-vitamin-rich foods and B-vitamin-producing bacteria

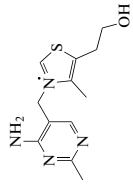
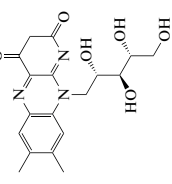
Витамин/ активная форма (ы)	Химическая и структурная формула	РСН для взрослых в России [71]/ВОЗ [249]	Продукты, богатые витамином	Обеспечение микро- биотой от РСН ВОЗ [140]	Основная функция	Транспортеры витаминов в толстой кишке/ кодирующий ген [237]	Связь витаминов группы В и кишечных бактерий	Примеры микроб- продуцентов*
Vitamin/active form(s)	Chemical and structural formula	RDA for adult in Russia [71]/ WHO [249]	Vitamin rich foods	Provision of microbiota from RDA WHO [140]	Main function	Colon vitamin transporters/cod- ing gene [237]	Relationship between B vita- mins and gut bacteria	Examples of producer microbes&
B1 – тиамин/ тиаминапири- доксин фосфат (TPP)	$C_{12}H_{17}N_4OS$ 	1.5 мг/ 1.1–1.2 мг	Свинина, говя- дина, печень, желтки яиц, тунец, скумбрия, сыры, зерна овса, гречи, ржи, риса, пшеницы, пив- ные дрожжи, орехи (особенно кедровые), бобо- вые растения, ржаной и пше- ничный хлеб гру- бого помола	2.3%	Кофактор для фер- ментов, участвую- щих в углеводном обмене: • транскетолаза; • пируватдегидроге- наза; • альфа-кетоглута- рат-дегидрогеназа обеспечение энер- гией	THTR1/SLC19A2 THTR2/SLC19A3	• тиазольный фрагмент витамина В1 бактерий син- тезируют из глицина или тирозина и 1-дезоксид- ксилоулозо-5-фосфата, • пириимидиновый фраг- мент – из 5-аминоимида- золрибонуклеотида, • промежуточного звена пуринового пути; • биосинтетические пути тиамина широко представ- лены в энтеротипе <i>Prevotella</i> ; • необходим для роста <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <i>in vitro</i>	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella copri</i> , <i>Lactobacillus casei</i> , <i>L. curvatus</i> , <i>L. fermenti</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>Ruminococcus lactaris</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>Streptococcus thermophi-</i> <i>lus</i> , <i>Fusobacterium var-</i> <i>ium</i> , <i>Clostridium difficile</i>
B2 – рибофла- вин/флави- н-моно- нуклеотид (FMN), флавинаденин- динуклеотид (FAD)	$C_{17}H_{20}N_4O_6$ 	1.8 мг/ 1.0–1.3 мг	Яйца, печень, почки, молочные продукты, мясо, рыба, хлеб (из муки гру- бого помола), семена злаков, свежие зеленые овощи, бобовые, дрожжи, грибы	2.8%	FAD и FMN – коферменты во многих окисли- тельно-восстанови- тельных реакциях, действуют как пере- носчики водорода, антиоксидантная активность	RFVT3/SLC52A3	• Синтезируется бактери- ями из гуанозинтрифос- фата и D-рибозы-5- фосфата; • добавление диетиче- ского рибофлавина увели- чивает количество <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> и <i>Roseburia</i> spp., уменьшает – <i>Escherichia coli</i>	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella copri</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Ruminococcus lactaris</i> , <i>Roseburia intestinalis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Propionibacterium freu-</i> <i>denreichii</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Citrobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Bacillus subtilis</i>

Таблица 1. Продолжение

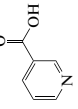
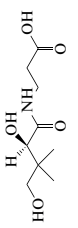
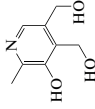
Витамин/ активная форма (ы)	Химическая и структурная формула	РСН для взрослых в России [7]/ВОЗ [249]	Продукты, богатые витамином	Обеспечение микробной от РСН ВОЗ [140]	Основная функция	Транспортеры витаминов в толстой кишке/ кодирующий ген [237]	Связь витаминов группы В и кишечных бактерий	Примеры микробов- продуцентов*
В3 – ниацин/ никотинамид- адениндинук- леотид (NAD), никотинамид- адениндинук- леотидфосфат (NADP)	$C_6H_5NO_2$ 	20 мг/ 11–12 мг	Красное мясо, печень, курица, рыба, молоко, зерновые, рисо- вые и пшенич- ные отруби, бобовые, орехи, дрожжи, грибы, кофе	27%	NAD и NADP – коферменты в окис- лительно- восстано- вительных реакциях выработка АТФ, антиоксидантная защита совместно с витамином С или Е	SMCT1/SLC5A8 GPR109A/HCAR2	• Может синтезироваться в организме из трипто- фана; • бактериями синтези- руется <i>de novo</i> двумя путями или из триптофана; • при низком потреблении ниацина снижено количе- ство <i>Bacteroidetes</i> ; • добавление высоких доз (900 to 3000 mg) ниацина увеличивает популяцию <i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella copri</i> , <i>Ruminococcus lactaris</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Fusobacterium varium</i>
В5 – пантоте- новая кислота/ кофермент А (CoA)	$C_9H_{17}NO_5$ 	5.0 мг/5.0 мг	Печень, мозг, почки, сердце, курица, яйца, молоко бобовые, авокадо и ферментиров- ванная соя, бобо- вые, цельно зерновые крупы, брокколи	0.078%	Предшественник CoA и фосфопанте- теина, участвующих в реакциях переноса ацильных групп при синтезе и окисле- нии жирных кислот	SMVT / SLC5A6	• Синтезируется бактери- ями из 2-дигидропантота и β-аланина путем синтеза <i>de novo</i> ; • высокое потребление витамина В5 связано с уве- личенной численностью <i>Actinobacteria</i> ; • необходим для роста <i>in</i> <i>vitro</i> <i>Lactobacillus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Streptococ-</i> <i>cus</i> spp.	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella copri</i> , <i>Ruminococcus lactaris</i> , <i>Roseburia intestinalis</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Fusobacterium varium</i>
В6 – пиридок- син/пиридок- син, пиридоксаль, пиридоксамин	$C_8H_{11}NO_3$ 	2.0 мг/ 1.3–1.7 мг	Говядина, сви- нина, птица, рыба, печень, нут, орехи, бобо- вые, злаки, хлеб, тофу, батат, кар- тофель, авокадо, бананы, мор- ковь, шпинат	86%	Предшественник коферментов пири- доксаль-фосфата (PLP) и пиридокс- амин-фосфата (PMP), участвую- щих в метаболизме аминокислот, липи- дов и углеводов, кофактор в фолат- ном цикле	н/о	• Синтезируется бактери- ями в виде PLP из дезок- сиксидулозо-5-фосфата и 4-фосфогидрокси-L-трео- нина или из глицеральде- гид-3-фосфата и D- рибулозо-5-фосфата; • численность <i>Blautia</i> , <i>Corynebacterium</i> и <i>Roseburia</i> отрицательно коррелирует с генами, связанными с метаболизмом витамина В6; • кишечная микробиота худощавых людей более интенсивно синтезирует витамин В6	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella copri</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>B. adolescentis</i> , <i>B. bifid-</i> <i>um</i> , <i>Roseburia intestinalis</i> , <i>Streptococcus thermophi-</i> <i>lus</i> , <i>Collinsella aerofaciens</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Citrobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp.

Таблица 1. Продолжение

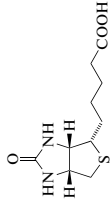
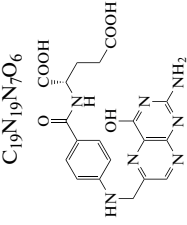
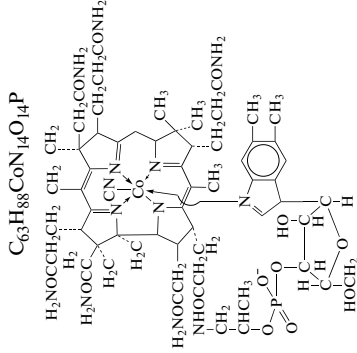
Витамин/ активная форма (ы)	Химическая и структурная формула	РСН для взрослых в России [7]/ВОЗ [249]	Продукты, богатые витамином	Обеспечение микро- биотой от РСН ВОЗ [140]	Основная функция	Транспортеры в толстой кишке/ кодирующий ген [237]	Связь витаминов группы В и кишечных бактерий	Примеры микроб- продуцентов*
B7 – биотин/ биотин	$C_{10}H_{16}N_2O_3S$ 	50 мкг/ 30 мкг	Сырой яичный желток, печень, почки, свинина, молоко, дрожжи, томаты, арахис, соевые бобы, миндаль, грецкие орехи, листовые овощи	4,5%	Кофермент для пяти карбоксилаз, участ- вующих в цикле три- карбоновых кислот: • пируваткарбокси- лазы, • пропионил-КоА- карбоксилазы, • метилкротонил- КоА-карбоксилазы (МСС), • ацетил-КоА- карбоксилаз 1 и 2	SMVT/SLC5A6	• Синтезируется кишеч- ными бактериями из мало- нит-КоА или пимелата через пимелойл-КоА триа путями; • <i>Bacteroidetes</i> и <i>Firmicutes</i> синтезируют биотин раз- ными путями, <i>Proteobacte- ria</i> используют тот же путь, что и <i>Bacteroidetes</i>; • пути биосинтеза био- тина широко представ- лены в энтеротипе <i>Bacteroides</i>; • необходим для роста <i>Lactobacillus murinus</i>	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Fusobacterium varium</i> , <i>Campylobacter coli</i> , <i>Citrobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp.
B9 – фолиевая кислота, фолаты/5- метил-тетра- гидрофолат (THF)	$C_{19}N_{19}N_7O_6$ 	400 мкг/ 400 мкг	Говяжья печень, молоко, мясо, птица, морepro- дукты, яйца зеленые листо- вые овощи, шпинат, брюссельская капуста, бобо- вые, злаки, дрожжи, цитру- совые, орехи	37%	Кофермент в мета- болизме одноугле- родных (C1) фрагментов, в мета- болизме нуклеино- вых кислот и аминокислот необходим для реак- ций метилирования	hPCFT/SLC46A1 Rfc1/SLC19A1	• Бактерии синтезируют THF из GTP, эритрозо-4- фосфата и фосфоенолпи- рувата; • обильные <i>Bifidobacterium</i> и <i>Lactobacillus</i> коррелирует с фолатным статусом; • общее количество аэроб- ных бактерий коррелирует уровнем фолиевой кис- лоты в кишечнике; • большинство лактоба- цилл не способны синтези- ровать фолиевую кислоту в отсутствии rABAs; • микробиомы детей до шести месяцев обогащены генами, участвующими в биосинтезе фолиевой кис- лоты	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Prevotella copri</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. delbrueckii</i> ssp. <i>bul- garicus</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>Streptococcus thermo- philus</i> , <i>Bifidobacterium adoles- centis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>Fusobacterium varium</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Salmonella enterica</i> , <i>Citrobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp.

Таблица 1. Окончание

Витамин/ активная форма (ы)	Химическая и структурная формула	РСН для взрослых в России [7]/ВОЗ [249]	Продукты, богатые витамином	Обеспечение микро- биотой от РСН ВОЗ [140]	Основная функция	Транспортеры в толстой кишке/ кодирующий ген [237]	Связь витаминов группы В и кишечных бактерий	Примеры микроб- продуктов*
В12 – кобала- мин, цианкоба- ламин/метилко- баламин, аде- нозилкобала- мин		3,0 мкг/ 2,4 мкг	Мясо, печень, почки, сердце, рыба, птица, яйца, молочные продукты	31 %	Кофермент для: • метионинсинте- тазы; • мутазы L-метил- мало-нилкоэнзима катализирует синтез метионина, необхо- дим для синтеза ДНК	н/о	• Синтезируется бактери- ями аэробным и анаэроб- ным путями, кишечные бактерии обычно исполь- зуют анаэробный путь; • в синтез витамина В12 de novo вовлекается около 30 бактериальных генов; • только половина <i>Bacteroides</i> имеет необходимые гены для синтеза витамина В12 de novo; • необходим для метабо- лизма бактерий и регуля- ции экспрессии бактериальных генов; • большая часть кишечных бактерий конкурирует с хозяином за диетический витамин В12; • большинство бактерий содержит, по крайней мере, один кобаламин- зависимый фермент • необходим для роста <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> <i>in vitro</i> •	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Parabacteroides</i> spp., <i>Prevotella copri</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Faecalibacterium praus- nitzii</i> , <i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Propionibacterium freu- denreichii</i> , <i>Streptococcus sanguinis</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Salmonella enterica</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>Listeria innocua</i> , <i>Pseudomonas denitrifi- cans</i> , <i>Bacillus megaterium</i>

Примечания: РСН – рекомендованная суточная норма; н/о – не обнаружен; * – для анаэробных бактерий приводятся данные *in silico* анализа [38]. Также использованы материалы из публикаций [14, 29, 46, 54, 70, 71, 118, 136, 169, 252].

фицирует желчные кислоты; синтезирует витамины, аминокислоты, нейротрансмиттеры, короткоцепочечные жирные кислоты; утилизирует ксенобиотики, изменяет метаболизм и биодоступность лекарств) [92]. Бактериальная конверсия пищевых веществ и лекарств приводит к образованию большого количества соединений, которые могут оказывать благотворное или неблагоприятное воздействие на здоровье человека [34]. Кишечная микробиота метаболически и иммунологически интегрирована с хозяином, поэтому ее часто рассматривают как функциональный орган, состоящий из прокардиотических клеток [38].

Использование безмикробных (germ-free — GF) животных убедительно продемонстрировало огромную роль микробиоты кишечника в физиологии хозяина: в развитии и нормальном функционировании желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), иммунной и нервной систем; в поддержании целостности кишечного и гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), в процессе миелинизации и пр. [37, 82, 100, 147, 196]. Влияние кишечной микробиоты на деятельность ЦНС и поведение отразилось в концепции оси микробиота—кишечник—мозг с двунаправленным влиянием [62].

Важность кишечных бактерий, как источника витаминов, была продемонстрирована наблюдением, что безмикробным животным требуются диетические источники различных витаминов, которые не нужны обычным животным [250]. Бактерии играют важную роль в биосинтезе *de novo* и биодоступности витаминов группы В и могут быть фактором, определяющим баланс витаминов [89]. Хотя бактерии не могут целиком обеспечить хозяина витаминами (табл. 1), бактериальный пул витаминов может служить дополнительным источником этих незаменимых веществ и может позволить снизить потребность в пищевых и синтетических витаминах. Кроме того, бактерии могут синтезировать хорошо усваиваемые биодоступные формы витаминов.

Вопросы о биодоступности витаминов В и их производных в дистальном отделе кишечника не выяснены, однако выявленная экспрессия транспортеров многих витаминов группы В в толстой кишке свидетельствует о том, что витамины могут абсорбироваться и в этом отделе кишечника [237]. Имеются данные об участии продуцируемых кишечной микробиотой витаминов группы В в толстой кишке в поддержании гомеостаза колонцитов, барьерной функции кишечника, регуляции активности иммунных клеток в ЖКТ, супрессии колонизации патогенными бактериями [29].

Существует также точка зрения, что витамины, синтезируемые обитающей в толстой кишке микробиотой, являются пулом, который преимущественно потребляется самими микроорганизмами, а хозяином используются витамины, поступающие с пищей, которые в основном всасы-

ваются в тонкой кишке. Избытки витаминов группы В, которые не абсорбировались в тонкой кишке, поступают в дистальный отдел кишечника, где могут использоваться бактериями.

Вклад кишечных микроорганизмов в биосинтез и биодоступность витаминов в основном изучен на аэробных представителях кишечной микробиоты, а также пробиотических штаммах [85, 89]. Это связано с тем, что большинство бактерий идентифицировано с помощью методов секвенирования гена 16S рРНК и их функции изучаются с помощью аналитических биоинформационных подходов, так как нет возможности их культивировать и получить жизнеспособные культуры.

Анализ *in silico* показал, что 20–30% кишечных бактерий не имеют всех необходимых генов для синтеза витаминов группы В и, следовательно, не способны их продуцировать [140]. Эти микроорганизмы являются ауксотрофами и для обеспечения своей жизнедеятельности должны получать один или несколько витаминов группы В из окружающей среды, в результате чего происходит конкуренция, как между бактериями, так и между хозяином и бактериями за пищевые, а также синтезированные бактериями-прототрофами (продуцентами) витамины. Причем одни и те же бактериальные виды могут быть ауксотрофами по одним витаминам и продуцентами — других витаминов [140].

Изменения в составе микробиоты кишечника при элиминации видов-продуцентов или при увеличении ауксотрофных видов могут серьезно повлиять на потребности хозяина в витаминах группы В. Однако влияние бактериальных микронутриентов на организм хозяина практически не изучено.

Оценка способности кишечных бактерий к биосинтезу витаминов на основе геномного анализа выявила три особенности: 1) различную распространенность и распределение генов биосинтеза и транспортеров в геномах кишечных комменсалов; 2) отсутствие полных путей в геноме у некоторых видов; 3) комплементарные пары видов с паттернами наличия и отсутствия генов, кодирующих ферменты биосинтеза конкретного витамина [140, 208].

Разнообразие кишечного бактериального сообщества является необходимым условием для его нормального функционирования, чтобы обеспечивать поддержание гомеостатического состояния организма. В свою очередь, разнообразие и богатство кишечной микробиоты регулируются рядом внешних факторов, из которых немаловажная роль принадлежит диете. Считается, что диетические привычки в современном обществе привели к обеднению разнообразия кишечной микробиоты, поскольку изолированные племена, например, американские индейцы яномами, ведущие образ жизни охотников-собирателей, имеют

большее микробное разнообразие в кишечнике, чем другие человеческие популяции [47].

С другой стороны, с заменой богатой микронутриентами “досельскохозяйственной” диеты, которая состояла из овощей, фруктов и орехов растительного происхождения, с рыбой и мясом, когда они были доступны, на современную, высокоэнергетическую, легкоусвояемую диету, обедненную микронутриентами, связывают наблюдаяемый у населения развитых промышленных стран дефицит витаминов [49]. Причем, соблюдение “средиземноморской диеты” (высокое потребление фруктов, овощей, бобовых, сложных углеводов, оливкового масла, красного вина, а также умеренное потребление рыбы и белого мяса) обеспечивает повышенное содержание всех витаминов и минералов, напротив, приверженность “западной диете” (высокое потребление переработанного мяса, красного мяса, сливочного масла, молочных продуктов с высоким содержанием жира, яиц, рафинированного зерна и сахара) приводит к снижению содержания витаминов и минералов [45, 209].

Хотя витамины группы В содержатся во многих пищевых продуктах (табл. 1), большинство из них чувствительно к повышению температуры и легко разрушается в процессе приготовления пищи, что также является причиной встречающегося дефицита витаминов группы В.

Недостаток одного или нескольких водорастворимых витаминов, который может возникать на системном, тканевом или клеточном уровнях, приводит к широкому спектру специфических и неспецифических симптомов и способствует развитию различных “болезней образа жизни”, таких как ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания нервной системы. Среди последних — рассеянный склероз представляет заболевание, при котором предполагается патогенетическая роль взаимосвязанных факторов — диеты, кишечной микробиоты и витаминов группы В.

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В КАК ВОЗМОЖНЫЙ ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Рассеянный склероз (РС) представляет медико-социальную проблему, поражая людей трудоспособного возраста и детей, приводя к инвалидизации заболевших. Это — аутоиммунное заболевание центральной нервной системы (ЦНС), характеризующееся хроническим нейровоспалением, демиелинизацией и нейродегенерацией [134]. Активированные макрофаги, аутореактивные CD4⁺ Т-клетки (Th1, Th17), CD8⁺ Т-клетки, цитокины, антитела против белков миелиновой оболочки (основной белок миелина, протеолипидный протеин, миелин-олигодендроцитарный белок), дефицит и дисфункция регуляторных

Т-клеток (Treg) играют роль в патогенезе РС [219]. Процессы демиелинизации и нейродегенерации при РС являются следствием комплексного повреждающего действия аутоиммунных реакций, нейровоспаления, эксайтотоксичности и окислительного стресса [1, 2, 42, 135].

Наиболее часто очаги демиелинизации возникают на перекресте зрительных нервов, в стволе мозга, мозжечке, а также в верхнем отделе спинного мозга, в результате развиваются зрительные и сенсорные нарушения, проблемы с подвижностью и координацией, спастичность, моторно-сенсорный дефицит, расстройства психоэмоциональной сферы, нарушения функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Наличие тех или иных симптомов определяется локализацией и выраженностью воспаления и демиелинизации [78].

Хотя этиопатогенез РС до конца не ясен, признается роль генетических факторов, преимущественно генов, вовлекаемых в иммунный ответ (HLA-DRB1, HLA-DPB1, HLA-A, TNF) [105] и факторов окружающей среды таких, как дефицит витамина D, инфекции (вирус Эпштейна–Барра, вирусы герпеса человека, ретровирусы и пр.), “западная диета” с высоким содержанием насыщенных жиров, углеводов и соли, курение, ожирение и кишечная микробиота [15, 16, 25, 97, 148, 153].

В последнее время возрос интерес к влиянию диеты и кишечной микробиоты, как продуцента необходимых человеку нутриентов, а также возможного терапевтического агента на распространенность и прогрессирование заболевания [169, 187]. Показано, что “средиземноморская диета” поддерживает микробиоту с полезным метаболическим профилем (*Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Oscillospira*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *Clostridium* кластер XIVa) и рекомендуется при рассеянном склерозе [151, 204].

Как уже упоминалось, дефицит витаминов группы В приводит к развитию неврологических симптомов, которые также являются характерными симптомами рассеянного склероза [169], при этом важно, что эти симптомы поддаются регрессу при восполнении дефицита витаминов [118]. О наличии дефицита витаминов группы В у пациентов с РС сообщалось еще в 1950–1970-е гг., и описывались случаи применения очень высоких доз никотинамида, тиамина, пиридоксина, кобаламина пациентами с РС с восстановлением поврежденных нервных клеток и регрессом симптомов РС [123]. Позже было подтверждено, что дефицит витаминов группы В влияет на развитие и прогрессирование рассеянного склероза [170]. Однако нет единого мнения о роли дефицита витаминов группы В в патогенезе РС.

Причинами дефицита витаминов группы В могут быть генетические дефекты, недостаточное поступление с пищей, нарушение всасывания в кишечнике, использование определенных ле-

карств, включая антибиотики, иммуносупрессирующие препараты (метотрексат). В последнее время предполагается также их недостаточная продукция кишечной микробиотой [226] вследствие изменения ее таксономического состава.

Действительно, при РС наблюдаются изменения состава кишечной микробиоты (дисбиоз), связанные с увеличением *Bifidobacterium*, *Akkermansia*, *Methanobrevibacter*, *Streptococcus*, *Acinetobacter*, а также уменьшением *Bacteroides*, *Prevotella*, *Collinsella*, *Faecalibacterium*, *Roseburia* и других бутират-продуцирующих бактерий [4]. Как будет показано далее, эти бактериальные таксоны в разной степени способны продуцировать витамины группы В.

Является ли дисбиоз причиной или следствием заболевания не известно. Однако сейчас уже очевидно, что коррекция состава кишечной микробиоты оказывает позитивный эффект не только на функции ЖКТ, но и на иммунную систему, ЦНС, метаболические процессы, в том числе на системный статус витаминов группы В.

Основными эффекторами иммуномодуляции, продуцируемыми микробиотой, считаются короткоцепочечные жирные кислоты (SCFAs), которые регулируют кишечные Трег клетки и макрофаги [59], однако витамины группы В, в частности ниацин, фолаты также стимулируют образование Трег клеток [216], т.е. могут оказывать иммуномодулирующее действие.

В связи с этим, а также с признанием вклада кишечной микробиоты в развитие РС, вопрос о значении дефицита витаминов группы В в патогенезе этого заболевания приобретает все большую актуальность и создает основу для нового направления лечения РС с применением пробиотических видов-продуцентов витаминов для иммунокоррекции и нейропротекции.

Можно выделить несколько основных путей воздействия витаминов группы В на организм, которые потенциально могут быть связаны с патогенезом РС:

- на нервную систему (процесс миелинизации/ремиелинизации, нейропротекция и нейротропная поддержка);
- на иммунную систему (регуляция активности иммунных клеток, продукция цитокинов, противовоспалительное действие);
- на желудочно-кишечный тракт и микробиоту (поддержание целостности барьера, ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань, колоноциты);
- на метаболизм (углеводов, жиров, белков, энергетический метаболизм, антиоксидантное действие);
- на эпигенетическую регуляцию (процессы метилирования, биотинилирования и пр.).

Широкий спектр биологической активности витаминов группы В демонстрирует важность поддержания их нормального уровня в организме и делает их перспективными средствами для лечения РС, комплексно влияющими на различные патогенетические мишени, при этом важно учитывать состав кишечной микробиоты, поскольку определенные виды могут конкурировать за доступность витаминов с хозяином и способствовать возникновению у последнего гиповитаминоза, как показано при воспалительных заболеваниях кишечника [102, 104].

ВИТАМИН В1 (ТИАМИН)

Витамин В1 – важнейший витамин в энергетическом обмене, метаболизме углеводов, жиров, белков. В клетках-мишенях тиамин подвергается фосфорилированию при участии тиаминпирофосфокиназы, с образованием тиаминмонофосфата (ТМР), тиаминпирофосфата (ТРР) и тиаминтрифосфата (ТТР). Основной коферментной формой витамина В1 является ТРР.

Тиамин действует как кофермент пируватдегидрогеназного и α -кетоглутаратдегидрогеназного комплексов, участвующих в метаболизме углеводов (цикл трикарбоновых кислот), а также транскетолазы, которая функционирует в пентозофосфатном пути окисления углеводов и участвует в синтезе жирных кислот. В комплексе с пируватдегидрогеназой (PDH) тиамин вовлекается также в другие метаболические пути, такие как синтез нейротрансмиттеров (ацетилхолина, серотонина) [12, 107], нуклеиновых кислот, липидов [66] и стероидов [149].

Считается, что абсорбция тиамина происходит с помощью активной транспортной системы в тощей и подвздошной кишке, однако высокоаффинные переносчики тиамина THTR1 и THTR2 были идентифицированы в слизистой оболочке толстой кишки человека [194], что свидетельствует о возможности всасывания витамина В1 в толстой кишке. Однако нет данных о значении поступления тиамина в дистальный отдел кишечника, а также об использовании хозяином витамина В1 бактериального происхождения. По расчетам, продуцируемый микробиотой тиамин обеспечивает всего 2.3% суточной потребности человека в этом витамине [140].

In silico анализ показал, что 56% бактерий, составляющих кишечную микробиоту человека, обладают генами, участвующими в синтезе тиамин. Интересно, что наиболее активными продуцентами ТМР являются представители филумов *Bacteroidetes* и *Fusobacteria*, тогда как среди *Firmicutes* немного видов, способных синтезировать витамин В1 [140]. Пути биосинтеза тиамин широко представлены в энтеротипе 2, обогащенном *Prevotella* (*p_Bacteroidetes*) [14]. Численность рода

Prevotella, как и филума *Bacteroidetes* в целом, сокращается у пациентов с РС [4]. Учитывая, что *Bacteroidetes* является доминантным филумом, уменьшение численности этих микроорганизмов может существенно сказаться на бактериальном пуле тиамин у пациентов с РС.

Биосинтез тиамин и его транспортная система необходимы для роста *in vitro* *Bacteroides thetaiotaomicron* — кишечной бактерии, обладающей мощным метаболическим потенциалом и снабжающей других членом микробного сообщества пищевыми субстратами [51]. Это свидетельствует о том, что уровень тиамин в толстой кишке важен для поддержания структуры кишечного микробиома, и его дефицит может приводить к кишечному дисбиозу в результате элиминации важных представителей кишечного микробиома, аукоотрофных по тиамину.

При длительном дефиците тиамин отмечается стойкое поражение многих систем организма, включая мышечную [125], пищеварительную [72] и нервную системы [168], которые поражаются при РС. К дефициту витамина В1 высоко чувствителен мозг, вероятно, из-за его зависимости от энергетического метаболизма и биосинтеза нейротрансмиттеров, опосредованного тиамин-зависимыми ферментами [242]. Кроме того, в повреждении ЦНС, обусловленном дефицитом тиамин, играют роль воспаление, эксайтотоксичность, митохондриальная дисфункция и окислительный стресс, ослабление нейрогенеза, нарушение ГЭБ и миелиногенеза. Недостаточное поступление в организм витамина В1 с пищей влияет на функционирование иммунной системы, нарушая дифференцировку и пролиферацию иммунных клеток [8, 22, 40, 96].

Приведенные выше факты демонстрируют, что дефицит витамина В1 может играть патогенетическую роль при РС, однако опубликовано всего несколько исследований тиамин при рассеянном склерозе и его общепринятой модели — экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЭАЭ).

Так, у пациентов с РС при употреблении диеты с низким содержанием тиамин отмечалось наличие депрессии [57]. Имеется также сообщение о пилотном исследовании с участием 15 пациентов с ремиттирующе-рецидивирующим течением РС (PP-РС), получавших высокие дозы тиамин (10–23 мг/кг/день) дополнительно к основной терапии. Проведенное лечение привело к регрессу симптома усталости, который присутствовал у пациентов до лечения [50]. Хотя в этом исследовании не изучались другие показатели, потенциально тиамин может влиять на процесс демиелинизации, как это показано при митохондриальной энцефалопатии (МЭ), заболевании, при котором также повреждается миелиновая оболочка вследствие сниженной активности PDH.

Фармакологическая стимуляция активности PDH у пациентов с МЭ приводила к уменьшению повреждения миелиновых оболочек и улучшению неврологического статуса пациентов [120].

На модели индуцированного ЭАЭ, у животных с дефицитом витамина В1 усугублялась тяжесть заболевания, что сопровождалось повышенной экспрессией СС-хемокинового лиганда 2 (CCL2) в спинном мозге, пролиферацией Т-клеток, усиленной инфильтрацией ЦНС субпопуляциями Th1 и Th17 клеток, активацией микроглии [108].

Эти исследования показывают, что дефицит тиамин может влиять на течение РС, однако на их основании невозможно сделать вывод о перспективах его применения для лечения РС. Учитывая, что бактерии-продуценты из филума *Bacteroidetes* существенно уменьшаются при РС, добавление диетического тиамин и пробиотических бактерий-продуцентов тиамин может оказаться полезным для восполнения дефицита тиамин.

ВИТАМИН В2 (РИБОФЛАВИН)

Рибофлавин — один из основных антиоксидантов в организме благодаря его участию в цикле восстановления глутатиона. Важнейшие биологически активные формы рибофлавина — флавиномононуклеотид (FMN) и флавинадениндинауклеотид (FAD) являются коферментами большого числа ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях. Известно также, что рибофлавин влияет на выработку и усвояемость других витаминов группы В — В3, В6 и В9, а также железа.

Всасывание рибофлавина происходит в эпителиальных клетках тонкой кишки за счет активного переноса транспортерами RFVT1–3. Максимальное количество рибофлавина, которое может быть абсорбировано при однократной дозе, составляет 27 мг [253], что почти в 20 раз превышает рекомендуемую суточную дозу (табл. 1). Ограниченное всасывание в кишечнике обеспечивает защиту при потреблении высоких доз витамина [27]. При этом 10–15% населения страдают от наследственной мальабсорбции, что приводит к гиповитаминозу [11].

Экспрессия мРНК гена SLC52A1, кодирующего RFVT1, обнаружена также в плаценте, а гена SLC52A2, кодирующего RFVT2, — повсеместно, особенно в мозге и слюнных железах [251], что свидетельствует о важности этого витамина в процессе внутриутробного развития и для деятельности мозга.

Не абсорбированный в тонкой кишке диетический рибофлавин, а также рибофлавин, продуцируемый комменсальными бактериями, составляют пул рибофлавина, присутствующий в дистальном отделе кишечника, где также обнаружен транспортер рибофлавина RFVT3 [229, 230].

В дополнение к молочнокислым бактериям, известным продуцентам рибофлавина в кишечнике, геномный анализ 256 видов кишечных микробов человека показал, что более половины (56%) из них имеют группу генов для биосинтеза рибофлавина *de novo* [140, 233]. Рибофлавин, синтезированный кишечной микробиотой, был способен быстро компенсировать дефицит рибофлавина в рационе у *Caenorhabditis elegans* и мышей [29, 180].

Было высказано предположение, что рибофлавин влияет на рост анаэробных бактерий [119, 225], таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* spp., не способных синтезировать этот витамин ввиду отсутствия соответствующих генов [99]. В совокупности рибофлавин, продуцируемый кишечной микробиотой, выступает как модулятор приспособленности бактерий в кишечном сообществе и к иммунной системе хозяина.

Исследование на небольшой группе взрослых добровольцев показало, что добавление рибофлавина в пищу в течение 14 дней увеличивало количество *F. prausnitzii* и одновременно снижало количество *Escherichia coli* [225]. *F. prausnitzii* является одним из ключевых видов-продуцентов короткоцепочечной жирной кислоты бутирата, необходимой для колоноцитов. Количество этих бактерий уменьшается при многих заболеваниях ЖКТ, а также при РС [160].

Как уже отмечалось, окислительный стресс является одной из причин повреждения нейронов и аксонов, а также миелин-продуцирующих олигодендроцитов. В активных очагах демиелинизации также наблюдается окислительное повреждение астроцитов и нагруженных миелином макрофагов, которое может быть устранено эндогенными антиоксидантами [240]. Диетический рибофлавин, видимо, также способен влиять на интенсивность окислительного стресса за счет своих антиоксидантных свойств.

Дефицит рибофлавина у животных приводит к аномальной миелинизации как в периферической, так и в центральной нервной системе [111]. Совместное применение рибофлавина с IFN β -1a в течение 2-х нед. у мышей с индуцированным ЭАЭ ослабляло двигательные нарушения и повышало уровни мРНК нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в ЦНС, по сравнению с контрольной группой или группой мышей, получавшей только IFN β -1a [165]. Однако в рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании, в котором 29 пациентов с РС получали рибофлавин (10 мг/день) в течение 6 мес., не было отмечено каких-либо улучшений по сравнению с группой плацебо [166]. Причиной этого может быть то, что рибофлавин не накапливается в организме и период его полувыведения из плазмы крови составляет около 2-х часов, а наибольшее

количество рибофлавина после внутривенной инфузии оказывается в миокарде, печени и почках.

В более раннем исследовании (тип случай-контроль) с участием 197 пациентов с РС была показана обратная связь между более высоким индексом массы тела и заболеваемостью РС, а также отмечен защитный эффект употребления растительного белка, тиамина, рибофлавина, кальция и калия [77]. Авторы делают вывод о связи факторов питания, в том числе рибофлавина, с риском/этиологией РС.

Таким образом, рибофлавин оказывает протективное действие на модели ЭАЭ, однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить его роль при РС и отработать эффективные схемы и дозы введения, возможность модуляции биодоступности рибофлавина индигенными и пробиотическими микроорганизмами.

ВИТАМИН В3 (НИАЦИН, НИКОТИНАМИД)

Ниацин (никотиновая кислота) участвует во многих биологических реакциях, включая выработку АТФ, антиоксидантную защиту совместно с витаминами С или Е, а также в синтезе жирных кислот и стероидов, метаболизме липидов, репарации ДНК, дифференцировке клеток [118].

Ниацин и никотинамид являются предшественниками никотинамидадениндинуклеотида (NAD) и фосфорилированной формы – никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADP), которые служат коферментами в более, чем 200 окислительно-восстановительных реакциях [177]. Никотинамид проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [91] и превращается в NAD в головном мозге всего за 20 мин [220]. Поддержание высоких уровней NAD, как предполагается, может быть полезной стратегией нейропротекции [177].

Ниацин активирует рецептор гидроксикарбоновой кислоты (HCA2), снижает активность транскрипционного фактора NF κ B и хемотаксические сигналы в макрофагах и моноцитах, что приводит к уменьшению нейровоспаления [173]. Кроме того, ниацин оказывает иммуномодулирующее действие, увеличивая количество Treg-клеток, как и бутират, активируя рецептор Gpr109a, тем самым защищая от воспаления толстой кишки [33, 216]. Хотя ниацин не считается основным лигандом этого рецептора, в эпителии толстой кишки, где рецептор экспрессируется, он вполне может использоваться для осуществления ниацином своих эффектов [174, 252]. В кишечнике ниацин модулирует барьерную функцию и оказывает противовоспалительное действие [113, 117, 256]. Одним из проявлений дефицита ниацина может быть диарея на фоне кишечного воспаления [98, 206].

Никотинамид и никотиновая кислота всасываются в тонком кишечнике, два транспортера

(GPR109A, SMCT1) обнаружены также в толстой кишке [130].

Ниацин — единственный витамин, который может синтезироваться в организме из триптофана по кинурениновому пути. Причем диета, обогащенная ненасыщенными жирными кислотами, увеличивает биосинтез ниацина, богатая белком диета снижает, ограничение калорий резко подавляет, насыщенные жирные кислоты не влияют на биосинтез ниацина из триптофана [23, 211, 212, 214]. Кишечные бактерии могут быть дополнительным источником этого витамина [75]. Гены для синтеза ниацина присутствуют в большинстве геномов бактерий, населяющих ЖКТ. Филумы *Actinobacteria* и *Firmicutes* содержат более низкие количества продуцентов *de novo*, чем *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Fusobacteria*. Кроме того, *Actinobacteria* и *Firmicutes* содержат гены путей метаболизма ниацина, которых нет в геномах *Fusobacteria* и *Bacteroidetes*. В общей сложности 63% всех исследованных геномов содержали также пути биосинтеза активной формы витамина В3 — NAD [140].

При использовании ниацина необходимо учитывать как бактериальный синтез, так и продукцию витамина из триптофана, поскольку в высоких дозах (>1000 мг/сутки) никотиновая кислота может вызывать желудочно-кишечные расстройства, оказывать токсическое воздействие на печень и повышать уровень мочевой кислоты [76, 131]. У здоровых людей употребление микрокапсул, содержащих ниацин, которые высвобождают свое содержимое в подвздошной кишке, дозозависимо увеличивало концентрацию ниацина в сыворотке крови [70].

Исследований, имеющих отношение к витамину В3, при РС/ЭАЭ немного. Единственное исследование применения ниацина пациентами с прогрессирующим РС, относится к 1940 году, в котором М.Т. Моог описал 5 клинических случаев [162]. Он использовал следующую схему лечения: попеременные внутримышечные (60–140 мг) и внутривенные (60–160 мг) инъекции ниацина 5 дней в неделю с последующими регулярными (2–3 раза в неделю) внутримышечными инъекциями раствора, содержащего ниацин (120 мг) и тиамин хлорид (33.2 мг). Как видно, в данной схеме используется сочетанное применение витаминов В3 и В1 и 5 случаев недостаточно, чтобы делать выводы об эффективности проведенного лечения.

Исследование на животных показало, что никотинамид предотвращает дегенерацию демиелинизированных аксонов и ослабляет двигательные нарушения при ЭАЭ. Ежедневные инъекции никотинамида (500 мг/кг) мышам с индуцированным ЭАЭ, после того, как у них появились клинические симптомы, снижали тяжесть заболевания, а области воспаления, демиелинизации и потери аксонов были уменьшены по сравнению с

контрольной группой [115]. Аналогичные результаты были получены при применении меньшей дозы (100 мг/кг) ниаспана — пролонгированной формы ниацина [254]. На фоне сниженной тяжести заболевания у животных авторы наблюдали стимуляцию олигодендрогенеза и регенерации аксонов. Интересно, что более высокие дозы — 200 и 400 мг/кг не оказывали протективного действия. Стимуляция ремиелинизации ниацином отмечалась также в модели демиелинизации, индуцированной лизолецитином [184]. В этом исследовании примечательно то, что ниацин стимулировал ремиелинизацию у старых мышей, в возрасте, когда процесс ремиелинизации ухудшается.

Ниацин также оказывает влияние на микробиоту кишечника. Показано, что добавление ниацина или триптофана, из которого может образовываться ниацин, восстанавливало состав кишечной микробиоты у мутантных Ace2 мышей [94]. Кроме того, прием микрокапсулы с отсроченным высвобождением ниацина (900–3000 мг), но не никотинамида (30–300 мг) способствовал значительному увеличению популяции *Bacteroidetes* [70]. Такая специфичность по отношению к ниацину объясняется отсутствием ферментов никотинамидазы и никотинамидфосфорибозилтрансферазы у *Bacteroidetes*, поэтому они не способны метаболизировать никотинамид [76]. Это подтверждает, что ниацин, но не никотинамид в дистальном отделе кишечника поддерживает рост видов *Bacteroidetes*. Можно предположить, что наблюдаемое уменьшение численности этого бактериального таксона у части пациентов с РС может быть связано с недостаточным содержанием ниацина в нижних отделах ЖКТ, и что ниацин можно использовать для восстановления популяции *Bacteroidetes*. Наличие дефицита ниацина отмечено в единственном опубликованном исследовании у монгольского пациента с РС [127].

Важно отметить, что никотиновая кислота может повышать уровень гомоцистеина и снижать уровни витаминов В6 и В12, как показано на модели атеросклероза у крыс [26], что предполагает необходимость контроля уровня гомоцистеина и его коррекции, например, введением витаминов В6 и В12.

В совокупности представленные исследования свидетельствуют о том, что ниацин может оказывать нейропротективное действие, стимулировать ремиелинизацию и модулировать микробный состав в кишечнике. Это предполагает перспективность использования ниацина и ниацин-продуцирующих пробиотических бактерий при рассеянном склерозе, однако необходимы дополнительные исследования.

ВИТАМИН В5 (ПАНТОТЕНОВАЯ КИСЛОТА)

Пантотеновая кислота существует в основном в виде производных кофермента А (CoA), ацетил-CoA, ацил-CoA, белка АСР (acyl-carrier protein) и 4-фосфопантотеина. Пантотеновая кислота необходима для метаболизма жиров, углеводов, аминокислот, синтеза жирных кислот, фосфолипидов, холестерина, гистамина, ацетилхолина, гемоглобина, стимулирует образование глюкокортикоидов, формирование антител, способствует усвоению других витаминов.

Всасывание пантотеновой кислоты происходит через кишечную петлю натрий-зависимыми переносчиками поливитаминов (SMVT, SLC5A6) в тонкой кишке, в толстой кишке также обнаружен транспортер SMVT, однако прямых доказательств всасывания пантотеновой кислоты в толстой кишке нет [79, 247]. Вопросы о том, может ли пантотеновая кислота в дистальном отделе кишечника быть питательным веществом для хозяина, и влияет ли ее доступность на состав кишечной микробиоты и функцию клеток-хозяев остаются открытыми.

Геномный анализ 256 репрезентативных организмов микробиоты кишечника человека показал, что почти все *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* содержат гены полного пути синтеза пантотената *de novo*, эти гены имеются лишь у отдельных представителей *Actinobacteria* и *Firmicutes* [140]. Предполагается, что повышенное потребление пантотеновой кислоты связано с увеличением относительной численности *Actinobacteria* [43, 140]. Интересно, что род *Bifidobacterium*, относящийся к *Actinobacteria*, чрезмерно увеличивается у пациентов с РС, особенно при большей тяжести по расширенной шкале оценки степени инвалидизации — EDSS (Expanded Disability Status Scale) и при обострении [3]. Требуется дальнейшие исследования, чтобы уточнить влияние дефицита и добавок пантотеновой кислоты на состав кишечной микробиоты в целом и на отдельные бактериальные виды с различной ролью при РС, а также выяснить, как это сказывается на течении заболевания.

Этот витамин широко распространен, поэтому дефицит пантотеновой кислоты встречается редко. Обычно он наблюдается при синдроме мальабсорбции, при недостаточном содержании в рационе белков и жиров, при длительном применении антибиотиков. Сообщается, что у мышей, получавших антибиотики, проявляются признаки дефицита пантотеновой кислоты [224].

Многие симптомы, наблюдаемые при недостатке витамина В5 (покалывание и онемение пальцев ног, нарушение координации, усталость, утомляемость, депрессия, диспепсические расстройства и пр.), характерны также для РС.

Циркулирующая форма витамина В5 — 4'-фосфопантотенат участвует в регуляции уровня же-

леза, необходимого для транспорта кислорода в головном мозге, переноса электронов, синтеза нейротрансмиттеров, образования и регенерации миелина [227]. Высокий уровень железа может приводить к образованию свободных радикалов и нейротоксичности, что наблюдается в головном мозге, как при РС, так и при других нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера) [223].

Приведенные данные демонстрируют, что как дефицит, так и избыток витамина В5 может негативно влиять на течение РС. Более определенный вывод невозможно сделать, так как мы не обнаружили исследований на эту тему ни на модели ЭАЭ, ни при РС.

ВИТАМИН В6 (ПИРИДОКСИН, ПИРИДОКСАМИН, ПИРИДОКСАЛЬ)

Витамин В6 — групповое название трех производных пиримидина: пиридоксина, пиридоксала и пиридоксамина. Активной формой витамина В6 является пиридоксаль-5'-фосфат, который выступает в роли кофермента более, чем в 140 ферментативных реакциях, связанных с метаболизмом аминокислот, сахаров, липидов, холина и незаменимых ненасыщенных жирных кислот, а также с синтезом нейротрансмиттеров, действует как кофермент кинуренинового пути метаболизма триптофана, кофермент в синтезе сфинголипидов, кофермент в образовании одноуглеродных фрагментов и метаболизме гомоцистеина, важен для поддержания иммунной системы [176]. Маркеры системного воспаления отрицательно коррелируют с уровнями пиридоксина [63].

Пиридоксаль-5'-фосфат (PLP) — распространенная коферментная форма витамина В6 может синтезироваться бактериями *de novo* двумя путями [140]. Большинство *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Proteobacteria* (примерно 50% из исследованных 256 геномов кишечной микробиоты человека) способны продуцировать витамин В6 *de novo*, по крайней мере одним из этих путей. Бактериальное происхождение витамина В6 в толстой кишке мышей продемонстрировано в эксперименте Miki T. et al. [154]. Истощение микробиоты кишечника у мышей коктейлем антибиотиков в течение недели приводило к снижению (с 0.4–0.5 мг/100 г до 0.1–0.2 мг/100 г) концентрации витамина В6 в содержимом толстой кишки, причем количество витамина В6 частично восстанавливалось введением *Bacteroides acidifaciens* [154]. Большинство *Firmicutes* не имеют всех необходимых генов для синтеза витамина В6 [140], что согласуется с данными об отрицательной корреляции относительной численности представителей филума *Firmicutes* — *Blautia*, *Coprococcus* и *Roseburia* с количеством генов, связанных с метаболизмом витамина В6 [210].

Поддержание оптимального уровня витамина В6 в клетках необходимо для адекватного иммунного ответа в норме и при заболеваниях [93, 152, 183], и кишечная микробиота играет в этом немаловажную роль. По расчетам [140], бактерии способны обеспечить до 86% суточной потребности хозяина в этом витамине, что является самым большим количеством из всех 8 витаминов группы В (табл. 1).

Дефицит пиридоксина наблюдается редко, обычно генетически обусловлен, возникает в результате нарушения всасывания или вызывается длительным применением лекарств, влияющих на метаболизм пиридоксина, таких как леводопа-карбидопа, изониазид или гидралазин гидрохлорид, гидразины и пеницилламины [158]. При дефиците пиридоксина отмечаются нарушения психоэмоциональной сферы, кожные проявления, может развиваться полинейропатия.

Опубликовано несколько противоречивых исследований о содержании витамина В6 при РС — сообщается как о нормальных или превышающих нормальные уровни витамина В6, так и о сниженных уровнях В6 в сыворотке крови пациентов с РС по сравнению с контрольной группой [172, 195].

Витамин В6 совместно с витаминами В9 и В12 является кофактором в превращении гомоцистеина, который оказывает нейротоксическое и нейровоспалительное действие [172]. Однако не наблюдалось значимой корреляции между уровнями витамина В6 и гомоцистеина в сыворотке крови пациентов с РС [159].

Поглощение гомоцистеина В6-зависимым путем приводит к образованию цистеина, участвующего в образовании миелина. Кроме того, витамин В6 играет важную роль в синтезе сфингомиелинов, также являющихся важным компонентом миелиновой оболочки [36]. Это предполагает его роль в процессах миелинизации/ремиелинизации. Действительно, при дефиците пиридоксина в пище у экспериментальных животных развивается демиелинизация [228].

Дефицит пиридоксина ассоциирован с повышенным уровнем воспаления, а добавление витамина В6 подавляет экспрессию генов цитокинов, ингибируя NF- κ B зависимый путь, опосредованный TLRs, а также инфламмосому NLRP3 в макрофагах, стимулированных ЛПС [197, 231]. В высоких дозах витамин В6 способен ослаблять воспаление в эпителиальной кишечной ткани, как показано на модели воспалительного заболевания кишечника у мышей с делецией гена IL-10 [207]. Дефицит витамина В6 обнаруживается примерно у 30% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) [239]. Так как существует высокая коморбидность ВЗК с РС, и кишечник считается местом инициации патологических процессов при РС, подавление воспаления в кишечнике может быть стратегией лечения

РС. Эффективен ли витамин В6 для этого, на данный момент не известно. Но витамин В6 (20 мг/кг) может оказывать противовоспалительное действие за счет снижения уровней провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF- α и IL-6, как показано при ревматоидном артрите [101] и на модели ЭАЭ у мышей C57BL/6 [64], что способствует ослаблению тяжести заболевания [64].

Исследований по использованию витамина В6 при РС мы не обнаружили. Возможно, это связано с тем, что длительное (несколько лет) употребление витамина В6 или его употребление в высоких дозах (>50 мг/сут) может приводить к развитию полинейропатии с демиелинизацией [44, 164]. Примечательно, что все препараты, вызвавшие побочные эффекты у людей, содержали пиридоксин (неактивная форма), который конкурирует с пиридоксальфосфатом (активная форма), в результате чего ингибируются зависимые от витамина В6 ферменты, что приводит к ситуации, аналогичной дефициту витамина В6 [245]. Одним из путей с участием пиридоксальфосфата является кинурениновый путь, в котором триптофан метаболизируется до никотинамида, а промежуточными продуктами являются хинолиновая кислота, кинуренин, 3-гидроксикинуренин (3-ГК) и 3-гидроксиантралиловая кислота [238]. 3-ГК — нейротоксичное соединение, связанное с заболеваниями ЦНС [203]. Vrolijk M.F. et al предлагают заменить пиридоксин на пиридоксаль или пиридоксальфосфат в фармакологических препаратах витамина В6, чтобы избежать нейротоксических эффектов [245]. Возможно, что применение активных форм витамина В6 или бактерий, которые продуцируют эти формы витамина В6, найдет применение при РС в будущем.

ВИТАМИН В7 (БИОТИН)

Биотин является важным кофактором пяти карбоксилаз, участвующих в синтезе жирных кислот и выработке энергии, участвующих в метаболизме углеводов, жирных кислот и аминокислот (лейцина), процессе глюконеогенеза, синтеза пуринов, миелинизации.

Дефицит биотина встречается редко, но может наблюдаться у пациентов, употребляющих большое количество сырых яичных белков, или при некоторых редких генетических вариантах. Дефицит биотина вызывает дерматит, энцефалопатию, миалгии и невропатию.

Всасывание биотина как в тонком, так и в толстом кишечнике опосредуется переносчиком SMVT, кодируемым геном SLC5A6 [194]. На процесс абсорбции биотина в толстой кишке влияют липополисахариды [132]. Это показывает, что уровень грамотрицательных бактерий в составе кишечной микробиоты может влиять на всасывание и доступность биотина для хозяина.

Геномный анализ 256 репрезентативных организмов микробиоты кишечника человека показал, что 40% из них способны к синтезу витамина B7 *de novo*. [140]. Исследования показали, что филумы *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* и *Proteobacteria* содержат гены, ответственные за синтез биотина [140, 258]. Так, у людей с энтеротипом *Bacteroides* в микробиоме отмечается повышенная экспрессия четырех ферментов пути биосинтеза биотина [14]. Выявлено, что в геноме *Actinobacteria* отсутствует важный ген биосинтеза биотина, при этом 83% представителей *Actinobacteria* в геноме содержат переносчик биотина, что указывает на их потребность в этом витамине [140]. Предполагается возможность контролирования заболевания при высоком содержании *Actinobacteria*, путем регулирования доступности биотина в кишечнике [80]. *Lactobacillus murinus* также поглощает биотин, тем самым снижая его доступность в кишечнике. Таким образом, существует конкуренция за использование биотина между хозяином и бактериями [95].

Мы обнаружили единственное исследование, в котором оценивался уровень биотина в спинномозговой жидкости при РС. В исследовании приняли участие 170 пациентов с различными неврологическими расстройствами, из которых 33 пациента были с РС. Сниженный уровень биотина в спинномозговой жидкости по сравнению с контрольной группой (136 ± 75 мг/л; $p = 0.001$) отмечался у пациентов с РС (79 ± 28 мг/л) или с эпилепсией (82 ± 21 мг/л) [10].

Опубликовано около 15 работ по использованию высоких доз (100–600 мг/сут) биотина для лечения прогрессирующих форм РС. Предполагалось, что высокие дозы биотина будут оказывать терапевтический эффект у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом посредством двух различных и дополняющих друг друга механизмов: стимулирование ремиелинизации аксонов за счет увеличения продукции миелина и уменьшение гипоксии аксонов за счет увеличения выработки энергии.

Первые пилотные исследования действительно показали хороший эффект проводимого лечения, более чем у 90% пациентов наблюдалось клиническое улучшение в течение 9.2 мес. при применении биотина в дозах от 100 до 300 мг/сут [205]. После этого исследования в 12-месячном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании сравнивали прием 100 мг биотина 3 раза в день с плацебо у 154 пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом; двигательные показатели умеренно улучшились среди участников, принимавших биотин (12.6%), по сравнению с теми, кто получал плацебо (0%) [235]. Позитивный эффект высокодозного биотина отмечен также Guillevin et al., (2019) у 19 пациентов с РС [86].

Однако в большинстве опубликованных работ не отмечалось эффекта лечения биотином [48, 52, 53, 69, 146] или даже у части пациентов отмечалось некоторое ухудшение в виде увеличения числа обострений и МРТ активности [30, 58]. Описан также случай развития транзиторной миопатии у пациентки на фоне лечения высокой дозой биотина, который компенсировался после отмены биотина [141]. Рядом авторов отмечалось также влияние терапии биотином на лабораторные анализы крови, в частности, при определении тиреотропного гормона, витамина D, креатинкиназы, тропонина и специфического антигена простаты [215]. В этих исследованиях не оценивался уровень биотина, поэтому нельзя исключить, что у пациентов, не отвечавших на терапию или имевших нежелательные явления, не наблюдалось дефицита биотина, в том числе из-за достаточного микробного синтеза. Например, при ВЗК, как показано в исследовании Das et al., распространены виды, потенциально синтезирующие биотин, а виды-ауксотрофы (имеющие гены переносчиков биотина) были значительно менее распространены у субъектов с ВЗК по сравнению со здоровым контролем [54].

Проведенные исследования показывают, что биотин может играть роль при РС, однако необходимы дальнейшие исследования для определения роли дефицита биотина в РС и механизма действия добавок биотина в высоких дозах у пациентов с РС, для выявления целевой группы пациентов, кому будет полезна данная терапия.

ВИТАМИН В9 (ФОЛАТЫ)

Витамин В9, или фолаты (фолиевая кислота), представляют собой ряд биомолекул, характеризующихся наличием комплекса субъединиц птерина, парааминобензойной кислоты (pABA) и глутамата [35], основной биологически доступной формой является тетрагидрофолат (THF) [190]. Фолаты необходимы для нескольких метаболических процессов, включая одноуглеродный перенос, метаболизм метилирования посредством синтеза S-аденозилметионина (SAM) и синтез тимидилатов, пуринов и некоторых аминокислот, участвующих в синтезе и репликации нуклеотидов, репарации и метилировании ДНК [24, 39]. Дефицит фолатов связан с нестабильностью ДНК и разрушением фосфолипидных мембран и, таким образом, может повлиять на целостность миелина [24, 39], а также на функции Трег клеток [112, 163]. Дефициту фолиевой кислоты способствует ряд заболеваний (мальабсорбция, шунтирование желудка, дисфункция поджелудочной железы, воспалительные заболевания кишечника, целиакия, хроническая гемолитическая анемия, алкоголизм), веганская или вегетарианская диеты, прием определенных лекарств (метформин, метотрексат, сульфасалазин, триме-

топрим, пириметамин, дифенилгидантоин, фенобарбитал, фенитоин, вальпроевая кислота и карбамазепин) [186]. Одним из проявлений дефицита фолиевой кислоты является нарушение целостности кишечника и персистирующая диарея [21].

Диетический фолат существует преимущественно в виде полиглутамата и гидролизуетс в кишечнике до моноглутамата, который всасывается в тощей кишке за счет активного и пассивного транспорта. В крови циркулирует в основном 5-метилтетрагидрофолат, который переносится в клетки транспортерами.

Дополнительным источником витамина В9, обеспечивающим ~37% суточной потребности организма, является синтезированный кишечной микробиотой пул [140]. Биосинтез фолиевой кислоты представляет сложный процесс, состоящий из 16 ферментативных реакций [114]. Геномный анализ 256 репрезентативных организмов микробиоты кишечника человека показал, что 43% бактериальных геномов имеют гены пути синтеза фолиевой кислоты *de novo*. Путь биосинтеза фолиевой кислоты присутствует почти во всех геномах *Bacteroidetes*, а также в большинстве *Fusobacteria* и *Proteobacteria*, но редко встречается в геномах *Actinobacteria* и *Firmicutes*, в основном из-за отсутствия пути биосинтеза рАВА [140]. *Bacteroidetes* (рода *Prevotella*, *Bacteroides*, *Porphyromonas*) синтезируют фолат *de novo* из фосфоенолпирувата и гуанозинтрифосфата (GTP) [109, 179]. В другом исследовании, анализировавшем 512 референсных геномов из кишечного микробиома человека, обнаружено, что бактерии, относящиеся к филумам *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Verrucomicrobia* способны синтезировать ТНФ, из них 77% бактериальных геномов содержат гены, способные синтезировать ТНФ в присутствии рАВА, 57% бактериальных геномов содержат гены, участвующие в синтезе ТНФ из рАВА и дигидроптеринфосфата и только 68 геномов (филумы *Firmicutes* и *Proteobacteria*) способны для синтеза фолатов *de novo* использовать хоризмат [68]. Эти данные свидетельствуют о том, что большинство кишечных бактерий должно получать предшественники в виде пищевых питательных веществ или микробного перекрестного питания, чтобы продуцировать фолаты. Таким образом, различия в составе комменсальных кишечных микробов, продуцирующих глутамилированные производные фолиевой кислоты, могут влиять на биодоступность фолиевой кислоты в кишечнике [68] и в циркуляции [190]. Основным депо фолиевой кислоты является толстая кишка [126], но этот пул не влияет на уровень фолиевой кислоты в плазме [243].

Крысы, которых кормили пробиотическими бифидобактериями, продуцирующими фолиевую кислоту, демонстрировали повышенный уровень фолиевой кислоты в плазме, что подтверждает выработку и усвоение витамина *in vivo*. Та же до-

бавка при введении людям повышала концентрацию фолиевой кислоты в фекалиях [190].

Фолаты, продуцируемые бактериями, могут поглощаться переносчиками фолиевой кислоты в толстой кишке крысы, свиньи и человека [18, 19, 133, 189].

В отличие от пищевых витаминов, которые в основном всасываются в тонком кишечнике, микробные метаболиты фолиевой кислоты в основном всасываются в толстой кишке, где они вырабатываются и ассимилируются в тканях хозяина [194]. Люминальный фолат или метаболиты, полученные из фолиевой кислоты участвуют в регуляции иммунной функции [122, 252]. Предполагается, что он влияет на метилом Т-клеток, но механизм этого не ясен [139].

В лонгитюдном исследовании с участием 101 пациента с РС был определен статус питания и его связь с утомляемостью. Показано, что ежедневное употребление фолиевой кислоты, а также витамина D, кальция и магния у всех пациентов было значительно ниже, чем рекомендуемая суточная доза, и диета с низким содержанием фолиевой кислоты коррелировала с высокой утомляемостью у пациентов с РС [31].

Исследований по оценке уровня фолиевой кислоты достаточно много, но только в когорте из 21 пациента (Дания) с РС в сыворотке крови уровень фолиевой кислоты был ниже, чем в контрольной группе [106]. Низкий или пониженный уровень фолиевой кислоты, обнаруживаемый у пациентов с РС, может быть связан с предыдущим лечением кортикостероидами [73]. Добавление фолиевой кислоты (200–300 мкг/день) пациентам с РС улучшало неврологический статус пациентов, способствовало регенерации миелина и улучшению общего состояния [116, 241]. В другом исследовании сравнивались эффекты короткого курса иммуносупрессии (циклофосфамид 400–500 мг) у 22 пациентов с РС и сочетанной терапии циклофосфамида с фолиевой кислотой (1 мг 5 раз в неделю в течение 2 нед.) у 20 пациентов. Обе схемы лечения показали одинаковое прогрессирование заболевания [138].

На модели фокального ЭАЭ у крыс оценивалось противовоспалительное действие комплекса фолат-аминоптерин (ЕС2319). ЕС2319 хорошо переносился крысами, ослаблял воспаление, уменьшал размеры очагов демиелинизации, снижал экспрессию рецептора фолата FR- β , который у пациентов с РС экспрессируется в хронических активных очагах [67]. Эффекты препарата проявлялись в хроническую прогрессирующую фазу ЭАЭ, но не в острую фазу заболевания [67].

Несомненно, фолиевая кислота является важной регуляторной молекулой, которая может предотвратить связанные с метилированием изменения, способствующие демиелинизации. Недостаточное количество данных о связи между

фолиевой кислотой и РС требует дополнительных экспериментальных и клинических исследований роли фолиевой кислоты при нейродегенеративных заболеваниях, таких как РС и возможности ее использования в лечении пациентов. Учитывая, что витамин В9 и витамин В12 являются биологически взаимосвязанными витаминами, функциональная недостаточность фолиевой кислоты может быть связана с дефицитом витамина В12 и необходимо изучать совместные эффекты этих двух витаминов.

ВИТАМИН В12 (КОБАЛАМИН)

Название “витамин В12” (кобаламин) относится ко всем формам группы химически родственных кобальт-содержащих витаминных соединений [178]. Метил-В12 форма витамина является коферментом цитоплазматической метионинсинтетазы (ЕС 2.1.1.13), поэтому, как и витамин В9, является важным кофактором в реакциях метилирования, необходима для синтеза и репарации ДНК. 5'-дезоксаденозил-В12 форма витамина является коферментом митохондриальной метилмалонил-КоА-мутаза (ЕС 5.4.99.2), которая играет роль в катаболизме жирных кислот с нечетной цепью, аминокислот с разветвленной цепью и холестерина [178]. Показано участие витамина В12 в нормальном функционировании нервной системы [248], в формировании миелиновой оболочки [157] и в модуляции активности иммунной системы [202].

Витамин В12 требуется в наименьшем количестве из всех витаминов, его катаболизм очень медленный, а абсорбция ограничена, около 1 мкг всасывается из разовой дозы витамина, следующая доза может быть абсорбирована с той же эффективностью только через 4–6 ч [194]. Витамин В12 транспортируется в клетки белками-переносчиками (гаптокоррином, внутренним фактором, транскобаламином), причем основная часть (80%) витамина В12 транспортируется в неактивной форме [192–194].

Хотя дефицит витамина В12 обычно связан с макроцитарной анемией, неврологические осложнения (миелопатия, периферическая невропатия, когнитивные и аффективные симптомы) часто возникают при отсутствии гематологических проявлений [218]. Дефицит витамина В12 встречается у пациентов с мальабсорбцией, в том числе у тех, кто перенес шунтирование желудка, у пациентов с недостаточностью поджелудочной железы, у пациентов с пернициозной анемией, у лиц, придерживающихся веганской или вегетарианской диеты, или у людей, длительно принимающих определенные лекарства, такие как метформин или антациды. До 20% людей старше 60 лет имеют нарушенный статус В12 [83].

Витамин содержится исключительно в пище животного происхождения. Биосинтез основной

структуры витамина В12 осуществляется только бактериями, которые обычно производят гидроксикобаламин. Путь биосинтеза кобаламина присутствует в 42% из 256 референсных геномов HGM, все необходимые гены обнаружены в филуме *Fusobacteria*, у половины геномов *Bacteroidetes*, и у отдельных представителей *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [140]. Среди наиболее активных продуцентов витамина В12 — представители *Pseudomonas* spp. и *Klebsiella* spp., продуцирующие активную форму витамина В12, тогда как *Clostridia*, *Veillonella* и *Fusobacteria* преимущественно синтезировали аналоги витамина В12 [9]. В двух других исследованиях показано, что около 80% бактерий содержат гены, кодирующие кобаламин-зависимые ферменты, то есть эти бактерии потребляют кобаламин, при этом большинство из них не имеет генов, необходимых для его синтеза [55, 255]. Это доказывает, что кобаламин такими бактериями поглощается из окружающей среды.

Помимо кобаламина, кишечные бактерии могут продуцировать различные производные корриноидов [87, 128, 150], как минимум, 27 различных семейств [55, 56]. Усвоение этих корриноидов бактериями осуществляется с помощью транспортеров и рецепторов для поглощения корриноидов [55, 56]. Примечательно, что ряд бактерий, в частности некоторые *Bacteroidetes* получили гены, кодирующие эти транспортеры, путем горизонтального переноса генов из других бактерий [74]. Вероятно, конкуренция и обмен кобаламином, а также его аналогами потенциально могут определять как состав и приспособленность кишечного микробиома, так и статус витамина В12 у человека [56, 81].

Имеется большое количество публикаций по изучению уровня кобаламина при РС, в которых демонстрируется наличие его дефицита (см. ниже). Некоторые пациенты с рассеянным склерозом также страдают мегалобластной анемией или макроцитозом — известными признаками дефицита витамина В12 [185]. Дефицит кобаламина приводит к нарушению синтеза миелина и включению в него аномальных жирных кислот [84].

Всплеск интереса к витамину В12 при рассеянном склерозе отмечался в 1950–1960-е гг. В тот период было опубликовано свыше 15 статей, в которых исследовался уровень витамина В12, однако данные были противоречивыми. В последнее время интерес к витамину В12 возобновился.

У 35 пациентов с РС во время обострения были отмечены более низкие уровни витамина В12 в сыворотке по сравнению с 30 здоровыми людьми из контрольной группы [124]. Аналогично, у 75 пациентов с ремиттирующим РС уровни витамина В12 в сыворотке крови были значительно ниже, чем у здоровых людей [161], при этом выявлена корреляция сниженного уровня витамина В12 с РС [185]. Однако в японской когорте из

24 пациентов с РС не было различий в уровнях витамина В12 в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой [121], как и в стадии ремиссии у 60 пациентов с РС [167].

В двух исследованиях сообщалось о снижении уровня витамина В12 в спинномозговой жидкости пациентов с РС [170, 200].

Таким образом, дефицит кобаламина, как и фолиевой кислоты является одним из наиболее часто наблюдаемых дефицитов витаминов группы В у пациентов, страдающих РС. Эти витамины являются важными кофакторами в превращении токсичного гомоцистеина в метионин [186], поэтому не удивительно, что на фоне дефицита кобаламина и фолатов отмечается повышенный уровень гомоцистеина [28, 161, 244]. Мета-анализ 8 исследований подтвердил связь низких уровней витаминов В12 и В9 в сыворотке крови и повышенного уровня гомоцистеина с патогенезом РС [257].

Высокий уровень гомоцистеина приводит к активации иммунной системы, нейровоспалению и усилению окислительного стресса, что является токсичным для клеток ЦНС и способствует нейродегенерации [20, 88, 118, 129, 171, 217]. Высокий уровень гомоцистеина у пациентов с РС связан с клиническим прогрессированием заболевания [191, 232], а более низкие уровни В12 в сыворотке связаны с более ранним возрастом начала рассеянного склероза [198].

Дефицит витамина В12 может нарушать ремиелинизацию при РС, поскольку он играет ключевую роль в синтезе фосфолипидов. Ремиелинизация *in vivo* после введения высоких доз метилкобаламина (1 мг/кг/день) без каких-либо побочных эффектов отмечалась у крыс с повреждением нерва [175].

Существенно меньше работ по лечению пациентов с РС кобаламином.

Сообщалось, что применение высоких доз метилкобаламина (60 мг/день в течение 6 месяцев) снижало у пациентов с прогрессирующим РС риск рецидива, улучшало показатели по шкале EDSS, а также зрительные и стволовые слуховые вызванные потенциалы [121, 199].

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании с участием 138 пациентов с РС, витамин В12 в дозе 1 мг, вводимый внутримышечно в течение 24 нед., снизил тяжесть заболевания по шкале неврологической инвалидности (GNDS) на 2 балла, что, согласно шкале, является значительным улучшением [246].

Протективное действие отмечалось также при использовании витамина В12 в комплексной терапии. Так, добавление витамина В12 к иммуномодулирующей терапии (IFN- β) на модели ЭАЭ практически полностью нормализовало двигательную функцию у животных, при этом интенсивность демиелинизации и астроцитоза была ослаблена [144]. Добавление В12 вместе с пакли-

таксолом также существенно уменьшило клинические признаки ЭАЭ у мышей, что сопровождалось подавлением инфильтрации Т-клеток в ЦНС, снижением астроцитоза и уменьшением уровня IFN- γ [145].

Приведенные данные демонстрируют потенциальную пользу терапии метилкобаламином для оптимизации лечения РС, однако для выяснения эффектов регулярного использования витамина В12 требуются дополнительные исследования.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСОВ ВИТАМИНОВ ГРУППЫ В ПРИ РС

Комбинация витаминов В1, В6 и В12 традиционно используется в неврологической практике. Клинические исследования доказали, что использование такой комбинации витаминов более эффективно, чем монотерапия каким-либо из этих витаминов. Видимо поэтому позитивные результаты при монотерапии витаминами наблюдаются лишь у отдельных пациентов.

Системно-биологический анализ в рамках протеома человека выявил многочисленные потенцирующие взаимодействия витаминов В1, В6, В12 на молекулярном уровне, включающие метаболизм аминокислот, углеводов, липидов, формирование структур нейронов, кроветворение, синтез АТФ и другие. Синергичное действие этих трех витаминов способствует поддержанию миелиновой оболочки, регуляции процессов воспаления посредством нейтрализации токсического действия гомоцистеина [6]. Calderon-Ospina C.A. & Nava-Mesa M.O. [41] также придерживаются точки зрения синергизма действия этих витаминов, предполагая, что витамин В1 обеспечивает нервные клетки энергией и защищает от окислительного стресса как антиоксидант, витамин В6 в первую очередь задействован в нейропротекции, а витамин В12 — в регенерации миелина. Фактически, эти три витамина обладают свойствами, которые могут быть полезными при РС.

В недавнем исследовании Mallone et al., (2020), пациенты с РС со стойким нарушением зрения, связанным с рассеянным склерозом, получали перорально комбинацию высоких доз трех витаминов В (В1 — 300 мг, В6 — 450 мг, В12 — 1500 мкг) в качестве дополнительного лечения к основной терапии препаратами, изменяющими течение РС. Повторное обследование пациентов после проведенного в течение 90 дней лечения показало улучшение параметров зрительной функции [142].

Имеется несколько исследований применения витаминов группы В в различных сочетаниях, в том числе, с другими витаминами.

Одним из таких сообщений было исследование Klenner F., проведенное более 40 лет назад, в котором он назначал пациентам с прогрессирующим РС большие дозы никотинамида (100 мг, за

30 мин до еды и сна) и тиамин (300–500 мг, за 30 мин до еды и сна). Такая схема лечения способствовала регрессу симптомов РС и восстанавливала поврежденные нервные клетки [123].

Еще в 2000 г. Johnson S., высказал гипотезу этиологии РС, связанную с дисбалансом определенных микронутриентов: постепенным накоплением меди, кадмия и железа наряду с усиливающимся дефицитом цинка, магния и витаминов B6 и D и предложил использовать добавку комплекса этих микронутриентов в подростковом возрасте, когда в силу физиологических особенностей организма может возникать их дефицит [110].

Сообщалось о многоцентровом рандомизированном исследовании 94 пациентов с ремиттирующим РС и вторично-прогрессирующим РС в стадии обострения, получавших либо базовую терапию (трентал и витамины группы В в виде препарата “Пентовит”), либо эту же терапию вместе с цитофлавином (комбинация никотинамида, рибофлавина, янтарной кислоты и инозина). У всех получавших цитофлавин пациентов отмечен позитивный клинический эффект терапии (более значимый регресс неврологической симптоматики по шкале EDSS по сравнению с группой, не получавшей цитофлавин, снижалась потребность в кортикостероидах для купирования обострения) [5].

В тройном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом клиническом исследовании оценивалась эффективность витаминно-минерального комплекса (1 капсула содержала: 350 мкг витамина А, 7,5 мг витамина D, 75 мг витамина С, 1,1 мг витамина B1, 1,5 мг витамина B6, 400 мкг витамина B9, 2,4 мкг витамина B12, 250 мг кальция, 160 мг магния, 27 мкг селена, 200 мг Q10 и 100 мг L-карнитина). Через 3 мес. лечения (2 капсулы/день) у пациентов уменьшились признаки воспаления и симптомы усталости [32].

На модели ЭАЭ у крыс Dark Agouti был апробирован комплекс 6-ти витаминов группы В (1 ампула: B1 – 40 мг, B2 – 4 мг, B3 – 100 мг, B5 – 10 мг, B6 – 8 мг, B12 – 4 мкг, Бевиплекс® (Galenika, Сербия)). Ежедневные внутривентривенные инъекции в дозе 1,85 мл/кг снизили тяжесть заболевания у крыс и сократили его длительность, при этом проведенное лечение модулировало состав кишечного микробиома [143].

Приведенные исследования показывают, что терапия комплексами витаминов, в том числе с добавками других микронутриентов может представлять перспективную стратегию лечения РС. В этом отношении в качестве биодоступных форм витаминов могут выступать сбалансированные комбинации пробиотических микроорганизмов, которые кроме витаминов будут обеспечивать хозяина и другими необходимыми полезными биологически активными веществами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Позитивное действие витаминов группы В на нервную систему установлено давно, и они традиционно используются в неврологии. Многие клинические симптомы, возникающие при дефиците витаминов группы В, характерны также для рассеянного склероза. В ряде случаев, предпринимавшиеся попытки применять высокие дозы тиамин, ниацин, биотин, рибофлавин для лечения РС были успешными. Действительно, эти витамины способны подавлять воспаление, оказывать нейропротективное действие и способствовать ремиелинизации и, могут рассматриваться как потенциальное средство для лечения РС. В свете установленной роли кишечной микробиоты как в патогенезе РС, так и в синтезе витаминов группы В, мы делаем два предположения. Первое – изменение состава кишечной микробиоты, наблюдаемое при РС, может приводить к дефициту витаминов группы В из-за увеличения количества ауксотрофных видов, особенно на фоне обедненной витаминами группы В диеты и при применении ряда иммуномодулирующих средств. Второе – восполнение дефицита витаминов группы с помощью сбалансированной диеты, синтетических препаратов или пробиотических штаммов, синтезирующих эти витамины, может оказаться перспективной стратегией лечения РС.

Несмотря на разработку улучшенных вариантов лечения ремиттирующего РС, прогрессирование заболевания все еще представляет нерешенную проблему. Применяемая иммуномодулирующая терапия не способствует восстановлению нейронов и не ускоряет процесс ремиелинизации, поэтому поиск веществ, воздействующих на эти мишени, является актуальной задачей. Витамины группы В являются естественными веществами, вовлекаемыми в эти процессы. Сочетанное применение нейропротективных витаминов группы В с основной иммуномодулирующей терапией может влиять на разные патогенетические мишени, а также – помочь снизить нежелательные явления последней и повысить качество жизни пациентов. Выявленные ранее негативные последствия применения витаминов группы В могут быть связаны с тем, что как недостаток, так и избыток витаминов может оказывать неблагоприятное воздействие. В связи с этим необходим персонализированный подход к назначению конкретных витаминов и используемых доз, а также контроль эндогенного уровня витаминов. Кроме того, необходимо понять относительный вклад кишечного микробиома в общий гомеостаз витаминов группы В в организме и, как изменение состава микробиома при РС влияет на статус этих витаминов. Микробный пул витаминов необходимо учитывать при назначении витаминов, так как он может влиять на эффективность лечения.

Работа поддержана грантом РНФ и Санкт-Петербургского Научного Фонда № 22-25-20191.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурасулова И.Н., Клименко В.М. Гетерогенность механизмов повреждения нервных клеток при демиелинизирующих аутоиммунных заболеваниях ЦНС // Росс. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова. 2010. Т. 96. № 1. С. 50.
2. Абдурасулова И.Н., Клименко В.М. Роль иммунных и глиальных клеток в процессах нейродегенерации // Медицинский академический журн. 2011. Т. 1. № 1. С. 12.
<https://doi.org/10.17816/MAJ11112-29>
3. Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Мацулевич А.В. и др. Влияние бифидобактерий в составе кишечной микробиоты на течение рассеянного склероза // Проблемы медицинской микологии. 2022. Т. 24. № 2. С. 38.
4. Абдурасулова И.Н. Роль микробиоты кишечника в патогенезе рассеянного склероза. Часть 1. Клинические и экспериментальные доказательства вовлечения микробиоты кишечника в развитие рассеянного склероза // Медицинский академический журн. 2022. Т. 22. № 2. С. 9.
<https://doi.org/10.17816/MAJ108241>
5. Бисага Г.Н., Одинак М.М., Бойко А.Н., Мельник Ю.Б., Попова Н.Ф. Возможности лечения обострений рассеянного склероза без применения кортикостероидов: роль метаболической и антиоксидантной терапии // Журн. Неврологии и Психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 2. С. 44.
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Прокопович О.А. Синергидные нейропротекторные эффекты тиамин, пиридоксин и цианокобаламина в рамках протеома человека // Consilium Medicum. Неврология и Ревматология (Прил.). 2016. Т. 2. С. 76.
7. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека) // Методические рекомендации (МР 2.3.1.0253-21) от 22.07.2021 г.
8. Abdou E., Hazell A.S. Thiamine deficiency: An update of pathophysiologic mechanisms and future therapeutic considerations // Neurochem. Res. 2015. V. 40. № 2. P. 353.
<https://doi.org/10.1007/s11064-014-1430-z>
9. Albert M.J., Mathan V.I., Baker S.J. Vitamin B12 synthesis by human small intestinal bacteria // Nature. 1980. V. 283. № 5749. P. 781.
<https://doi.org/10.1038/283781a0>
10. Anagnostouli M., Livaniou E., Nyalala J.O. et al. Cerebrospinal fluid levels of biotin in various neurological disorders // Acta Neurol. Scand. 1999. V. 99. № 6. P. 387.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1999.tb07369.x>
11. Anderson B.B., Scattoni M., Perry G.M. et al. Is the flavin-deficient red blood cell common in Maremma, Italy, an important defense against malaria in this area? // Am. J. Hum. Genet. 1994. V. 55. № 5. P. 975.
12. Anzalone S., Vetreno R.P., Ramos R.L., Savage L.M. Cortical cholinergic abnormalities contribute to the amnesic state induced by pyridoxamine-induced thiamine deficiency in the rat // Eur. J. Neurosci. 2010. V. 32. № 5. P. 847.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07358.x>
13. Aring C.D., Spies T.D. Vitamin B deficiency and nervous disease // J. Neurol. Psychiatry. 1939. V. 2. № 4. P. 335.
<https://doi.org/10.1001/jama.1960.73020300005019c>
14. Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome // Nature. 2011. V. 473. P. 174.
<https://doi.org/10.1038/nature09944>
15. Ascherio A., Munger K. L., White R. et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression // JAMA Neurol. 2014. V. 71. № 3. P. 306.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5993>
16. Ascherio A., Munch M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis // Epidemiology. 2000. V. 11. № 2. P. 220.
<https://doi.org/10.1097/00001648-20000300000-00023>
17. Ashoori M., Saedisomeolia A. Riboflavin (vitamin B2) and oxidative stress: a review // Br. J. Nutr. 2014. V. 111. № 11. P. 1985.
<https://doi.org/10.1017/S0007114514000178>
18. Asrar F.M., O'Connor D.L. Bacterially synthesized folate and supplemental folic acid are absorbed across the large intestine of piglets // J. Nutr. Biochem. 2005. V. 16. № 10. P. 587.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.02.006>
19. Aufreiter S., Gregory J.F.3rd, Pfeiffer C.M. et al. Folate is absorbed across the colon of adults: evidence from cecal infusion of (13)C-labeled [6S]-5-formyltetrahydrofolic acid // Am. J. Clin. Nutr. 2009. V. 90. № 1. P. 116.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27345>
20. Au-Yeung K.K.W., Yip J.C.W., Siow Y.L., Karmin O. Folic acid inhibits homocysteine-induced superoxide anion production and nuclear factor kappa B activation in macrophages // Can. J. Physiol. Pharmacol. 2006. V. 84. № 1. P. 141.
<https://doi.org/10.1139/Y05-136>
21. Awuchi C.G., Igwe V.S., Amagwula I.O. Nutritional diseases and nutrient toxicities: a systematic review of the diets and nutrition for prevention and treatment // Int. J. Adv. Acad. Res. 2020. V. 6. № 1. P. 1.
22. Bâ A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues // Cell. Mol. Neurobiol. 2008. V. 28. № 7. P. 923.
<https://doi.org/10.1007/s10571-008-9297-7>
23. Badawy A.A. Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism: Regulatory and Functional Aspects // Int. J. Tryptophan Res. 2017. V. 10. P. 1178646917691938.
<https://doi.org/10.1177/1178646917691938>
24. Baggott J.E., Tamura T. Folate-dependent purine nucleotide biosynthesis in humans // Adv. Nutr. 2015. V. 6. № 5. P. 564.
<https://doi.org/10.3945/an.115.008300>
25. Bagur M.J., Murcia M.A., Jiménez-Monreal A.M. et al. Influence of diet in multiple sclerosis: A systematic review // Adv. Nutr. 2017. V. 8. № 3. P. 463.
<https://doi.org/10.3945/an.116.014191>
26. Basu T.K., Mann S. Vitamin B-6 normalizes the altered sulfur amino acid status of rats fed diets containing pharmacological levels of niacin without reducing niacin's hypolipidemic effects // J. Nutr. 1997. V. 127.

- № 1. P. 117.
<https://doi.org/10.1093/jn/127.1.117>
27. *Bates C.* Riboflavin // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1993. V. 63. № 4. P. 274.
 28. *Besler H.T., Comoglu S.* Lipoprotein oxidation, plasma total antioxidant capacity and homocysteine level in patients with multiple sclerosis // *Nutr. Neurosci.* 2003. V. 6. № 3. P. 189.
<https://doi.org/10.1080/1028415031000115945>
 29. *Biesalski H.K.* Nutrition meets the microbiome: micronutrients and the microbiota // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2016. V. 1372. № 1. P. 53.
<https://doi.org/10.1111/nyas.13145>
 30. *Birnbaum G., Stule J.* High Dose Biotin As Treatment for Progressive Multiple Sclerosis // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2017. V. 18. P. 141.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.09.030>
 31. *Bitarafan S., Harirchian M.-H., Nafissi S. et al.* Dietary intake of nutrients and its correlation with fatigue in multiple sclerosis patients // *Iran. J. Neurol.* 2014. V. 13. № 1. P. 28.
 32. *Bitarafan S., Karimi E., Moghadasi A.N. et al.* Impact of supplementation with "multivitamin-mineral" specially formulated to improve fatigue and inflammatory state in patients with multiple sclerosis: A triple-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Curr. J. Neurol.* 2020. V. 19. № 4. P. 180.
<https://doi.org/10.18502/cjn.v19i4.5545>
 33. *Blad C.C., Tang C., Offermanns S.* G protein-coupled receptors for energy metabolites as new therapeutic targets // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2012. V. 11. № 8. P. 603.
<https://doi.org/10.1038/nrd3777>
 34. *Blaut M., Clavel T.* Metabolic diversity of the intestinal microbiota: Implication for health and disease // *J. Nutr.* 2007. V. 137. P. 751.
<https://doi.org/10.1093/jn/137.3.751S>
 35. *Blom H.J., Shaw G.M., den Heijer M., Finnell R.H.* Neural tube defects and folate: case far from closed // *Nat. Rev. Neurosci.* 2006. V. 7. № 9. P. 724.
<https://doi.org/10.1038/nrn1986>
 36. *Bourquin F., Capitani G., Grütter M.G.* PLP-dependent enzymes as entry and exit gates of sphingolipid metabolism // *Protein Sci.* 2011. V. 20. № 9. P. 1492.
<https://doi.org/10.1002/pro.679>
 37. *Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C. et al.* The gut microbiota influences blood brain barrier permeability in mice // *Sci. Transl. Med.* 2014. V. 6. № 263. P. 263ra158.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759>
 38. *Brestoff J.R., Artis D.* Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system // *Nat. Immunol.* 2013. V. 14. № 7. P. 676.
<https://doi.org/10.1038/ni.2640>
 39. *Brosnan M.E., MacMillan L., Stevens J.R., Brosnan J.T.* Division of labour: how does folate metabolism partition between one-carbon metabolism and amino acid oxidation? // *Biochem. J.* 2015. V. 472. № 2. P. 135.
<https://doi.org/10.1042/BJ20150837>
 40. *Butterworth R.F.* Thiamin deficiency and brain disorders // *Nutr. Res. Rev.* 2003. V. 16. № 2. P. 277.
<https://doi.org/10.1079/NRR200367>
 41. *Calderón-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O.* B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin // *CNS Neurosci. Ther.* 2020. V. 26. P. 5.
<https://doi.org/10.1111/cns.13207>
 42. *Campbell G., Mahad D.J.* Mitochondrial dysfunction and axon degeneration in progressive multiple sclerosis // *FEBS Lett.* 2018. V. 592. P. 113.
<https://doi.org/10.1002/1873-3468.13013>
 43. *Carrothers J.M., York M.A., Brooker S.L. et al.* Fecal Microbial Community Structure Is Stable over Time and Related to Variation in Macronutrient and Micronutrient Intakes in Lactating Women // *J. Nutr.* 2015. V. 145. № 10. P. 2379.
<https://doi.org/10.3945/jn.115.211110>
 44. *Castagnet S., Blasco H., Vourc'h P., Andres C.R., Praline J.* Chronic demyelinating polyneuropathy and B6 hypervitaminosis // *Rev. Med. Interne.* 2010. V. 31. № 12. e1.
<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2010.03.457>
 45. *Castro-Quezada I., Román-Viñas B., Serra-Majem L.* The mediterranean diet and nutritional adequacy: A review // *Nutrients.* 2014. V. 6. № 1. P. 231.
<https://doi.org/10.3390/nu6010231>
 46. *Celis A.I., Relman D.A.* Competitors versus Collaborators: Micronutrient Processing by Pathogenic and Commensal Human-Associated Gut Bacteria // *Mol. Cell.* 2020. V. 78. № 4. P. 570.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.03.032>
 47. *Clemente J.C., Pehrsson E.C., Blaser M.J. et al.* The microbiome of uncontacted Amerindians // *Sci. Adv.* 2015. V. 1. № 3. e1500183.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.1500183>
 48. *Collongues N., Kuhle J., Tsagkas C. et al.* Biomarkers of treatment response in patients with progressive multiple sclerosis treated with high-dose pharmaceutical-grade biotin (MD1003) // *Brain Behav.* 2021. V. 11. № 2. e01998.
<https://doi.org/10.1002/brb3.1998>
 49. *Cordain L., Eaton S.B., Sebastian A. et al.* Origins and evolution of the western diet: Health implications for the 21st century // *Am. J. Clin. Nutr.* 2005. V. 81. № 2. P. 341.
<https://doi.org/10.1093/ajcn.81.2.341>
 50. *Costantini A., Nappo A., Pala M.I., Zappone A.* High dose thiamine improves fatigue in multiple sclerosis // *BMJ Case Rep.* 2013. bcr2013009144.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2013-009144>
 51. *Costliow Z.A., Degnan P.H.* Thiamine Acquisition Strategies Impact Metabolism and Competition in the Gut Microbe *Bacteroides thetaiotaomicron* // *mSystems.* 2017. V. 2. № 5. e00116-17.
<https://doi.org/10.1128/mSystems.00116-17>
 52. *Couloume L., Barbin L., Leray E. et al.* High-dose biotin in progressive multiple sclerosis: A prospective study of 178 patients in routine clinical practice // *Mult. Scler.* 2020. V.26. № 14. P. 1898.
<https://doi.org/10.1177/1352458519894713>
 53. *Cree B.A.C., Cutter G., Wolinsky J.S. et al.* SPI2 investigative teams. Safety and efficacy of MD1003 (high-dose biotin) in patients with progressive multiple sclerosis (SPI2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet Neurol.* 2020. V. 19. № 12. P. 988.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30347-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30347-1)
 54. *Das P., Babaei P., Nielsen J.* Metagenomic analysis of microbe-mediated vitamin metabolism in the human

- gut microbiome // BMC Genomics. 2019. V. 20. № 1. P. 208.
<https://doi.org/10.1186/s12864-019-5591-7>
55. Degnan P.H., Barry N.A., Mok K.C., Taga M.E., Goodman A.L. Human gut microbes use multiple transporters to distinguish vitamin B₁₂ analogs and compete in the gut // Cell Host Microbe. 2014. V. 15. № 1. P. 47.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.12.007>
56. Degnan P.H., Taga M.E., Goodman A.L. Vitamin B12 as a modulator of gut microbial ecology // Cell Metabolism. 2014. V. 20. № 5. P. 769.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.10.002>
57. de la Rubia Ortí J.E., Cuerda-Ballester M., Drehmer E. et al. Vitamin B1 Intake in Multiple Sclerosis Patients and its Impact on Depression Presence: A Pilot Study // Nutrients. 2020. V. 12. № 9. P. 2655.
<https://doi.org/10.3390/nu12092655>
58. Demas A., Cochlin J.-P., Hardy C. et al. Tardive reactivation of progressive multiple sclerosis during treatment with biotin // Neurol. Ther. 2020. V. 9. № 1. P. 181.
<https://doi.org/10.1007/s40120-019-00175-2>
59. den Besten G., van Eunen K., Groen A.K. et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism // J. Lipid Res. 2013. V. 54. № 9. P. 2325.
<https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>
60. Depeint F., Bruce W.R., Shangari N., Mehta R., O'Brien P.J. Mitochondrial function and toxicity: Role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism // Chem. Biol. Interact. 2006. V. 163. № 1–2. P. 94.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2006.04.014>
61. Depeint F., Bruce W.R., Shangari N., Mehta R., O'Brien P.J. Mitochondrial function and toxicity: Role of B vitamins on the one-carbon transfer pathways // Chem. Biol. Interact. 2006. V. 163. № 1–2. P. 113.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2006.05.010>
62. Dinan T.G., Cryan J.F. The microbiome-gut-brain axis in health and disease // Gastroenterol. Clin. North. Am. 2017. V. 46. № 1. P. 77.
<https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007>
63. di Salvo M.L., Contestabile R., Safo M.K. Vitamin B6 salvage enzymes: mechanism, structure and regulation // Biochim. Biophys. Acta. 2011. V. 1814. № 11. P. 1597.
<https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2010.12.006>
64. Du X., Yang Y., Zhan X. et al. Vitamin B6 prevents excessive inflammation by reducing accumulation of sphingosine-1-phosphate in a sphingosine-1-phosphate lyase-dependent manner // J. Cell. Mol. Med. 2020. V. 24. № 22. P. 13129.
<https://doi.org/10.1111/jcmm.15917>
65. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. et al. Diversity of the human intestinal microbial flora // Science. 2005. V. 308. № 5728. P. 1635.
<https://doi.org/10.1126/science.1110591>
66. el-Hindi H.M., Amer H.A. Effect of thiamine, magnesium, and sulfate salts on growth, thiamine levels, and serum lipid constituents in rats // J. Nutr. Sci. Vitaminol (Tokyo). 1989. V. 35. № 5. P. 505.
<https://doi.org/10.3177/jnsv.35.505>
67. Elo P., Li X.-G., Liljenbäck H. et al. Efficacy and tolerability of folate aminopterin therapy in a rat focal model of multiple sclerosis // J. Neuroinflammation. 2021. V. 18. № 1. P. 30.
<https://doi.org/10.1186/s12974-021-02073-7>
68. Engevik M.A., Morra C.N., Röth D. et al. Microbial metabolic capacity for intestinal folate production and modulation of host folate receptors // Front. Microbiol. 2019. V. 10. P. 2305.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02305>
69. Espiritu A.I., Remalante-Rayco P.P.M. High-dose biotin for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials // Mult. Scler. Rel. Disord. 2021. V. 55. P. 103159.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103159>
70. Fangmann D., Theismann E.-M., Türk K. et al. Targeted Microbiome Intervention by Microencapsulated Delayed-Release Niacin Beneficially Affects Insulin Sensitivity in Humans // Diabetes Care. 2018. V. 41. № 3. P. 398.
<https://doi.org/10.2337/dc17-1967>
71. Frame L.A., Costa E., Jackson S.A. Current explorations of nutrition and the gut microbiome: a comprehensive evaluation of the review literature // Nutr. Rev. 2020. V. 78. № 10. P. 798.
<https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz106>
72. Francini-Pesenti F., Brocadello F., Famengo S., Nardi M., Caregaro L. Wernicke's encephalopathy during parenteral nutrition // JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr. 2007. V. 31. № 1. P. 69.
<https://doi.org/10.1177/014860710703100169>
73. Frequin S.T., Wevers R.A., Braam M., Barkhof F., Hommes O.R. Decreased vitamin B12 and folate levels in cerebrospinal fluid and serum of multiple sclerosis patients after high-dose intravenous methylprednisolone // J. Neurol. 1993. V. 240. № 5. P. 305.
<https://doi.org/10.1007/BF00838168>
74. Frye K.A., Piamthai V., Hsiao A., Degnan P.H. Mobilization of vitamin B12 transporters alters competitive dynamics in a human gut microbe // Cell Rep. 2021. V. 37. № 13. P. 110164.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110164>
75. Gasperi V., Sibilano M., Savini I., Catani M.V. Niacin in the central nervous system: an update of biological aspects and clinical applications // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 4. P. 974.
<https://doi.org/10.3390/ijms20040974>
76. Gazzaniga F., Stebbins R., Chang S.Z., McPeck M.A., Brenner C. Microbial NAD metabolism: lessons from comparative genomics // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2009. V. 73. P. 529.
<https://doi.org/10.1128/MMBR.00042-08>
77. Ghadirian P., Jain M., Ducic S., Shatenstein B., Morisset R. Nutritional factors in the aetiology of multiple sclerosis: a case-control study in Montreal, Canada // Int. J. Epidemiol. 1998. V. 27. № 5. P. 845.
<https://doi.org/10.1093/ije/27.5.845>
78. Ghasemi N., Razavi S., Nikzad E. Multiple sclerosis: Pathogenesis, symptoms, diagnoses and cell-based therapy // Cell J. 2017. V. 19. № 1. P. 1.
<https://doi.org/10.22074/cellj.2016.4867>
79. Ghosal A., Lambrecht N., Subramanya S.B., Kapadia R., Said H.M. Conditional knockout of the Slc5a6 gene in mouse intestine impairs biotin absorption // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2013. V. 304. № 1. P. 64.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00379.2012>
80. Gibiino G., Lopetuso L.R., Scaldaferri F. et al. Exploring Bacteroidetes: Metabolic key points and immunological tricks of our gut commensals // Dig. Liver Dis.

2018. V. 50. 7. P. 635.
<https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.03.016>
81. Goodman A.L., McNulty N.P., Zhao Y. et al. Identifying genetic determinants needed to establish a human gut symbiont in its habitat // *Cell Host Microbe*. 2009. V. 6. № 3. P. 279.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2009.08.003>
 82. Gordon H.A., Pesti L. The gnotobiotic animal as a tool in the study of host microbial relationship // *Bacteriological. Rev.* 1971. V. 35. № 4. P. 390.
<https://doi.org/10.1128/br.35.4.390-429.1971>
 83. Green R., Allen L.H., Björke-Monsen A.L. et al. Vitamin B12 deficiency // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2017. V. 3. P. 17040.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.40>
 84. Gröber U., Kisters K., Schmidt J. Neuroenhancement with vitamin B12-underestimated neurological significance // *Nutrients*. 2013. V. 5. № 12. P. 5031.
<https://doi.org/10.3390/nu5125031>
 85. Gu Q., Li P. Biosynthesis of Vitamins by Probiotic Bacteria // *Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health*. 2016. Ch 6. P. 135.
<https://doi.org/10.5772/63117>
 86. Guillevin C., Agius P., Naudin M. et al. ^1H - ^{31}P magnetic resonance spectroscopy: effect of biotin in multiple sclerosis // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2019. V. 6. № 7. P. 1332.
<https://doi.org/10.1002/acn3.50825>
 87. Guimarães D.H., Weber A., Klaiber I., Vogler B., Renz P. Guanylcobamide and hypoxanthylcobamide-Corrinoids formed by *Desulfovibrio vulgaris* // *Arch. Microbiol.* 1994. V. 162. P. 272.
<https://doi.org/10.1007/BF00301850>
 88. Haan M.N., Miller J.W., Aiello A.E. et al. Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: results from the Sacramento area Latino study on aging // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. V. 85. № 2. P. 511.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/85.2.511>
 89. Hadadi N., Berweiler V., Wang H., Trajkovski M. Intestinal microbiota as a route for micronutrient bioavailability // *Curr. Opin. Endocr. Metab. Res.* 2021. V. 20. P. 100285.
<https://doi.org/10.1016/j.coemr.2021.100285>
 90. Hakim M., Kurniani N., Pinzon R.T. et al. Management of peripheral neuropathy symptoms with a fixed dose combination of high-dose vitamin B1, B6 and B12: a 12-week prospective non-interventional study in Indonesia // *Asian J. Med. Sci.* 2018. V. 9. № 1. P. 32.
<https://doi.org/10.3126/ajms.v9i1.18510>
 91. Hanks L.V., Coenen H.H., Rota E. et al. Effect of Huntington's and Alzheimer's diseases on the transport of nicotinic acid or nicotinamide across the human blood brain barrier // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1991. V. 294. P. 675.
https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5952-4_91
 92. Hansen N.W., Sams A. The Microbiotic Highway to Health—New Perspective on Food Structure, Gut Microbiota, and Host Inflammation // *Nutrients*. 2018. V. 10. № 11. P. 1590.
<https://doi.org/10.3390/nu10111590>
 93. Harbige L.S. Nutrition and immunity with emphasis on infection and autoimmune disease // *Nutr. Health*. 1996. V. 10. № 4. P. 285.
<https://doi.org/10.1177/026010609601000401>
 94. Hashimoto T., Perlot T., Rehman A. et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation // *Nature*. 2012. V. 487. P. 477.
<https://doi.org/10.1038/nature11228>
 95. Hayashi A., Mikami Y., Miyamoto K. et al. Intestinal Dysbiosis and Biotin Deprivation Induce Alopecia through Overgrowth of *Lactobacillus murinus* in Mice // *Cell Rep.* 2017. V. 20. № 7. P. 1513.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.07.057>
 96. Hazell A.S., Butterworth R.F. Update of cell damage mechanisms in thiamine deficiency: focus on oxidative stress, excitotoxicity and inflammation // *Alcohol Alcohol*. 2009. V. 44. № 2. P. 141.
<https://doi.org/10.1093/alcac/agn120>
 97. Hedström A.K., Alfredsson L., Olsson T. Environmental factors and their interactions with risk genotypes in MS susceptibility // *Curr. Opin. Neurol.* 2016. V. 29. № 3. P. 293.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000329>
 98. Hegyi J., Schwartz R.A., Hegyi V. Pellagra: dermatitis, dementia, and diarrhea // *Int. J. Dermatol.* 2004. V. 43. № 1. P. 1.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.01959.x>
 99. Heinken A., Khan M.T., Paglia G. et al. Functional metabolic map of *Faecalibacterium prausnitzii*, a beneficial human gut microbe // *J. Bacteriol.* 2014. V. 196. № 18. P. 3289.
<https://doi.org/10.1128/JB.01780-14>
 100. Hoban A.E., Stilling R.M., Ryan F.J. et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota // *Transl. Psychiatry*. 2016. V. 6. № 4. e774.
<https://doi.org/10.1038/tp.2016.42>
 101. Huang S.-C., Wei J.C.-C., Wu D.J., Huang Y.-C. Vitamin B(6) supplementation improves pro-inflammatory responses in patients with rheumatoid arthritis // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2010. V. 64. № 9. P. 1007.
<https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.107>
 102. Huang S., Ma J., Zhu M., Ran Z.V. Status of serum vitamin B12 and folate in patients with inflammatory bowel disease in China // *Intest. Res.* 2017. V. 15. № 1. P. 103.
<https://doi.org/10.5217/ir.2017.15.1.103>
 103. Huskisson E., Maggini S., Ruf M. The role of vitamins and minerals in energy metabolism and well-being // *J. Int. Med. Res.* 2007. V. 35. № 35. P. 277.
<https://doi.org/10.1177/147323000703500301>
 104. Hwang C., Ross V., Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from a to zinc // *Inflamm. Bowel Dis.* 2012. V. 18. № 10. P. 1961.
<https://doi.org/10.1002/ibd.22906>
 105. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2; Sawcer S., Hellenthal G., Pirinen M. et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis // *Nature*. 2011. V. 476. № 7359. P. 214.
<https://doi.org/10.1038/nature10251>
 106. Isager H. Serum folate in patients with multiple sclerosis // *Acta Neurol. Scand.* 1970. V. 46. № 2. P. 238.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1970.tb05619.x>
 107. Jankowska-Kulawy A., Bielarczyk H., Pawełczyk T., Wróblewska M., Szutowicz A. Acetyl-CoA deficit in brain mitochondria in experimental thiamine deficiency encephalopathy // *Neurochem. Int.* 2010. V. 57. № 7. P. 851.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.09.003>

108. Ji Z., Fan Z., Zhang Y. et al. Thiamine deficiency promotes T cell infiltration in experimental autoimmune encephalomyelitis: the involvement of CCL2 // J. Immunol. 2014. V. 193. № 5. P. 2157. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302702>
109. Johnson E.L., Heaver S.L., Walters W.A., Ley R.E. Microbiome and metabolic disease: revisiting the bacterial phylum Bacteroidetes // J. Mol. Med. (Berl). 2017. V. 95. № 1. P. 1. <https://doi.org/10.1007/s00109-016-1492-2>
110. Johnson S. The possible role of gradual accumulation of copper, cadmium, lead and iron and gradual depletion of zinc, magnesium, selenium, vitamins B2, B6, D, and E and essential fatty acids in multiple sclerosis // Med. Hypotheses. 2000. V. 55. № 3. P. 239. <https://doi.org/10.1054/mehy.2000.1051>
111. Johnson W.D., Storts R.W. Peripheral neuropathy associated with dietary riboflavin deficiency in the chicken, I: light microscopic study // Vet. Pathol. 1988. V. 25. № 1. P. 9. <https://doi.org/10.1177/030098588802500102>
112. Kalekar L.A., Schmiel S.E., Nandiwada S.L. et al. CD4+ T cell anergy prevents autoimmunity and generates regulatory T cell precursors // Nat. Immunol. 2016. V. 17. № 3. P. 304. <https://doi.org/10.1038/ni.3331>
113. Kamanna V.S., Kashyap M.L. Mechanism of action of niacin // Am. J. Cardiol. 2008. V. 101. P. 20B. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.02.029>
114. Kanehisa M., Goto S. // KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes // Nucleic. Acids. Res. 2000. V. 28. № 1. P. 27. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.27>
115. Kaneko S., Wang J., Kaneko M. et al. Protecting axonal degeneration by increasing nicotinamide adenine dinucleotide levels in experimental autoimmune encephalomyelitis models // J. Neurosci. 2006. V. 26. № 38. P. 9794. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2116-06.2006>
116. Kanevskaia S.A., Kravets A.S., Slesarenko E.V., Shevchenko V.I., Tkachenko N.V. Folic acid in the combined treatment of patients with disseminated sclerosis and chronic gastritis // Vrach. Delo. 1990. V. 4. P. 96. (In Russ).
117. Karpe F., Frayn K.N. The nicotinic acid receptor—a new mechanism for an old drug // Lancet. 2004. V. 363. P. 1892. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16359-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16359-9)
118. Kennedy D.O. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy—A Review // Nutrients. 2016. V. 8. № 2. P. 68. <https://doi.org/10.3390/nu8020068>
119. Khan M.T., Duncan S.H., Stams A.J.M. et al. The gut anaerobe Faecalibacterium prausnitzii uses an extracellular electron shuttle to grow at oxic-anoxic interphases // ISME J. 2012. V. 6. № 8. P. 1578. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.5>
120. Kimura S., Ohtuki N., Nezu A., Tanaka M., Takeshita S. Clinical and radiologic improvements in mitochondrial encephalomyelopathy following sodium dichloroacetate therapy // Brain Dev. 1997. V. 19. № 8. P. 535. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(97\)00074-0](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(97)00074-0)
121. Kira J., Tobimatsu S., Goto I. Vitamin B12 metabolism and massive-dose methyl vitamin B12 therapy in Japanese patients with multiple sclerosis // Intern. Med. 1994. V. 33. № 2. P. 82. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.33.82>
122. Kjer-Nielsen L., Patel O., Corbett A.J. et al. MR1 presents microbial vitamin B metabolites to MAIT cells // Nature. 2012. V. 491. № 7426. P. 717. <https://doi.org/10.1038/nature11605>
123. Klenner F.B. Response of Peripheral and Central Nerve Pathology to Mega-Doses of the Vitamin B-Complex and Other Metabolites // J. Appl. Nutr. 1973. https://www.tldp.com/issue/11_00/klenner.htm
124. Kocer B., Engur S., Ak F., Yilmaz M. Serum vitamin B12, folate, and homocysteine levels and their association with clinical and electrophysiological parameters in multiple sclerosis // J. Clin. Neurosci. 2009. V. 16. № 3. P. 399. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2008.05.015>
125. Koike H., Watanabe H., Inukai A. et al. Myopathy in thiamine deficiency: Analysis of a case // J. Neurol. Sci. 2006. V. 249. № 2. P. 175. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.06.016>
126. Kok D.E., Steegenga W.T., McKay J.A. Folate and epigenetics: why we should not forget bacterial biosynthesis // Epigenomics. 2018. V. 10. № 9. P. 1147. <https://doi.org/10.2217/epi-2018-0117>
127. Komatsu F., Kagawa Y., Kawabata T. et al. Influence of essential trace minerals and micronutrient insufficiencies on harmful metal overload in a Mongolian patient with multiple sclerosis // Curr. Aging Sci. 2012. V. 5. № 2. P. 112. <https://doi.org/10.2174/1874609811205020112>
128. Kräutler B., Fieber W., Ostermann S. et al. The cofactor of tetrachloroethene reductive dehalogenase of *Dehalosporillum multivorans* is norpseudo-B12, a new type of a natural corrinoid // Helv. Chim. Acta. 2003. V. 86. № 11. P. 3698. <https://doi.org/10.1002/hlca.200390313>
129. Kruman I.I., Culmsee C., Chan S.L. et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity // J. Neurosci. 2000. V. 20. № 18. P. 6920. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-18-06920.2000>
130. Kumar J.S., Subramanian V.S., Kapadia R., Kashyap M.L., Said H.M. Mammalian colonocytes possess a carrier-mediated mechanism for uptake of vitamin B3 (niacin): studies utilizing human and mouse colonic preparations // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2013. V. 305. № 3. P. G207. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00148.2013>
131. Kurnasov O., Goral V., Colabroy K. et al. NAD biosynthesis: identification of the tryptophan to quinolinate pathway in bacteria // Chem. Biol. 2003. V. 10. № 12. P. 1195. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2003.11.011>
132. Lakhan R., Said H.M. Lipopolysaccharide inhibits colonic biotin uptake via interference with membrane expression of its transporter: a role for a casein kinase 2-mediated pathway // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2017. V. 312. № 4. P. C376. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00300.2016>
133. Lakoff A., Fazili Z., Aufreiter S. et al. Folate is absorbed across the human colon: evidence by using enteric-coated caplets containing ¹³C-labeled [6S]-5-formyltetrahydrofolate // Am. J. Clin. Nutr. 2014. V. 100. № 5. P. 1278. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.091785>

134. *Lassmann H., Brück W., Lucchinetti C.* The immunopathology of multiple sclerosis: an overview // *Brain Pathol.* 2007. V. 17. № 2. P. 210.
<https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00064.x>
135. *Lassmann H.* Multiple sclerosis: Lessons from molecular neuropathology // *Exp. Neurol.* 2014. V. 262. P. 2.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.12.003>
136. *LeBlanc J.G., Milani C., de Giori G.S. et al.* Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2013. V. 24. № 2. P. 160.
<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2012.08.005>
137. *Ley R.E., Peterson D.A., Gordon J.I.* Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine // *Cell.* 2006. V. 124. № 4. P. 837.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.017>
138. *Likosky W.H., Fireman B., Elmore R. et al.* Intense immunosuppression in chronic progressive multiple sclerosis: the Kaiser study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1991. V. 54. № 12. P. 1055.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.54.12.1055>
139. *Luo A., Leach S.T., Barres R. et al.* The microbiota and epigenetic regulation of T Helper 17/regulatory T cells: in search of a balanced immune system // *Front. Immunol.* 2017. V. 8. P. 417.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00417>
140. *Magnúsdóttir S., Ravcheev D., de Crécy-Lagard V., Thiele I.* Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes // *Front. Genet.* 2015. V. 6. P. 148.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00148>
141. *Maillart E., Mochel F., Acquaviva C., Maisonneuve T., Stankoff B.* Severe transient myopathy in a progressive multiple sclerosis patient with high-dose biotin // *Neurol.* 2019. V. 92. № 22. P. 1060.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007576>
142. *Mallone F., Lucchino L., Franzone F. et al.* High-dose vitamin B supplementation for persistent visual deficit in multiple sclerosis: a pilot study // *Drug Discov. Ther.* 2020. V. 14. № 3. P. 122.
<https://doi.org/10.5582/ddt.2020.03031>
143. *Mandić M., Mitić K., Nedeljković P. et al.* Vitamin B Complex and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis-Attenuation of the Clinical Signs and Gut Microbiota Dysbiosis // *Nutrients.* 2022. V. 14. № 6. P. 1273.
<https://doi.org/10.3390/nu14061273>
144. *Mastronardi F.G., Min W., Wang H. et al.* Attenuation of experimental autoimmune encephalomyelitis and nonimmune demyelination by IFN-beta plus vitamin B12: treatment to modify notch-1/sonic hedgehog balance // *J. Immunol.* 2004. V. 172. № 10. P. 6418.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.10.6418>
145. *Mastronardi F.G., Tsui H., Winer S. et al.* Synergy between paclitaxel plus an exogenous methyl donor in the suppression of murine demyelinating diseases // *Mult. Scler.* 2007. V. 13. № 5. P. 596.
<https://doi.org/10.1177/1352458506072167>
146. *Mathais S., Moisset X., Pereira B. et al.* Relapses in Patients Treated with High-Dose Biotin for Progressive Multiple Sclerosis // *Neurotherapeutics.* 2021. V. 18. № 1. P. 378.
<https://doi.org/10.1007/s13311-020-00926-2>
147. *Mazmanian S.K., Liu C.H., Tzjanabos A.O., Kasper D.L.* An immunoregulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system // *Cell.* 2005. V. 122. № 1. P. 107.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.05.007>
148. *McKay K.A., Jahanfar S., Duggan T., Tkachuk S., Tremlett H.* Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis: a systematic review // *Neurotoxicology.* 2017. V. 61. P. 189.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.03.020>
149. *Meikle A.W., Wittek P.J., Klain G.J.* An aberration of glucose metabolism and steroidogenesis in adrenals of thiamin-deficient rats // *Endocrinology.* 1972. V. 91. № 5. P. 1206.
<https://doi.org/10.1210/endo-91-5-1206>
150. *Men Y., Seth E.C., Yi S. et al.* Identification of specific corrinoids reveals corrinoid modification in dechlorinating microbial communities // *Environ. Microbiol.* 2015. V. 17. № 12. P. 4873.
<https://doi.org/10.1111/1462-2920.12500>
151. *Merra G., Noce A., Marrone G. et al.* Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota // *Nutrients.* 2021. V. 13. № 1. P. 7.
<https://doi.org/10.3390/nu13010007>
152. *Meydani S.N., Ribaya-Mercado J.D., Russell R.M. et al.* Vitamin B-6 deficiency impairs interleukin 2 production and lymphocyte proliferation in elderly adults // *Am. J. Clin. Nutr.* 1991. V. 53. № 5. P. 1275.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/53.5.1275>
153. *Mielcarz D.W., Kasper L.H.* The Gut Microbiome in Multiple Sclerosis // *Curr. Treat. Options Neurol.* 2015. V. 17. № 4. P. 344.
<https://doi.org/10.1007/s11940-015-0344-7>
154. *Miki T., Goto R., Fujimoto M. et al.* The Bactericidal Lectin RegIIIβ Prolongs Gut Colonization and Enteropathy in the Streptomycin Mouse Model for Salmonella Diarrhea // *Cell Host Microbe.* 2017. V. 21. P. 195.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.12.008>
155. *Mikkelsen K., Stojanovska L., Tangalakis K., Bosevski M., Apostolopoulos V.* Cognitive decline: a vitamin B perspective // *Maturitas.* 2016. V. 93. P. 108.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.08.001>
156. *Mikkelsen K., Stojanovska L., Prakash M., Apostolopoulos V.* The effects of vitamin B on the immune/cytokine network and their involvement in depression // *Maturitas.* 2017. V. 96. P. 58.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.012>
157. *Miller A., Korem M., Almog R., Galboiz Y.* Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis // *J. Neurol. Sci.* 2005. V. 233. № 1–2. P. 93.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2005.03.009>
158. *Miller K.L., Trifan G., Testai F.D.* Neurology of Nutritional Deficiencies // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019. V. 19. № 12. P. 101.
<https://doi.org/10.1007/s11910-019-1011-2>
159. *Miller J.W., Ribaya-Mercado J.D., Russell R.M. et al.* Effect of vitamin B-6 deficiency on fasting plasma homocysteine concentrations // *Am. J. Clin. Nutr.* 1992. V. 55. № 6. P. 1154.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/55.6.1154>
160. *Miyake S., Kim S., Suda W. et al.* Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to *Clostridia* XIVa and IV clusters // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 9. e0137429.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137429>

161. *Moghaddasi M., Mamarabadi M., Mohebi N., Razjouyan H., Aghaei M.* Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in Iranian patients with Multiple Sclerosis: a case control study // *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2013. V. 115. № 9. P. 1802.
<https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.05.007>
162. *Moore M.T.* Treatment of multiple sclerosis with nicotinic acid and vitamin B1 // *Arch. Intern. Med.* (Chic). 1940. V. 65. № 1. P. 1.
<https://doi.org/10.1001/archinte.1940.00190070011001>
163. *Morales M.S., Mueller D.* Anergy into T regulatory cells: an integration of metabolic cues and epigenetic changes at the Foxp3 conserved non-coding sequence 2 // *F1000Res.* 2018. V. 7. P. 1938.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.16551.1>
164. *Morra M., Philipszoon H.D., D'Andrea G. et al.* Sensory and motor neuropathy caused by excessive ingestion of vitamin B6: a case report // *Funct. Neurol.* 1993. V. 8. № 6. P. 429.
165. *Naghashpour M., Amani R., Sarkaki A. et al.* Brain-derived neurotrophic and immunologic factors: beneficial effects of riboflavin on motor disability in murine model of multiple sclerosis // *Iran J. Basic Med. Sci.* 2016. V. 19. № 4. P. 439.
166. *Naghashpour M., Majdinasab N., Shakerinejad G. et al.* Riboflavin supplementation to patients with multiple sclerosis does not improve disability status nor is riboflavin supplementation correlated to homocysteine // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2013. V. 83. № 5. P. 281.
<https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000170>
167. *Najafi M.R., Shaygannajad V., Mirpourian M., Gholamrezaei A.* Vitamin B(12) Deficiency and Multiple Sclerosis; Is there Any Association? // *Int. J. Prev. Med.* 2012. V. 3. № 4. P. 286.
168. *Nardone R., Höller Y., Storti M. et al.* Thiamine deficiency induced neurochemical, neuroanatomical, and neuropsychological alterations: A reappraisal // *Sci. World J.* 2013. V. 2013. P. 309143.
<https://doi.org/10.1155/2013/309143>
169. *Nemazannikova N., Mikkleson K., Stojanovska L., Blatch G.L., Apostolopoulos V.* Is there a link between vitamin B and multiple sclerosis? // *Med. Chem.* 2018. V. 14. № 2. P. 170.
<https://doi.org/10.2174/1573406413666170906123857>
170. *Nijst T.Q., Wevers R.A., Schoonderwaldt H.C., Hommes O.R., de Haan A.F.* Vitamin B12 and folate concentrations in serum and cerebrospinal fluid of neurological patients with special reference to multiple sclerosis and dementia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1990. V. 53. № 11. P. 951.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.53.11.951>
171. *Nilsson K., Gustafson L., Hultberg B.* Elevated plasma homocysteine level in vascular dementia reflects the vascular disease process // *Dement. Geriatr. Cogn. Dis. Extra.* 2013. V. 3. № 1. P. 16.
<https://doi.org/10.1159/000345981>
172. *Obeid R., McCaddon A., Herrmann W.* The role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2007. V. 45. № 12. P. 1590.
<https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.356>
173. *Offermanns S., Schwaninger M.* Nutritional or pharmacological activation of HCA(2) ameliorates neuroinflammation // *Trends Mol. Med.* 2015. V. 21. № 4. P. 245.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.02.002>
174. *Offermanns S.* Hydroxy-Carboxylic Acid Receptor Actions in Metabolism // *Trends Endocrinol. Metab.* 2017. V. 28. № 3. P. 227.
<https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.11.007>
175. *Okada K., Tanaka H., Temporin K. et al.* Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model // *Exp. Neurol.* 2010. V. 222. № 2. P. 191.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.12.017>
176. *Parra M., Stahl S., Hellmann H.* Vitamin B6 and Its Role in Cell Metabolism // *Cells.* 2018. V. 7. № 7. P. 84.
<https://doi.org/10.3390/cells7070084>
177. *Penberthy W.T., Tsunoda I.* The Importance of NAD in Multiple Sclerosis // *Curr. Pharm. Des.* 2009. V. 15. № 1. P. 64.
<https://doi.org/10.2174/138161209787185751>
178. *Pratt J.M., Thorp R.G.* The Chemistry of Vitamin B12. Part. V. The Class (b) Character of the Cobaltic Ion Inorganic Chemistry of Vitamin B12 // *J. Chem. Soc. A.* 1966. P. 187.
<https://doi.org/10.1039/J19660000187>
179. *Putnam E.E., Goodman A.L.* B vitamin acquisition by gut commensal bacteria // *PLoS Pathog.* 2020. V. 16. № 1. P. e1008208.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008208>
180. *Qi B., Kniazeva M., Han M.* A vitamin-B2-sensing mechanism that regulates gut protease activity to impact animal's food behavior and growth // *Elife.* 2017. V. 6. e26243.
<https://doi.org/10.7554/eLife.26243>
181. *Qin J., Li R., Raes J. et al.* A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature.* 2010. V. 464. № 7285. P. 59.
<https://doi.org/10.1038/nature08821>
182. *Raichle M.E.* Two views of brain function // *Trends Cogn. Sci.* 2010. V. 14. № 4. P. 180.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.01.008>
183. *Rall L.C., Meydani S.N.* Vitamin B6 and immune competence // *Nutr. Rev.* 1993. V. 51. № 8. P. 217.
<https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1993.tb03109.x>
184. *Rawji K.S., Young A.M.H., Ghosh T. et al.* Niacin-mediated rejuvenation of macrophage/microglia enhances remyelination of the aging central nervous system // *Acta Neuropathol.* 2020. V. 139. № 5. P. 893.
<https://doi.org/10.1007/s00401-020-02129-7>
185. *Reynolds E.H., Linnell J.C., Faludy J.E.* Multiple sclerosis associated with vitamin B12 deficiency // *Arch. Neurol.* 1991. V. 48. № 8. P. 808.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1991.00530200044017>
186. *Reynolds E.* Vitamin B12, folic acid, and the nervous system // *Lancet Neurol.* 2006. V. 5. № 11. P. 949.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70598-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70598-1)
187. *Riccio P.* The molecular basis of nutritional intervention in multiple sclerosis: a narrative review // *Complement Ther. Med.* 2011. V. 19. № 4. P. 228.
<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2011.06.006>
188. *Rojo D., Méndez-García C., Raczkowska B.A. et al.* Exploring the human microbiome from multiple perspectives: factors altering its composition and function // *FEMS Microbiol. Rev.* 2017. V. 41. № 4. P. 453–478.
<https://doi.org/10.1093/femsre/fuw046>
189. *Rong N., Selhub J., Goldin B.R., Rosenberg I.H.* Bacterially synthesized folate in rat large intestine is incorporated into host tissue folyl polyglutamates // *J. Nutr.*

1991. V. 121. № 12. P. 1955.
<https://doi.org/10.1093/jn/121.12>
190. Rossi M., Amaretti A., Raimondi S. Folate production by probiotic bacteria // *Nutrients*. 2011. V. 3. № 1. P. 118.
<https://doi.org/10.3390/nu3010118>
191. Russo C., Morabito F., Luise F. et al. Hyperhomocysteinemia is associated with cognitive impairment in multiple sclerosis // *J. Neurol.* 2008. V. 255. № 1. P. 64.
<https://doi.org/10.1007/s00415-007-0668-7>
192. Said H.M., Kumar C. Intestinal absorption of vitamins // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 1999. V. 15. № 2. P. 172.
<https://doi.org/10.1097/00001574-199903000-00015>
193. Said H.M., Mohammed Z.M. Intestinal absorption of water-soluble vitamins: an update // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2006. V. 22. № 2. P. 140.
<https://doi.org/10.1097/01.mog.0000203870.22706.52>
194. Said H.M., Nexo E. Gastrointestinal Handling of Water-Soluble Vitamins // *Compr. Physiol.* 2018. V. 8. № 4. P. 1291.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c170054>
195. Salemi G., Gueli M.C., Vitale F. et al. Blood lipids, homocysteine, stress factors, and vitamins in clinically stable multiple sclerosis patients // *Lipids Health Dis.* 2010. V. 9. № 19. P. 19.
<https://doi.org/10.1186/1476-511X-9-19>
196. Sampson T.R., Mazmanian S.K. Control of Brain Development, Function, and Behavior by the Microbiome // *Cell Host Microbe*. 2015. V. 17. № 5. P. 565.
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.04.011>
197. Sanada Y., Kumoto T., Suehiro H. et al. RASSF6 expression in adipocytes is down-regulated by interaction with macrophages // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 4. e61931.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061931>
198. Sandyk R., Awerbuch G.I. Vitamin B12 and its relationship to age of onset of multiple sclerosis // *Int. J. Neurosci.* 1993. V. 71. № 1–4. P. 93.
<https://doi.org/10.3109/00207459309000596>
199. Scalabrino G., Buccellato F.R., Veber D., Mutti E. New basis of the neurotrophic action of vitamin B12 // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003. V. 41. № 11. P. 1435.
<https://doi.org/10.1515/CCLM.2003.220>
200. Scalabrino G., Veber D., De Giuseppe R., Roncaroli F. Low levels of cobalamin, epidermal growth factor, and normal prions in multiple sclerosis spinal cord // *Neuroscience*. 2015. V. 298. P. 293.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.04.020>
201. Schlenz M.A., Schlenz M.B., Wöstmann B. et al. Riboflavin Is an Important Determinant of Vitamin B-6 Status in Healthy Adults // *J. Nutr.* 2020. V. 150. № 10. P. 2699.
<https://doi.org/10.1093/jn/nxaa225>
202. Schroecksnadel K., Frick B., Wirleitner B. et al. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation // *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2004. V. 5. № 1. P. 107.
<https://doi.org/10.2174/1389201043489657>
203. Schwarz M.J., Guillemin G.J., Teipel S.J., Buerger K., Hampel H. Increased 3-hydroxykynurenine serum concentrations differentiate Alzheimer's disease patients from controls // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2013. V. 263. № 4. P. 345.
<https://doi.org/10.1007/s00406-012-0384-x>
204. Sedaghat F., Jessri M., Behrooz M., Mirghotbi M., Rashidkhani B. Mediterranean diet adherence and risk of multiple sclerosis: a case-control study // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2016. V. 25. № 2. P. 377.
<https://doi.org/10.6133/apjcn.2016.25.2.12>
205. Sedel F., Papeix C., Bellanger A. et al. High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2015. V. 4. № 2. P. 159.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.01.005>
206. Segal I., Tim L.O., Demetriou A. et al. Rectal manifestations of pellagra // *Int. J. Colorectal Dis.* 1986. V. 1. № 4. P. 238.
<https://doi.org/10.1007/BF01648345>
207. Selhub J., Byun A., Liu Z. et al. Dietary vitamin B6 intake modulates colonic inflammation in the IL10—/— model of inflammatory bowel disease // *J. Nutr. Biochem.* 2013. V. 24. № 12. P. 2138.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.08.005>
208. Serbus L.R., Rodriguez B.G., Sharmin Z., Montaz A.J.M.Z., Christensen S. Predictive Genomic Analyses Inform the Basis for Vitamin Metabolism and Provisioning in Bacteria-Arthropod Endosymbioses // *G3 (Bethesda)*. 2017. V. 7. № 6. P. 1887.
<https://doi.org/10.1534/g3.117.042184>
209. Serra-Majem L., Bes-Rastrollo M., Román-Viñas B. et al. Dietary patterns and nutritional adequacy in a mediterranean country // *Br. J. Nutr.* 2009. V. 101 (Suppl. 2). P. S21.
<https://doi.org/10.1017/S0007114509990559>
210. Shen Y., Xu J., Li Z. et al. Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: A cross-sectional study // *Schizophr. Res.* 2018. V. 197. P. 470.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.01.002>
211. Shibata K., Onodera M. Comparison of Tryptophan-Niacin Conversion in Rats Fed with a Nicotinic Acid-Free Diet Containing Egg White, Egg White Proteolytate, or Mixtures of Amino Acid // *Agric. Biol. Chem.* 1991. V. 55. № 5. P. 1291.
<https://doi.org/10.1080/00021369.1991.10870775>
212. Shibata K., Nakata C., Fukuwatari T. Moderate Food Restriction Suppresses the Conversion of L-tryptophan to Nicotinamide in Weaning Rats // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2014. V. 78. P. 478.
<https://doi.org/10.1080/09168451.2014.890025>
213. Shibata K., Kobayashi R., Fukuwatari T. Vitamin B1 Deficiency Inhibits the Increased Conversion of Tryptophan to Nicotinamide in Severe Food-Restricted Rats // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2015. V. 79. № 1. P. 103.
<https://doi.org/10.1080/09168451.2014.962473>
214. Shibata K. Organ Co-Relationship in Tryptophan Metabolism and Factors That Govern the Biosynthesis of Nicotinamide from Tryptophan // *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2018. V. 64. № 2. P. 90.
<https://doi.org/10.3177/jnsv.64.90>
215. Siddiqui U., Egnor E., Sloane J.A. Biotin supplementation in MS clinically valuable but can alter multiple blood test results // *Mult. Scler.* 2017. V. 23. № 4. P. 619.
<https://doi.org/10.1177/1352458516680751>
216. Singh N., Gurav A., Sivaprakasam S. et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis // *Immunity*. 2014. V. 40. № 1. P. 128.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.12.007>
217. Sly L.M., Lopez M., Nauseef W.M., Reiner N.E. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3-induced monocyte antimicrobial activity is regulated by phosphatidyl-

- inositol 3-kinase and mediated by the NADPH-dependent phagocyte oxidase // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. № 38. P. 35482.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M102876200>
218. *Solomon L.R.* Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing // *Blood*. 2005. V. 105. № 3. P. 978.
<https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1641>
219. *Sospedra M., Martin R.* Immunology of multiple sclerosis // *Annu. Rev. Immunol.* 2005. V. 23. P. 683.
<https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115707>
220. *Spector R.* Niacin and niacinamide transport in the central nervous system. *In vivo* studies // *J. Neurochem.* 1979. V. 33. № 4. P. 895.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1979.tb09919.x>
221. *Spector R.* Vitamin transport diseases of brain: Focus on folates, thiamine and riboflavin // *Brain Disord. Ther.* 2014. V. 3. № 2. P. 1.
222. *Sriram K., Manzanares W., Joseph K.* Thiamine in nutrition therapy // *Nutr. Clin. Pract.* 2012. V. 27. № 1. P. 41.
<https://doi.org/10.1177/0884533611426149>
223. *Stankiewicz J., Panter S.S., Neema M. et al.* Iron in Chronic Brain Disorders: Imaging and Neurotherapeutic Implications // *Neurotherapeutics*. 2007. V. 4. № 3. P. 371.
<https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.05.006>
224. *Stein E.D., Diamond J.M.* Do dietary levels of pantothenic acid regulate its intestinal uptake in mice? // *J. Nutr.* 1989. V. 119. № 12. P. 1973.
<https://doi.org/10.1093/jn/119.12.1973>
225. *Steinert R.E., Sadabad M.S., Harmsen H.J.M., Weber P.* The prebiotic concept and human health: a changing landscape with riboflavin as a novel prebiotic candidate? // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2016. V. 70. № 12. P. 1348.
<https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.119>
226. *Steinert R.E., Lee Y.-K., Sybesma W.* Vitamins for the Gut Microbiome // *Trends Mol. Med.* 2019. V. 26. № 2. P. 137.
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.11.005>
227. *Stephenson E., Nathoo N., Mahjoub Y., Dunn J., Yong V.W.* Iron in multiple sclerosis: roles in neurodegeneration and repair // *Nat. Rev. Neurol.* 2014. V. 10. № 8. P. 459. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.118>
228. *Street H.R., Cowgill G.R., Zimmerman H.M.* Some Observations of Vitamin B₆ Deficiency in the Dog: Three Figures // *J. Nutrition*. 1941. V. 21. № 3. P. 275.
<https://doi.org/10.1093/jn/21.3.275>
229. *Subramanian V.S., Subramanya S.B., Ghosal A., Said H.M.* Chronic alcohol feeding inhibits physiological and molecular parameters of intestinal and renal riboflavin transport // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2013. V. 305. № 5. P. C539.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00089.2013>
230. *Subramanian V.S., Lambrecht N., Lytle C., Said H.M.* Conditional (intestinal-specific) knockout of the riboflavin transporter-3 (RFVT-3) impairs riboflavin absorption // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2016. V. 310. № 4. P. G285.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00340.2015>
231. *Swanson K.V., Deng M., Ting J.P.-Y.* The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics // *Nat. Rev. Immunol.* 2019. V. 19. № 8. P. 477.
<https://doi.org/10.1038/s41577-019-0165-0>
232. *Teunissen C.E., Killestein J., Kragt J.J. et al.* Serum homocysteine levels in relation to clinical progression in multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2008. V. 79. № 12. P. 1349.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.151555>
233. *Thakur K., Tomar S.K., De S.* Lactic acid bacteria as a cell factory for riboflavin production // *Microb. Biotechnol.* 2016. V. 9. № 4. P. 441.
<https://doi.org/10.1111/1751-7915.12335>
234. *Thakur K., Tomar S.K., Singh A.K., Mandal S., Arora S.* Riboflavin and health: A review of recent human research // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017. V. 57. № 17. P. 3650.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1145104>
235. *Tourbah A., Lebrun-Frenay C., Edan G. et al.* MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Mult. Scler.* 2016. V. 22. № 13. P. 1719.
<https://doi.org/10.1177/1352458516667568>
236. *Uchida Y., Ito K., Ohtsuki S. et al.* Major involvement of Na⁺-dependent multivitamin transporter (SLC5A6/SM-VT) in uptake of biotin and pantothenic acid by human brain capillary endothelial cells // *J. Neurochem.* 2015. V. 134. № 1. P. 97.
<https://doi.org/10.1111/jnc.13092>
237. *Uebanso T., Yoshimoto A., Aizawa S. et al.* Glycolate is a Novel Marker of Vitamin B₂ Deficiency Involved in Gut Microbe Metabolism in Mice // *Nutrients*. 2020. V. 12. № 3. P. 736.
<https://doi.org/10.3390/nu12030736>
238. *Ueland P.M., Ulvik A., Rios-Avila L., Midttun Ø., Gregory J.F.* Direct and functional biomarkers of vitamin B₆ status // *Annu. Rev. Nutr.* 2015. V. 35. P. 33.
<https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071714-034330>
239. *Vagianos K., Bector S., McConnell J., Bernstein C.N.* Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2007. V. 31. № 4. P. 311.
<https://doi.org/10.1177/0148607107031004311>
240. *van Horssen J., Schreiber G., Drexhage J. et al.* Severe oxidative damage in multiple sclerosis lesions coincides with enhanced antioxidant enzyme expression // *Free Radic. Biol. Med.* 2008. V. 45. № 12. P. 1729.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.023>
241. *van Rensburg S.J., Kotze M.J., Hon D. et al.* Iron and the folate-vitamin B12-methylation pathway in multiple sclerosis // *Metab. Brain Dis.* 2006. V. 21. № 2–3. P. 121.
<https://doi.org/10.1007/s11011-006-9019-0>
242. *Vernau K., Napoli E., Wong S. et al.* Thiamine Deficiency-Mediated Brain Mitochondrial Pathology in Aaskan Huskies with Mutation in SLC19A3. 1 // *Brain Pathol.* 2015. V. 25. № 4. P. 441.
<https://doi.org/10.1111/bpa.12188>
243. *Virk B., Jia J., Maynard C.A. et al.* Folate Acts in E. coli to Accelerate C. elegans Aging Independently of Bacterial Biosynthesis // *Cell Rep.* 2016. V. 14. № 7. P. 1611.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.01.051>
244. *Vrethem M., Mattsson E., Hebelka H. et al.* Increased plasma homocysteine levels without signs of vitamin

- B12 deficiency in patients with multiple sclerosis assessed by blood and cerebrospinal fluid homocysteine and methylmalonic acid // *Mult. Scler.* 2003. V. 9. № 3. P. 239.
<https://doi.org/10.1191/1352458503ms918oa>
245. *Vrolijk M.F., Oppenhuizen A., Jansen E.H.J.M. et al.* The vitamin B6 paradox: Supplementation with high concentrations of pyridoxine leads to decreased vitamin B6 function // *Toxicol. in Vitro.* 2017. V. 44. P. 206.
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.07.009>
246. *Wade D.T., Young C.A., Chaudhuri K.R., Davidson D.L.W.* A randomised placebo controlled exploratory study of vitamin B-12, lofepramine, and L-phenylalanine (the "Cari Loder regime") in the treatment of multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002. V. 73. № 3. P. 246.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.73.3.246>
247. *Wang X., Wang J., Rao B., Deng L.* Gut flora profiling and fecal metabolite composition of colorectal cancer patients and healthy individual // *Exp. Ther. Med.* 2022. V. 23. № 4. P. 250.
<https://doi.org/10.3892/etm.2022.11175>
248. *Weinstein S.J., Hartman T.J., Stolzenberg-Solomon R. et al.* Null association between prostate cancer and serum folate, vitamin B(6), vitamin B(12), and homocysteine // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2003. V. 12. P. 1271.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14652294/>
249. *WHO/FAO.* Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition. 2nd ed. Report of a joint WHO/FAO Expert Consultation, Bangkok, Thailand 1998. Geneva: World Health Organization/Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations (2004).
<https://www.fao.org/3/y2809e/y2809e.pdf>
250. *Wostmann B.S.* The germfree animal in nutritional studies // *Ann. Rev. Nutr.* 1981. V. 1. P. 257.
<https://doi.org/10.1146/annurev.nu.01.070181.001353>
251. *Yao Y., Yonezawa A., Yoshimatsu H. et al.* Identification and comparative functional characterization of a new human riboflavin transporter hRFT3 expressed in the brain // *J. Nutr.* 2010. V. 140. № 7. P. 1220.
<https://doi.org/10.3945/jn.110.122911>
252. *Yoshii K., Hosomi K., Sawane K., Kunisawa J.* Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity // *Front. Nutr.* 2019. V. 6. P. 48.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00048>
253. *Zempleni J., Galloway J.R., McCormick D.B.* The metabolism of riboflavin in female patients with liver cirrhosis // *Am. J. Clin. Nutr.* 1996. V. 63. № 3. P. 54.
254. *Zhang J., Chen J., Li Y. et al.* Niaspan treatment improves neurological functional recovery in experimental autoimmune encephalomyelitis mice // *Neurobiol. Dis.* 2008. V. 32. № 2. P. 273.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.07.01>
255. *Zhang Y., Rodionov D.A., Gelfand M.S., Gladyshev V.N.* Comparative genomic analyses of nickel, cobalt and vitamin B12 utilization // *BMC Genomics.* 2009. V. 10. P. 78.
<https://doi.org/10.1186/1471-2164-10-78>
256. *Zhong W., Li Q., Zhang W. et al.* Modulation of Intestinal Barrier and Bacterial Endotoxin Production Contributes to the Beneficial Effect of Nicotinic Acid on Alcohol-Induced Endotoxemia and Hepatic Inflammation in Rats // *Biomolecules.* 2015. V. 5. № 4. P. 2643.
<https://doi.org/10.3390/biom5042643>
257. *Zhu Y., He Z.-Y., Liu H.-N.* Meta-analysis of the relationship between homocysteine, vitamin B12, folate, and multiple sclerosis // *J. Clin. Neurosci.* 2011. V. 18. № 7. P. 933.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.12.022>
258. *Zoetendal E.G., Raes J., van den Bogert B. et al.* The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates // *ISME J.* 2012. V. 6. № 7. P. 1415.
<https://doi.org/10.1038/ismej.2011.212>

Group B Vitamins: From Homeostasis to Pathogenesis and Treatment of Multiple Sclerosis

I. N. Abdurasulova^{1,*} and A. V. Dmitriev^{1,**}

¹*Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, 197022 Russia*

*e-mail: i_abdurasulova@mail.ru

**e-mail: admitriev10@yandex.ru

Abstract—It is well known that vitamins are essential micronutrients for the normal functioning of all body systems and must be supplied in sufficient quantities with food. The role of vitamins produced by the gut microbiota for host health is largely undefined. The review discusses the properties of eight water-soluble B vitamins, their complex effects on the functioning of the nervous system. Attention is paid to a little-studied issue - the synthesis of B vitamins by the intestinal microbiota and its role in vitamin deficiency in the body. It is proposed that interrelated factors – “Western diet”, altered composition (dysbiosis) of the intestinal microbiota and deficiency of B vitamins are involved in the pathogenesis of multiple sclerosis, a severe autoimmune demyelinating disease that affects people of working age. The available studies on the evaluation of the level of B vitamins in patients with multiple sclerosis and the use of high doses of these vitamins for the treatment of progressive forms of multiple sclerosis are presented. In addition, the idea of the possibility of using probiotic bacteria producing B vitamins in the treatment of multiple sclerosis is being put forward.

Keywords: B vitamins, diet, intestinal microbiota, probiotics, neuroprotection, remyelination, inflammation, demyelination, neurodegeneration, multiple sclerosis, experimental allergic encephalomyelitis

УДК 616.619-092.616-092.11

ПАТОГЕНЕЗ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА, ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МИШЕНИ

© 2023 г. М. С. Лапшин^{а, *}, М. В. Кондашевская^{б, **}, В. В. Епишев^{а, ***}, Н. А. Паточкина^{а, ****}

^аЮжно-Уральский государственный университет, Челябинск, 454080 Россия

^б“Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А.П. Авцына”
ФГБНУ “Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского”, Москва, 117418 Россия

*e-mail: lapshin1982@yandex.ru

**e-mail: actual_probl@mail.ru

***e-mail: epishev@vvsusu.ru

****e-mail: patochkinana@susu.ru

Поступила в редакцию 10.06.2022 г.

После доработки 05.07.2022 г.

Принята к публикации 20.08.2022 г.

В обзоре обобщены современные сведения литературы о механизмах патогенеза тяжелого, индуцируемого стрессом заболевания — посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Охарактеризованы происходящие при ПТСР гормональные, биохимические, генетические и морфофункциональные изменения в периферических органах и в ЦНС. Выяснилось, что у большинства исследователей сформировалось мнение о ведущей роли хронического воспаления при ПТСР. Приведены данные изучения действия противовоспалительных средств, имеющих узкую биохимическую направленность. Обзор завершается представлением гипотезы о том, что патогенез ПТСР следует рассматривать как интегративный воспалительный процесс периферических и центральных систем. Терапевтическим средством в таком случае, вероятнее всего, должно быть полифункциональное лекарственное средство. Судя по результатам экспериментов авторов, вероятнее всего это должны быть препараты фармакологической группы гепаринов.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство, воспаление, механизмы патогенеза, терапевтические мишени

DOI: 10.31857/S0301179823010058, **EDN:** GXGBAF

ВВЕДЕНИЕ

Нервно-психические расстройства превратились в глобальную мировую проблему, затрагивающую каждого четвертого человека. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) представляет собой тяжелый, инвалидизирующий синдром, который индуцируется экстраординарными стрессовыми событиями. Дальнейшее развитие болезни обусловлено активацией нейробиологических путей, связанных со стрессом. Существенной причиной сложности изучения механизмов патогенеза заболевания является достаточно длительный и неопределенный по времени период развития заболевания от момента стрессирования до проявления его симптомов. В 50% случаев симптомы ПТСР редуцируются в первые два года после травматических событий. Затем процесс выздоровления замедляется. Через шесть лет в трети случаев заболевание переходит в хроническую форму течения. У пострадавших от травматических событий впоследствии диагностируются

тревожные, депрессивные и соматоформные расстройства, развивающиеся коморбидно с ПТСР или самостоятельно, вызывая профессиональную и социальную дезадаптацию с устойчивыми изменениями личностных черт [4, 58].

Наиболее часто ПТСР рассматривается как психотравмирующее последствие пребывания в боевой обстановке. Не менее актуальными пусковыми инцидентами являются стихийные, техногенные и социально-экономические катастрофы. К этому списку также следует добавить пандемию 2019–2022 гг., вызванную новым коронавирусом SARS-CoV-2, характеризующимся высоким уровнем контагиозности и смертности от заболевания, названного COVID-19 [24]. ПТСР представляет собой психическое состояние, отличающееся проявлением стойких тревожно-депрессивных, тревожно-фобических, обсессивных нарушений с формированием избегающего поведения, наличием многолетних переживаний психотравмирующей ситуации. Указанные симптомы всегда со-

проводятся депрессией и/или тревогой [4, 58]. Важным шагом, обобщающим все многообразие клинических проявлений на угрожающие события, стало выделение особой диагностической группы — “посттравматические стрессовые расстройства” в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-III (DSM-III, Диагностическое и Статистическое Руководство по Психическим Расстройствам). Основные характеристики признаков и симптомов ПТСР были разработаны М.И. Ногровиц [42, 43]. В последующем эти характеристики ПТСР были внесены в МКБ-10 (Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем) в группу расстройств “Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации”.

В мае 2019 г., в МКБ-11, была выделена особая категория расстройства — “комплексное посттравматическое расстройство” (КПТСР), отличающееся от (ПТСР) по ряду специфических характеристик [3, 30]. На современном этапе МКБ-11 включает два различных родственных состояния — посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) (код 6B40) и комплексное ПТСР (КПТСР) (код 6B41), под общей категорией “Специфические расстройства, связанные со стрессом”. ПТСР характеризуется тремя группами симптомов, включая повторное переживание травмы, избегание травматических воспоминаний и постоянное чувство текущей угрозы, которое проявляется преувеличенным испугом, повышенной бдительностью. КПТСР — это более тяжелая форма ПТСР, отличающаяся от известного травматического синдрома пятью наиболее выраженными компонентами: флешбэками, токсичным чувством вины, пренебрежением своих интересов, внутренней критикой и социальной тревожностью [3, 30].

Для установления диагноза применяют международный опросник по травмам (ITQ), состоящий из 18 пунктов, содержащих 3 кластера симптомов, относящихся к ПТСР (повторное переживание, избегание и чувство угрозы) и 3 дополнительных кластера симптомов, относящихся к нарушению самоорганизации, типичных для КПТСР (аффективная дисрегуляция, нарушения в отношениях и негативная Я-концепция). Дополнительным инструментом для выявления симптомов КПТСР является “Структурированное интервью для расстройств в результате экстремального стресса” (SIDES), содержащее 40 вопросов, с помощью которых можно выявить критерии симптомов КПТСР. Используются и другие методы выявления КПТСР [3, 30]. Считается, что Большое депрессивное расстройство и Генерализованное тревожное расстройство в большей степени связаны с КПТСР, чем с простой формой ПТСР. При установлении диагноза КПТСР, риск возникновения хронических забо-

леваний повышается примерно в два раза. В Великобритании выявлено, что КПТСР является более распространенным диагнозом, чем простая форма ПТСР. Тогда как исследования в Израиле установили, что простая форма ПТСР (9.0%) превышает КПТСР (2.6%) по распространенности. В то время, как исследования в США продемонстрировали другие показатели: ПТСР — 3.4% и КПТСР — 3.8% [4].

До настоящего времени не существует общепринятой теории механизмов патогенеза ПТСР и КПТСР. Возможно, поэтому пока еще отсутствуют надежные методы лечения этих заболеваний [30]. Выделяют два основных метода лечения этих заболеваний: когнитивная терапия, эффективная в 40% случаев и фармакологическая терапия, которая еще менее действенна. До сих пор для коррекции ПТСР и КПТСР используются те же методы и препараты, которые применялись еще 30–40 лет назад. Сложность понимания патогенеза этих заболеваний заключается главным образом, в том, что в основе этих расстройств лежит широкий спектр механизмов, переплетение путей которых обычно приводит к декомпенсации различных систем и органов, порождая такие заболевания, как сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, аутоиммунные, эндокринные и др. Следовательно, ПТСР и КПТСР не ограничиваются психиатрической сферой и должны рассматриваться как системные заболевания [4, 58].

МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

Классическая концепция стресса связана с работами Ганса Селье, который выделял полезный, физиологический (эустресс), связанный со слабыми краткосрочными воздействиями и патологический (дистресс), вызванный сильными повреждающими воздействиями. Хотя патофизиологическая основа механизмов стресса до конца не изучена, данные постоянно показывают ключевую роль медиаторов активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) системы, индуцирующей выброс глюкокортикоидов и симпатoadреналовой (СА) системы, обуславливающей выброс адреналина и норадреналина при расстройствах, вызванных стрессом. При этом стрессоры дифференцированно влияют на ГГА и СА системы, а сила и результат реакции зависят от общего состояния гомеостаза организма — взаимодействия генов, состояния внутренней и окружающей среды, программирующих реакцию глюкокортикоидов, биогенных аминов и других биологически активных агентов [67, 75]. Реакция на стресс при ПТСР является хорошим примером такой дифференцированной реакции. Во-первых, общеизвестно, что симптомы ПТСР прояв-

ляются далеко не у всех субъектов (людей и животных), подвергавшихся одинаковому стрессу. То есть, выявляются устойчивые и неустойчивые к данному стрессу индивиды (особи) [59, 68]. Во-вторых, в то время, как большинство разновидностей стресса приводит к гиперактивации ГГА системы, развивающейся в результате десенситизации глюкокортикоидной отрицательной обратной связи, только при ПТСР формируется ее сенситизация. R. Yehuda и соавт. установили, что при ПТСР наблюдается инактивация ГГА системы, объясняющаяся развитием патологически быстро развивающейся отрицательной обратной связи в результате форсированного торможения выброса глюкокортикоидов — кортизола у людей и кортикостерона у лабораторных грызунов [75–77].

Глюкокортикоидные гормоны играют важную роль в развитии ПТСР. Неадекватное высвобождение глюкокортикоидов после стресса может привести к задержке восстановления и/или длительным нарушениям процессов интеграции памяти, нарушая обработку стрессовой информации. В работах, выполненных на людях, многие исследователи обнаружили, что более низкие уровни кортизола в остром периоде после травмы являются предиктором развития более тяжелых симптомов ПТСР [25, 71, 74, 78]. В большинстве экспериментальных работ популярным показателем развития ПТСР в настоящее время является снижение уровня глюкокортикоидных гормонов в крови [6, 62, 65, 80].

При моделировании ПТСР, в наших исследованиях было охарактеризовано морфофункциональное состояние надпочечников устойчивых и неустойчивых к стрессу крыс Вистар, обусловленному предъявлением запаха хищника (мочи кошки) [6]. У обоих фенотипов были выявлены признаки дисфункции адреналовых желез, выражающиеся в уменьшении толщины пучковой зоны коркового слоя. Морфологические изменения надпочечников сопровождались снижением концентрации кортикостерона и тестостерона в крови животных и в ткани коры надпочечников. Следовательно, наши данные позволяют конкретизировать причину снижения концентрации глюкокортикоидов при ПТСР, заключающуюся в редуцировании функциональной зоны коры надпочечников, клетки которой секретируют эти гормоны. Тем не менее, в отличие от неустойчивых животных, у устойчивого фенотипа крыс эти изменения были менее выражены. Необходимо подчеркнуть, что нами впервые было выявлено утолщение зоны, расположенной между клубочковой и пучковой зонами — интермедиальной зоны, а также высокие значения индекса функциональной активности стволовых клеток этой зоны у устойчивых к стрессу крыс. В совокупности полученные сведения позволяют сделать вывод, что у данного фенотипа крыс наблюдается восстано-

вление морфофункционального состояния надпочечников, то есть продуктивная адаптация [6].

Эффект снижения уровня глюкокортикоидов при ПТСР во многом остается неразрешенной загадкой. Следуя классическим представлениям, можно было бы ожидать повышения уровня глюкокортикоидных гормонов, поскольку они являются необходимой частью механизма обратной связи и защиты организма, однако при ПТСР у людей и животных часто наблюдается низкий уровень глюкокортикоидных гормонов. Некоторые исследователи считают, что подавление секреции глюкокортикоидов при ПТСР происходит в результате нарушения провоспалительными цитокинами активности в системе ферментов 11β -гидроксистероиддегидрогеназ 1 и 2-го типа, участвующих в конвертации кортизона в кортизол и обратно [64, 66]. Эта гипотеза возникла на основании выявления тесной связи между признаками воспалительной реакции, такими как появление в кровотоке повышенных концентраций провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- α и др.) и снижением уровня глюкокортикоидов [64, 66]. Относительно недавно было доказано, что кроме хорошо известной реакции активации стрессором ГГА системы, запускающей быструю и интенсивную продукцию глюкокортикоидов, обнаружена стимуляция гипоталамуса провоспалительными интерлейкинами: ИЛ-1, фактором некроза опухоли (TNF) и ИЛ-6 [27]. Кроме того, установлено, что Toll-like рецепторы 2 и 4 (TLR2 и TLR4) в клетках коры надпочечников индуцируют продукцию глюкокортикоидов путем прямой активации [19]. В то же время известно, что глюкокортикоиды являются мощными регуляторами воспаления, способными подавлять афферентные сигнальные пути от многих сенсоров, тем самым угнетая продукцию медиаторов воспаления. Одновременно с этим, глюкокортикоиды воздействуют на гены, например, активируют гены, кодирующие ингибиторы TLR. Интересно отметить, что некоторые воспалительные сигналы могут отменять ряд ингибирующих эффектов глюкокортикоидов в отношении компонентов иммунной системы [37]. В связи с этим, появилась гипотеза, что глюкокортикоиды и компоненты воспалительных сигналов имеют систему механизмов взаиморегуляции, которая нарушается при ПТСР. В.П. Большаков и соавт. (2021) считают, что глюкокортикоиды в низких концентрациях способны сдвигать соотношение Т-хелперов/Т-супрессоров в сторону преимущественно Т-хелперной активности, индуцируя таким образом провоспалительный эффект [2].

Ранее воспалительной реакции придавали мало значения. Современные исследования позволили установить, что стресс-реакция, кроме традиционных систем (ГГА и симпатической), запускает реакцию воспаления, которая считается

эволюционно закреплённой [37]. Резидентные клетки иммунной системы экспрессируют трансмембранные и цитоплазматические белки, которые функционируют как сенсоры “опасности”. Система сенсоров включает в себя рецепторы распознавания паттернов (PRR), рецепторы комплемента и Fc-рецепторы, расположенные на поверхности В-лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов, служащие для специфического распознавания и связывания с фрагментом молекулы антитела, называемым Fc. PRR связывают патоген-ассоциированные молекулярные структуры (PAMP), которые являются эволюционно закреплёнными молекулярными сигналами от микробов, сопряжёнными с повреждением молекулярными структурами (DAMP), являющимися эндогенными клеточными продуктами, которые высвобождаются при повреждении тканей. После активации PRR, тканевые макрофаги, тучные клетки и стромальные клетки начинают секретировать провоспалительные медиаторы, включая липидные медиаторы, вазоактивные амины, а также интерлейкины. Интерлейкины связываются со своими рецепторами на поверхности соседних клеток, что часто включает экспрессию ещё большего количества цитокинов [37].

Способность глюкокортикоидов подавлять воспалительную реакцию широко известна и используется в клинической практике. В нормальной физиологической ситуации глюкокортикоиды тормозят все компоненты воспалительной реакции на всех стадиях ее развития, независимо от вызвавших ее причин. Избыточное, либо недостаточное содержание в крови глюкокортикоидов (независимо от причин сдвига), а также степень активации глюкокортикоидных и минералокортикоидных рецепторов вызывают ряд серьезных осложнений, в том числе воспаление [2]. Провоспалительные эффекты глюкокортикоидов в более высоких, чем в норме концентрациях были охарактеризованы в некоторых экспериментальных моделях при индуцировании стрессором повышения уровня эндогенного кортикостерона, или с применением экзогенного гормона до введения ЛПС. В обоих случаях провоспалительный ответ в виде повышения экспрессии мРНК, TNF- α , IL-1 β и IL-6 наблюдался как в макрофагах печени, так и в клетках микроглии гиппокампа [31].

Рассмотренные сведения о возможном провоспалительном действии глюкокортикоидов как в низких, так и высоких концентрациях у хронически стрессированных животных, наводят на мысль о существовании противовоспалительного диапазона концентраций кортикостерона. Следует отметить, что глюкокортикоидные рецепторы (GR) занимают центральное место в регуляции уровня экспрессии и механизмов действия глюкокортикоидов. В отсутствие гормона его рецептор удерживается в цитоплазме клетки в ком-

плексе с несколькими молекулярными шаперонами (Hsp70 и Hsp90), а после связывания с гормоном, переходит в клеточное ядро, где взаимодействует со специфическими участками ДНК (GREs — glucocorticoid responsive elements) генов-мишеней глюкокортикоидов, что приводит к активации, либо репрессии этих генов [56]. На людях с ПТСР и на животных моделях показано, что одним из важных компонентов мультибелкового комплекса, необходимого для придания GR гормон-связывающей конформации, удержания его в цитоплазме клетки и обеспечения защиты от протеолитической дегградации, является белок FKBP5 (FKBP51, иммунофилин), связанный с шаперонами Hsp90 и Hsp70. В некоторых работах показано, что шапероны Hsp70 и Hsp90 способны активировать, либо инактивировать GR [15]. При сцеплении гормона с рецептором, FKBP5 замещается другим иммунофилином — FKBP4 (FKBP52), после чего в комплексе с GR перемещается в ядро клетки [51]. L. Herrmann и соавт. в работах на животных и на человеке обнаружили доказательства способности FKBP51 модулировать экспрессию своего антагониста FKBP52 [39]. Установлено, что высокие уровни FKBP51 связаны с резистентностью к GR и снижением способности индивидуума (особи) справляться со стрессом. Кроме того, распространённые аллельные варианты гена FKBP5 обуславливают повышение риска развития таких аффективных расстройств, как ПТСР [23]. Индуцированная глюкокортикоидами активация GR уже через 1.5 ч приводит к повышению экспрессии FKBP51 и отмене опосредованного GR-подавления провоспалительного ответа. Более того, FKBP51 потенцирует сигнальный каскад NF- κ B, контролирующей очень большую группу генов, отвечающих за процесс воспаления, пролиферацию клеток, апоптоз и являющийся компонентом других провоспалительных путей, например сигнального пути TNF- α и Toll-подобных рецепторов [46]. Все это означает, что различные факторы, запускающие воспаление, вызовут более сильный провоспалительный ответ в условиях повышенного уровня FKBP51. В целом ряде работ показано, что FKBP51 может выступать в качестве регулятора функции GR, а комплекс GR-FKBP51 может быть диагностическим биомаркером и потенциальной терапевтической мишенью для предотвращения или лечения ПТСР [45, 51, 63].

Хорошо известно, что GR обнаруживаются практически во всех ядерных клетках, во всех органах человека и животных. Особенно высока плотность рецепторов в мозге, в частности в гиппокампе. Белок FKBP51 экспрессируется также во всех органах и клетках, следовательно, провоспалительный ответ может сформироваться как на периферии, так и в ЦНС. Термин “нейровоспаление”, вошедший в употребление в 1990-х г., можно определить как

стереотипную неспецифическую реакцию нервной ткани, для которой характерна активация тканевых макрофагов (микроглии) и астроцитов, сопровождающаяся увеличением ими экспрессии провоспалительных цитокинов и активацией системы комплемента. Локальное контролируемое нейровоспаление может возникать в норме, оно важно для оптимизации нейропластичности при адаптации [16]. Однако, чаще нейровоспаление привлекает к себе внимание исследователей, занимающихся изучением патогенеза ПТСР, как патологический неконтролируемый хронический процесс. Нейровоспаление считается причиной депрессивно-тревожных расстройств и нарушений памяти, в первую очередь памяти о страхе. К проблеме поиска лекарственных средств подходят с разных сторон, в частности, в настоящее время ведутся работы по изучению влияния ряда веществ на комплекс ГР-FKBP51. Н. Li и соавт. создали пептид, который разрушал связывание ГР-FKBP51, что обуславливало нормализацию поведенческих и молекулярных механизмов, измененных у стрессированных мышей [51]. J.J. Sabbagh и соавт., проведя скрининг 1280 фармакологически активных соединений, идентифицировали три соединения, которые восстанавливали опосредованное FKBP51 подавление активности ГР без непосредственной их активации. Выбранные соединения относились к антипаркинсоническим препаратам бензтропинового ряда, которые обладали способностью разрушать комплекс FKBP51/GR/Hsp90 [63].

Кроме указанных выше механизмов, провоспалительный ответ при ПТСР может быть индуцирован и другими эффектами глюкокортикоидов. Результаты экспериментов Q. Gong и соавт. показали, что при ПТСР кортикостерон способен негативно влиять на функции нейронов, нарушая энергетический обмен и физиологическую деятельность митохондрий. А именно: кортикостерон подавляет экспрессию белков NADH-дегидрогеназы (убихинон) (Nduf), включающего подмножество комплекса убихинол—цитохром с-редуктазы (Uqcс) и митохондриального рибосомного белка (Mtp), тем самым значительно дезорганизуя процесс окислительного фосфорилирования, что, в конечном счете, обуславливает нарушение газообмена и энергообеспечение нейронов [35]. В работах других авторов обнаружился еще один митохондриальный эффект кортикостерона — способность снижать экспрессию гена Mtp. Предполагается, что этот эффект может быть вовлечен в механизмы тревожного поведения, депрессии и нарушение когнитивных функций [55]. Хорошо известно, что любой дефект процессов нормального функционирования митохондрий может привести к аномальной продукции активных форм кислорода, что индуцирует окислительный стресс. Стресс обуславливает высвобождение промежуточных продуктов метаболизма: АТФ и АДФ, продуктов цикла Креб-

са, кислорода, АФК, при этом состояние стресса поддерживается пуринергической передачей сигналов. В совокупности указанные нарушения вызывают апоптоз, некроз, усиление экспрессии провоспалительных интерлейкинов и, как результат, развитие нейровоспаления.

Как было указано выше, одновременно с ГГА системой, на стресс реагирует симпатoadреналовая (СА) система, индуцирующая выброс адреналина и норадреналина из клеток мозгового вещества надпочечников, а также из периферических нервных окончаний. Адренергические рецепторы катехоламинов присутствуют на иммунных клетках, и их активность зависит от сопутствующих изменений уровней этих нейротрансмиттеров. Катехоламины передают сигналы в первую очередь через β_2 -адренорецепторы. Установлено, что несколько генов, связанных с иммунным воспалительным ответом, сцеплены с реакцией на стресс, приводящей к развитию ПТСР [67]. Все новые и новые экспериментальные данные указывают на одновременную активацию провоспалительных сигнальных путей не только по оси ГГА, но также периферической и центральной ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Еще одной причиной развития нейровоспаления при ПТСР является эксайтотоксичность — патологический процесс, возникающий при перепроизводстве основного возбуждающего нейромедиатора — глутамата. Установлено, что при ПТСР наблюдается снижение уровня важнейшего тормозного нейромедиатора ЦНС — гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и резкое возрастание уровня глутамата, обусловленное влиянием глюкокортикоидных гормонов [36]. Избыточный выброс в постсинаптическую щель глутамата индуцирует гиперактивацию постсинаптических ионотрофных рецепторов глутамата (NMDA и AMPA). Основной функцией этих рецепторов является регуляция содержания ионов кальция (Ca^{2+}), калия, натрия, хлора во внеклеточном и внутриклеточном пространстве. Результатом избыточной активации данных рецепторов является форсированный вход Ca^{2+} в клетки и высвобождение этого медиатора из внутриклеточных депо с последующей стимуляцией активации ряда протеолитических ферментов (фосфолипаз, эндонуклеаз, протеаз), разрушающих цитозольные структуры. Указанные процессы обуславливают повышение синтеза оксида азота и возрастание процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) с последующим развитием окислительного стресса, нарушением синтеза нейротрофических факторов, что индуцирует запуск апоптоза и гибели клеток. Согласно классификации “Комитета по клеточной гибели” (Nomenclature Committee on Cell Death), следует различать типичные и нетипичные формы гибели клеток [48]. Для мозга типичными формами гибели клеток являются апоптоз,

некроз и аутофагия. Эксайтотоксическую гибель нейронов относят к нетипичной форме гибели клеток, при которой наблюдаются как апоптоз, так и некроз, а в некоторых условиях аутофагия [48]. У гибнущих клеток происходит нарушение целостности клеточных мембран и неконтролируемое высвобождение продуктов клеточной гибели в межклеточное пространство. Это индуцирует воспалительный ответ окружающих тканей [1].

Понимание патогенеза ПТСР не может быть полным без изучения функциональной связи между кишечной микробиотой и функциями мозга. Еще со времен Г. Селье известно, что при стрессе изменяется морфофункциональное состояние ЖКТ. Ученые признали связь между мозгом и кишечником уже больше ста лет назад, но эту связь рассматривали в зависимости “сверху вниз” (мозг → ЖКТ → микробиота), тогда как в настоящее время исследователи рассматривают связь “снизу вверх” (микробиота → ЖКТ → мозг), то есть изучают влияние состояния ЖКТ с его микрофлорой на функции мозга [7, 32, 33]. Исследование оси микробиота → ЖКТ → мозг внесло свои коррективы в переосмысление патогенеза ПТСР. Предполагается, что состояние ЖКТ прямо, или косвенно влияет на настроение, когнитивные процессы и поведение, являющиеся ключевыми компонентами психического здоровья. В настоящее время установлено, что сообщения между мозгом и микробиотой ЖКТ двусторонне связаны через нервный, эндокринный и иммунный пути. Микробиота кишечника участвует в широком спектре физиологических процессов, включая прямое воздействие на мозг, например, путем производства нейроактивных метаболитов [21]. Дисбиоз микробиоты и связанное с этим повышение проницаемости стенки кишечника, отягчаемое иммунными проблемами, являются источником хронического вялотекущего воспаления, сопряженного с нервно-психическими расстройствами и нейровоспалением [26, 32]. В работах J.S. Bajaj и соавт. (2019) при изучении микробиоты ЖКТ ветеранов боевых действий с диагнозом ПТСР выявлено значительно большее количество патобионтов (*Enterococcus* и *Escherichia/Shigella*) и меньшее число аутохтонных родов (*Lachnospiraceae* и *Ruminococcaceae*). Измененное состояние микробиоты коррелировало с расстройствами когнитивных функций [14]. Несмотря на то, что механизмы, которые связывают дисбиоз кишечника с восприимчивостью к стрессу еще малоизучены, некоторые исследователи уже получили сведения о том, что можно передать поведенческий “тревожный” фенотип между двумя линиями мышей (BALB/c против NIH Swiss) посредством переноса фекальной микробиоты [17]. Концепция обеспечения устойчивости к стрессу посредством специфической модуляции кишечной микробиоты может стать многообещающим

направлением для новых исследований лечения ПТСР. Предположительно, терапия будет направлена на увеличение разнообразия микробиоты (рис. 1).

Следует отметить, что ЖКТ оснащен самой большой популяцией тучных клеток в организме млекопитающих. Тучные клетки (мастоциты) являются фундаментальными элементами кишечного барьера, так как они регулируют функции эпителия, его целостность и обновляемость, модулируют врожденную и адаптивную реакцию иммунного ответа слизистой оболочки, поддерживают нервно-иммунные взаимодействия, являющиеся ключевыми для функционирования ЖКТ [7, 13]. Поддержание гомеостаза слизистой оболочки мастоцитами происходит посредством регуляции обновляемости эпителия и продукции этими клетками IgA. Тучные клетки способствуют дифференцировке В-клеток в IgA-продуцирующие плазматические клетки в кишечном компартменте через продукцию IL-6, а также клеточно-клеточные взаимодействия — через путь CD40L—CD40. На базальном уровне проницаемость и миграция клеток парацеллюлярного и трансклеточного эпителия жестко регулируется протеазами, высвобождаемыми мастоцитами [7]. В экспериментальных работах показано, что снижение клеточной миграции и проницаемости эпителия вызывает изменение морфологии и функции ворсин. Жесткая регуляция кишечной проницаемости представляет собой центральный механизм в поддержании здоровья, профилактике и лечении многих заболеваний человека [13].

Тучные клетки вносят основной вклад в выработку иммунной толерантности слизистой оболочки, секретируя IL-9, который индуцирует выброс фермента — индоламиназой 2,3-диоксигеназы дендритными клетками. Кроме того, известно, что иммунная толерантность слизистой оболочки кишечника поддерживается влиянием IgG и его рецептора FcγRIIb, расположенного на мембране тучных клеток, на приобретение невосприимчивости к пищевым аллергенам, путем ингибирования продукции антител, опосредованной IgE, связывающимся с рецепторами FcεRI, также расположенными на тучных клетках [18]. Вместе с тем, стимулируя продукцию IgA В-клетками/плазматическими клетками через экспрессию IL-6 и CD40—CD40L, тучные клетки могут способствовать бактериальному гомеостазу. Нарушение функции мастоцитов в значительной степени вовлечено в возникновение и развитие многих воспалительных заболеваний ЖКТ. Имеются сведения, что модуляция микробиоты мастоцитами способствует нейротекции ЦНС, сказывается на поведении и положительно влияет при нейродегенеративных процессах [7, 34, 61]. В работах P.F. Kuan и соавт. (2019) при изучении экспрессии генов, участвующих в активации и

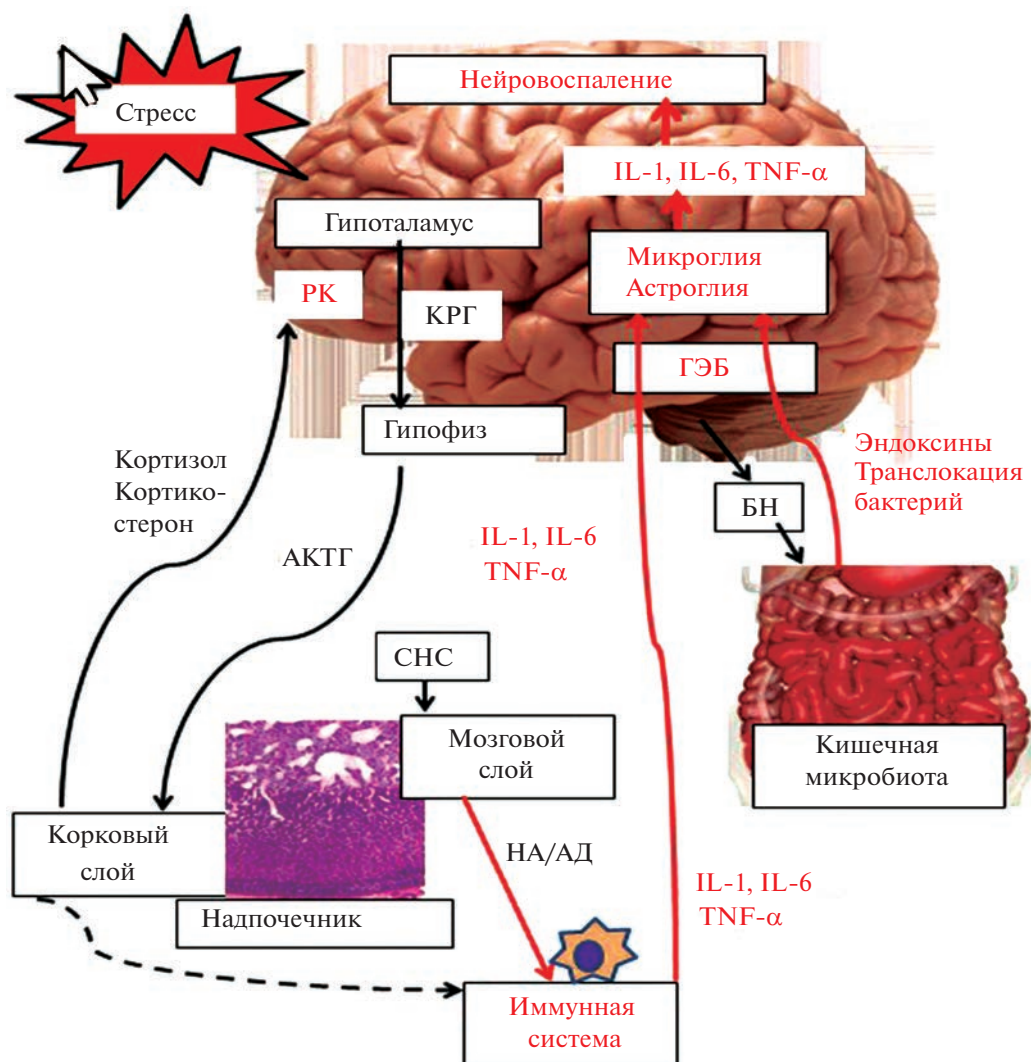


Рис. 1. Стресс-индуцированные механизмы развития нейровоспаления и воспаления при посттравматическом стрессовом расстройстве. КРГ — кортикотропин-рилизинг гормон, АКТГ — аденокортикотропный гормон, РК — рецепторы кортизола (кортикостерона), ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, БН — блуждающий нерв, СНС — симпатическая нервная система, НА — норадреналин, АД — адреналин, IL-1, IL-6, TNF-α — провоспалительные интерлейкины. Сплошные стрелки — активирующие процессы, пунктирные стрелки — тормозные процессы, красные стрелки — процессы активации воспаления.

координации тучных клеток при ПТСР, обнаружено нарушение регуляции этих процессов [49]. Таким образом, управление микрофлорой кишечника и тучными клетками может стать новым методом лечения ПТСР.

МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ПОВЕДЕНИЯ И КОГНИТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ПТСР

Ученые отмечают, что в основе формирования патофизиологических структурных преобразований в мозге и, соответственно, поведения, лежит гибель нейронов и нарушение нейрогенеза при ПТСР [29]. Исследования этих процессов послужили основой создания нейротрофической гипо-

тезы нервно-психических расстройств, согласно которой изменение уровня мозгового нейротрофического фактора (BDNF) является ключевым механизмом формирования депрессивных расстройств и ПТСР. BDNF — это белок, принадлежащий к классу цитокинов, семейству факторов роста и подсемейству нейротрофинов, он выявляется в глиальных и нейрональных клетках. Повышение его активности, наблюдаемое при психотерапии или фармакотерапии у лиц с депрессией и ПТСР, коррелирует с улучшением памяти и обучения. BDNF играет до сих пор недооцененную, многофакторную роль, как регулятора, так и мишени передачи сигналов гормонов стресса в головной мозг. Современные исследования вы-

явили новые данные о роли BDNF в поведенческой нейробиологии и нейропсихиатрии о консолидации и угасании памяти о страхе при ПТСР. Показано, что гормоны стресса взаимодействуют с эндогенной передачей сигналов на ген BDNF и его высокоаффинную рецепторную тропомиозин-родственную киназу B (TrkB), изменяя гомеостаз мозга. BDNF и TrkB в высокой степени экспрессируются в областях мозга, связанных с функциями памяти, включая гиппокамп, миндалевидное тело и префронтальную кору. Установлено, что глюкокортикоиды, воздействуя на BDNF, обуславливают усиление памяти о страхе. В исследованиях на людях и лабораторных грызунах показано, что при замене в BDNF одной единицы функционального полиморфизма Val66Met (rs6265) аминокислоты валина (Val) на метионин (Met) в кодоне 66, происходит нарушение внутриклеточного транспорта, негативное изменение памяти, появляется тревожность, нарушаются функции гиппокампа [28]. В результате была предложена гипотеза стресс-чувствительности BDNF, которая утверждает, что влияние на эндогенную активность таких факторов, как полиморфизм Val66Met BDNF, может способствовать управлению чувствительностью индивида (особи) к стрессу, травме и риску развития стресс-индуцированных расстройств [41, 57].

В предыдущей главе были охарактеризованы биохимические маркеры воспаления, развивающегося как на периферии, так и в ЦНС, играющего основополагающую роль в патогенезе ПТСР. Одним из важнейших эндогенных факторов, играющих центральную роль в запуске множества механизмов повреждения ЦНС, является наступающее на той или иной стадии патологического процесса повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). В работах, проводимых на человеке и животных, С. Menard и соавт. показали, что при стрессе происходит снижение уровня эндотелиального белка плотных контактов Claudin-5, что приводит к интенсификации проницаемости периферического провоспалительного IL-6. В связи с этим, возникло предположение, что нарушение ГЭБ происходит в строго фиксированных областях, в которые клетки ЦНС привлекают IL-6, необходимый для синаптической пластичности зон, включившихся в патофизиологический процесс [54]. Это предположение подтвердилось в работах D.B. McKim и соавт., установивших, что тревожное поведение мышей, подвергавшихся стрессу, обусловлено активацией локальных зон микроглии, стимулирующих рекрутирование периферических моноцитов, экспрессирующих провоспалительный IL-1 β [53]. При этом было определено, что активированная область микроглии избирательно усиливала экспрессию хемокина CCL2, привлекающего моноциты, которые прикреплялись к

рецепторам IL-1R1 нейроваскулярных эндотелиальных клеток. Показано, что IL-1 β , производимый рекрутированными моноцитами, усиливал тревожное поведение мышей, поскольку повторяющийся стресс активировал центры оценки угрозы в ЦНС мышей, что пространственно совпадало с зонами активации микроглии и эндотелиальной стимуляции рекрутирования моноцитов [53]. Накопление продуктов воспаления и токсинов в таких зонах, приводит к нейротоксичности, окислительному стрессу, нарушению выработки нейромедиаторов, расстройству межнейрональных и системных отношений. Эти процессы являются причиной нарушений выработки нейромедиаторов, уменьшения в объеме некоторых структур мозга, вызывая изменение поведения на тревожно/депрессивное и ухудшение когнитивных функций и других симптомов ПТСР (рис. 2) [29].

Изучая механизмы развития патогенеза ПТСР, исследователи наиболее часто отмечают нарушение в механизмах угашения памяти о стрессорных событиях [44, 72]. Прогресс в изучении патогенеза, профилактики и лечения ПТСР достигнут во многом благодаря моделированию этого расстройства на животных. В настоящее время стресс, обусловленный предъявлением запаха хищника (мочи кошки) лабораторным грызунам, считается наиболее адекватной моделью для изучения ПТСР-подобного состояния. В наших экспериментах по изучению поведенческих изменений при моделировании ПТСР и острого стресса (ОС), было установлено, что при ПТСР-подобном состоянии у крыс Вистар наблюдается снижение уровня кортикостерона в сыворотке крови, тогда как при ОС — повышение, что характерно для этих моделей [5, 70, 76]. Тестирование крыс в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ), считающемся одной из наиболее этологически “богатых” и чувствительных моделей, позволило установить, что по сравнению с контролем число заходов в открытые рукава ПКЛ и время нахождения в них было снижено как при ПТСР-подобном состоянии, так и при ОС, что расценивается как выраженный признак тревожно/депрессивного состояния [12]. Нюансы этого состояния нам удалось установить, применяя метод регистрации 23 разновидностей психоэмоциональных проявлений, демонстрируемых лабораторными грызунами во многих экспериментальных средах [9, 10, 47]. При моделировании ПТСР наблюдается увеличение числа контекстных реакций, свидетельствующее о затруднении при ориентации в пространстве. Поведенческое заикливание, наблюдающееся при этом, вероятно всего объясняется нарушениями функции механизмов ЦНС, участвующих в процессах концентрации внимания, а также принятия решения при выборе направления движения. Следует подчеркнуть,

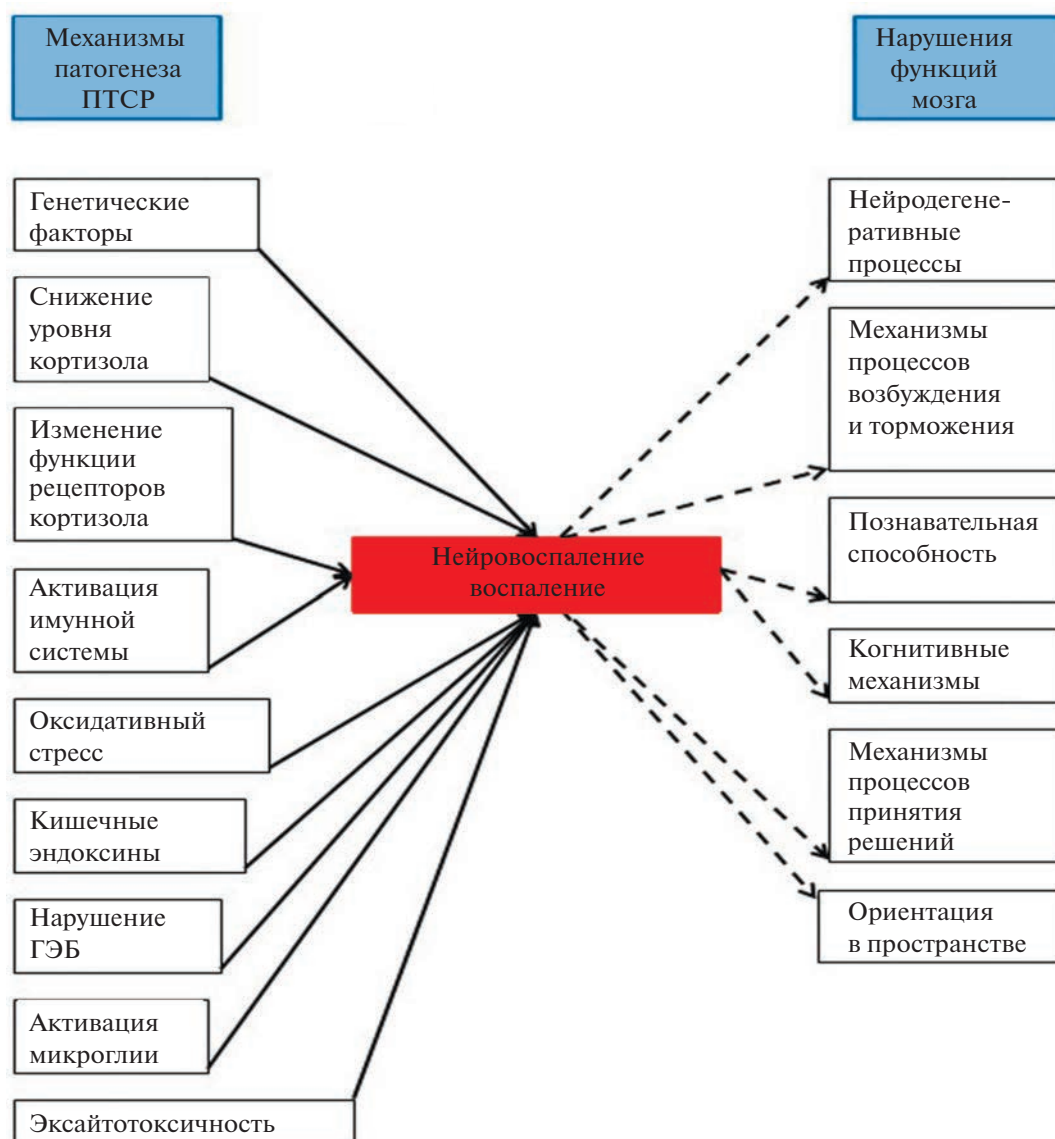


Рис. 2. Связь воспаления с поведением и нарушениями функции ЦНС при посттравматическом стрессовом расстройстве. ГЭБ — гематоэнцефалический барьер. Сплошные стрелки — механизмы, приводящие к развитию воспаления, пунктирные стрелки — нарушения ЦНС, индуцируемые воспалением.

что аналогичными изменениями характеризовалось психоэмоциональное состояние людей с диагнозом ПТСР [11]. В отличие от крыс группы ПТСР, при моделировании ОС, обнаруживалось облегчение процесса ориентации в пространстве, что свидетельствует о сохранности и, даже повышенной активности отмеченных выше механизмов ЦНС. Имеются сведения, что в ряде случаев острый стресс способствует оптимизации механизмов памяти и ускорению процессов обучения, что свидетельствует о повышении концентрации внимания и оптимальной ориентации в пространстве. S. Уе и соавт. объясняют это влиянием кортикостерона на функции кислоточувствительных ионных каналов через посредство акти-

вации сигнального пути протеинкиназы С, которая выявляется в различных тканях млекопитающих, однако в мозге ее концентрация является наибольшей [73]. Обращал на себя внимание тот факт, что число активно оборонительных проявлений у группы животных ОС было не столь высоким, как при ПТСР-подобном состоянии.

Кроме изучения поведения крыс Вистар при моделировании ПТСР и ОС, нами были количественно охарактеризованы возбuditельно-тормозные процессы ЦНС. В нашей работе установлено, что для ПТСР-подобного состояния было характерно резкое снижение всех показателей возбуждения (длительности, силы и интенсивно-

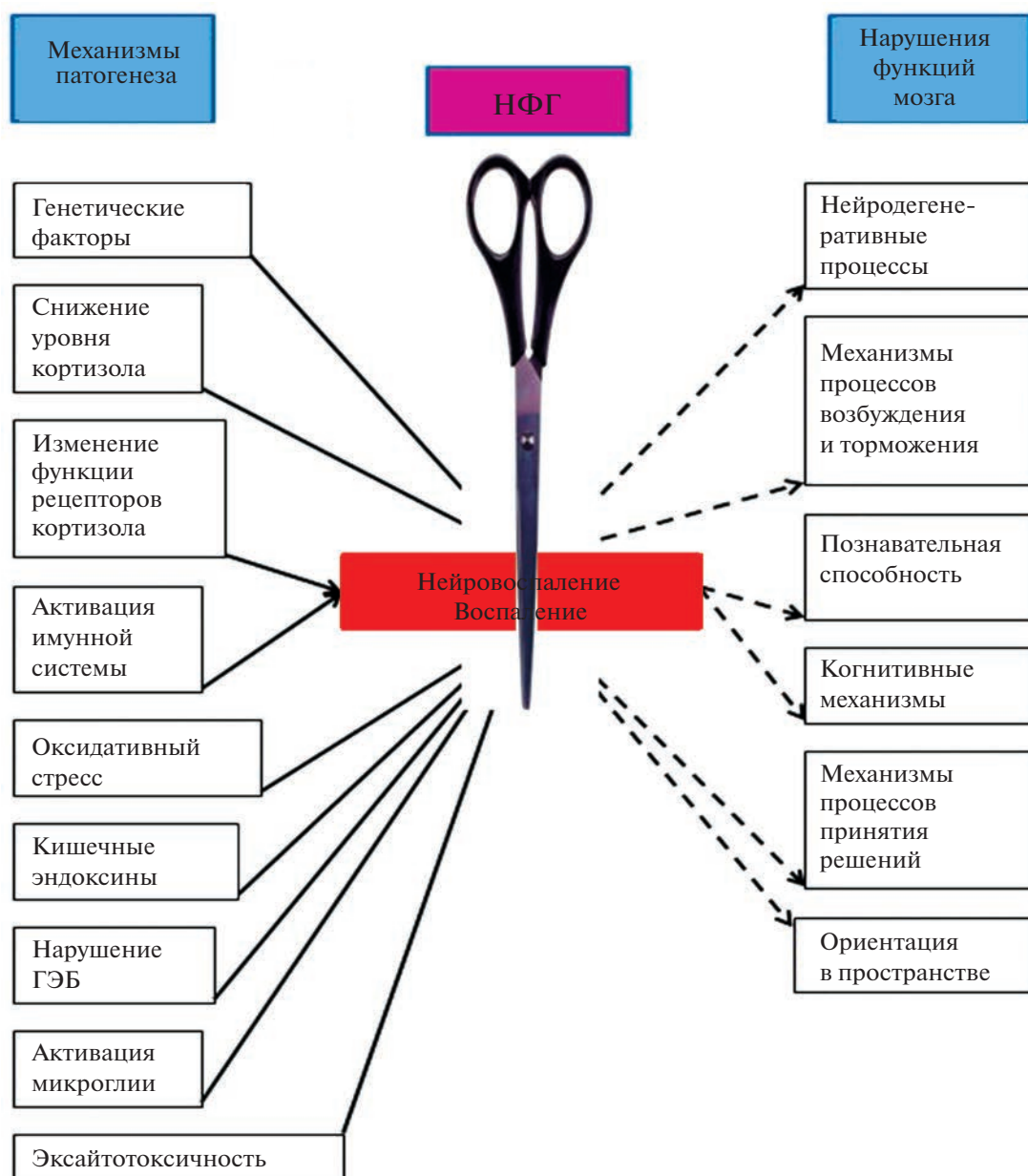


Рис. 3. Противовоспалительные эффекты нефракционированного гепарина (НФГ), нормализация функций ЦНС при посттравматическом стрессовом расстройстве. ГЭБ — гематоэнцефалический барьер.

сти), а также интенсивности торможения, тогда как остальные показатели торможения (длительность и сила) значительно увеличивались. При остром стрессе остались незатронутыми показатели поведения, отражающие длительность возбуждения и мало измененными — силы возбуждения. Однако в целом, в нашем эксперименте при моделировании ПТСР и ОС, была выявлена значительная недостаточность в системе возбуждения и выраженная избыточность в системе торможения, интенсивность функционирования механизмов которых в значительной степени определяется

соотношением уровней активности глутаматергических и ГАМКергических нейронов ЦНС, а также рецепторов соответствующих медиаторов [5]. Интерес к роли воспаления при нервно-психических расстройствах обусловил исследования, связанные с блокадой воспаления, как потенциальной стратегией лечения [69]. Наши эксперименты по использованию курсового введения нефракционированного гепарина (НФГ) при моделировании ПТСР продемонстрировали перспективность применения малых доз НФГ как полифункционального средства, нормализующе-

го состояние возбuditельно-тормозных механизмов ЦНС [8]. Поскольку хорошо известно, что гепарин обладает не только антикоагулянтным действием, но и хорошо выраженным противовоспалительным и многими другими эффектами [40]. Необходимо подчеркнуть, что введение НФГ при моделировании ПТСР-подобного состояния привело к нормализации сопряженной совокупности механизмов возбуждения и торможения, а введение гепарина контрольным крысам не отразилось на этих процессах. Среди возможных механизмов антистрессорного действия препаратов семейства гепаринов следует отметить результаты, полученные Renqi Li и соавт., которые установили, что низкомолекулярный гепарин (НМГ) при ЛПС-индуцированной активации глии в гиппокампе способствовал снижению уровня провоспалительного цитокина IL-1b, МДА (маркер ПОЛ и оксидативного стресса), Toll-подобного рецептора 4, индуцибельной циклооксигеназы-2, а также повышению уровня нейротрофического фактора мозга. Этими авторами установлено, что введение НМГ оказывало защитное действие от ЛПС-индуцированных гиппокамп-зависимых когнитивных нарушений [52]. Ряд исследователей считают, что механизмы, лежащие в основе изменений в ЦНС при ПТСР, во многом аналогичны ЛПС-индуцированным и связаны с уязвимостью к стрессу гиппокампа [22]. В нашей работе продемонстрирована перспективность использования малых доз гепарина в качестве эффективного средства при воздействии экстремальных факторов (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) обычно развивается после перенесенной экстраординарной психологической, и/или тяжелой физической травмы, обуславливая у пациентов формирование инвалидизирующей тревоги и кошмарных воспоминаний. Хотя диагноз основывается на психопатологических критериях, ПТСР часто сопровождается сопутствующими соматическими заболеваниями и “ускоренным биологическим старением”. В данное время общепризнанно, что ПТСР представляет собой коморбидное заболевание со значительной степенью резистентности к лечению. Разработка новых, более эффективных терапевтических методов затруднена из-за значительного разнообразия подходов к изучению молекулярных механизмов, лежащих в основе ПТСР.

В настоящем обзоре обобщены современные концепции о молекулярных механизмах и предлагаемых терапевтических средствах борьбы с последствиями стрессового расстройства. Если ранее уделялось мало внимания воспалению, то в современных работах детально охарактеризованы

биологически активные агенты, участвующие в развитии воспаления на периферии и в ЦНС. Поскольку ПТСР характеризуется избыточным или недостаточным уровнем глюкокортикоидных гормонов, которые считаются основными гормонами стресса, ингибирующими развитие воспаления, большая часть исследователей занимается изучением биохимических компонентов, влияющих на экспрессию этих гормонов и активацию их рецепторов (ГР). Установлено, что про- или противовоспалительное действие глюкокортикоидов в значительной степени зависит от состояния и концентрации компонентов мультимерного комплекса, необходимого для придания ГР гормон-связывающей конформации — иммунофилина FKBP51 и шаперонов Hsp90 и Hsp70. Показано, что комплекс ГР-FKBP51 может быть диагностическим биомаркером и потенциальной терапевтической мишенью для предотвращения или лечения ПТСР.

Исследователи, имеющие разную специализацию, выделяют различные терапевтические мишени, сходясь во мнении лишь в том, что при воспалении, как на периферии, так и в ЦНС (нейровоспаление) появляется избыточное количество провоспалительных цитокинов, сопровождающееся снижением уровня противовоспалительных цитокинов. Для нормализации содержания цитокинов, в качестве лекарственных препаратов предлагается множество монотерапевтических средств, имеющих сугубо узкую направленность действия.

В настоящем обзоре впервые представлен материал исследований, указывающих на специфическую локальную взаимосвязь структурных компонентов ЦНС и периферии, осуществляемую через региональные нарушения ГЭБ. В связи с этим, авторы обзора предлагают рассматривать патологический процесс при ПТСР преимущественно как воспалительный интегративный процесс периферических и центральных систем. Исходя из выдвинутой гипотезы, можно предположить, что терапевтическим средством лечения вероятнее всего, будет полифункциональный лекарственный препарат. Например, препараты фармакологической группы гепаринов, которые способны проходить через ГЭБ и обладают свойствами адаптогенов. Многочисленные свойства гепаринов были хорошо изучены при лечении коронавирусной инфекции COVID-19. В случае применения гепаринов в профилактических и, особенно, малых дозах, побочные негативные эффекты проявляются редко, либо вообще не проявляются.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Архипов В.И., Капранова М.В., Першина Е.В.* Эксайтотоксичность и экспериментальные подходы к

- нейропротекции // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 5. С. 486.
2. *Большаков А.П., Третьякова Л.В., Квичанский А.А., Гуляева Н.В.* Глюкокортикоиды в нейровоспалении гиппокампа: доктор Джекилл и мистер Хайд // Биохимия. 2021. Т. 86. Вып. 2. С. 186–199.
 3. *Кадыров Р.В., Венгер В.В.* Комплексное посттравматическое стрессовое расстройство: современные подходы к определению понятия, этиологии, диагностики и психотерапия // Психолог. 2021. № 4. С. 45–60.
<https://doi.org/10.25136/2409-8701.2021.4.35811>
 4. *Казенная Е.В.* Современные зарубежные исследования посттравматического стрессового расстройства и его лечения эффективными психотерапевтическими методами у взрослых // Современная зарубежная психология. 2020. Т. 9. № 4. С. 110–119.
<https://doi.org/10.17759/jmfp.2020090410>
 5. *Кондашевская М.В.* Сравнительный анализ гормональных и поведенческих изменений в моделях посттравматического стрессового расстройства и остром стрессе // Российский физиологический журн. им. И.М. Сеченова. 2019. Т. 105. № 7. С. 879–887.
<https://doi.org/10.1134/S0869813919070045>
 6. *Кондашевская М.В., Комелькова М.В., Цейликман В.Э. и др.* Новые морфофункциональные критерии профиля устойчивости при моделировании посттравматического стрессового расстройства – триггера дисфункции надпочечников // Доклады РАН. Науки о Жизни. 2021. Т. 501. С. 28–33.
<https://doi.org/10.31857/S2686738921060056>
 7. *Кондашевская М.В.* Экосистема тучных клеток – ключевой полифункциональный компонент организма животных и человека. М.: Группа МДВ. 2019. 99 с. ISBN 978-5-906748-08-9.
 8. *Кондашевская М.В.* Гепарин в модуляции основных свойств центральной нервной системы при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве. Новый взгляд на механизмы патогенеза и лечения // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 168. № 7. С. 12–16.
 9. *Кондашевская М.В., Цейликман В.Э., Манухина Е.Б. и др.* Нарушение морфофункционального состояния надпочечников при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве у крыс: корреляция с поведенческими маркерами // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2017. Т. 103. № 7. С. 808–818.
 10. *Никольская К.А., Шпинькова В.Н., Доведова Е.Л., Сергутина А.В., Герштейн Л.М.* Типология познавательной деятельности в нейрохимических показателях мозга животных // Электрон. науч. журн. “Исследовано в России”. 2007. Т. 16. № 060207. С. 150–179.
 11. *Тушкова К.В., Бундало Н.Л.* Реактивная и личностная тревожность у мужчин и женщин при посттравматическом стрессовом расстройстве различной степени тяжести. // Сибирское медицинское обозрение. 2013. Т. 3. № 81. С. 89–93.
 12. *Цейликман В.Э., Лапшин М.С., Комелькова М.В. и др.* Динамика изменения содержания ГАМК, катехоламинов и активности МАО-А при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве у крыс // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2018. Т. 104. № 2. С. 156–163.
 13. *Albert-Bayo M., Paracuellos I., Gonzalez-Castro A.M. et al.* Intestinal mucosal mast cells: key modulators of barrier function and homeostasis // Cells. 2019. V. 8. № 2. P. E135.
<https://doi.org/10.3390/cells8020135>
 14. *Bajaj J.S., Sikaroodi M., Fagan A., Heuman D., Gilles H., Gavis E.A., Fuchs M., Gonzalez-Maeso J., Nizam S., Gillevet P.M., Wade J.B.* Posttraumatic stress disorder is associated with altered gut microbiota that modulates cognitive performance in veterans with cirrhosis // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2019. V. 317(5). P. G661–G669.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00194.2019>
 15. *Baker J.D., Ozsan I., Ospina S.R., Gulick D., Blair L.J.* Hsp90 heterocomplexes regulate steroid hormone receptors: from stress response to psychiatric disease // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. P. 79.
<https://doi.org/10.3390/ijms20010079>
 16. *Bartsch T., Wulff P.* The hippocampus in aging and disease: From plasticity to vulnerability // Neuroscience. 2015. V. 309. P. 1–16.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.084>
 17. *Bercik P., Denou E., Collins J., Jackson W., Lu J., Jury J. et al.* The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice // Gastroenterology. 2019. V. 141. P. 599–609, 609.e591–593.
 18. *Burton O.T., Tamayo J.M., Stranks A.J. et al.* Allergen-specific IgG antibody signaling through FcγRIIb promotes food tolerance // J. Allergy Clin. Immunol. 2018. V. 141. № 1. P. 189–201.e3.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.045>
 19. *Cain D.W., Cidlowski J.A.* Immune regulation by glucocorticoids // Nature Reviews Immunology. 2017. V. 17. P. 233–247.
<https://doi.org/10.1038/nri.2017.1>
 20. *Carobrez A.P., Bertoglio L.J.* Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on // Neurosci. Biobehav. Rev. 2005. V. 8. № 29. P. 1193–1205.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.04.017>
 21. *Cathomas F., Murrough J.W., Nestler E.J., Han M.H., Russo S.J.* Neurobiology of Resilience: Interface Between Mind and Body Biol Psychiatry. 2019. V. 86(6). P. 410–420.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.04.011>
 22. *Chao L.L., Tosun D., Woodward S.H., Kaufer D., Neylan T.C.* Preliminary Evidence of Increased Hippocampal Myelin Content in Veterans with Posttraumatic Stress Disorder // Front. Behav. Neurosci. 2015. V. 9. P. 333.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00333>
 23. *Criado-Marrero M., Rein T., Binder E.B., Porter J.T., Koren J. 3rd, Blair L.J.* Hsp90 and FKBP51: complex regulators of psychiatric diseases // Philos. Trans. R Soc. Lond. B Biol. Sci. 2018. V. 373(1738). P. 20160532.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0532>
 24. *d’Ettorre G., Ceccarelli G., Santinelli L., Vassalini P. et al.* Post-Traumatic Stress Symptoms in Healthcare Workers Dealing with the COVID-19 Pandemic: A System-

- atic Review // *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2021. V. 18. № 2. P. 601.
<https://doi.org/10.3390/ijerph18020601>
25. *Delahanty D., Raimonde A., Spoonster E.* Initial post-traumatic urinary cortisol levels predict subsequent PTSD symptoms in motor vehicle accident victims // *Biol. Psychiatry*. 2000. V. 48. P. 940–947.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(00\)00896-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)00896-9)
 26. *Dodiya H.B., Forsyth C.B., Voigt R.M. et al.* Chronic stress-induced gut dysfunction exacerbates Parkinson's disease phenotype and pathology in a rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease // *Neurobiol. Dis.* 2020. V. 135. P. 104352.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.12.012>
 27. *Dunn A.J.* Cytokine activation of the HPA axis // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. V. 917. P. 608–617.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05426.x>
 28. *Egan M.F., Kojima M., Callicott J.H. et al.* The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function // *Cell*. 2003. V. 112. P. 257–269.
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00035-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00035-7)
 29. *Felger J.C.* Imaging the Role of Inflammation in Mood and Anxiety-related Disorders // *Curr Neuropsychopharmacol.* 2018. V. 16. № 5. P. 33–558.
<https://doi.org/10.2174/1570159X15666171123201142>
 30. *Ford J.D., Courtois C.A.* Complex PTSD and borderline personality disorder // *Borderline Personal Disord Emot Dysregul.* 2021. V. 8. № 1. P. 16.
<https://doi.org/10.1186/s40479-021-00155-9>
 31. *Frank M.G., Miguel Z.D., Watkins L.R., Maier S.F.* Prior exposure to glucocorticoids sensitizes the neuroinflammatory and peripheral inflammatory responses to *E. coli* lipopolysaccharide // *Brain Behav. Immun.* 2010. V. 24. P. 19–30.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.07.008>
 32. *Ganci M., Suleyman E., Butt H. et al.* The role of the brain-gut-microbiota axis in psychology: The importance of considering gut microbiota in the development, perpetuation, and treatment of psychological disorders // *Brain Behav.* 2019. V. 9. № 11. P. e01408.
<https://doi.org/10.1002/brb3.1408>
 33. *Gellhorn E.* Hypothalamus, sino-aortic reflexes and activity of the gut // *Acta. Neuroveg. (Wien)*. 1959. V. 19. № (3–4). P. 221–234.
<https://doi.org/10.1007/BF01227097>
 34. *Girolamo F., Coppola C., Ribatti D.* Immunoregulatory effect of mast cells influenced by microbes in neurodegenerative diseases // *Brain Behav. Immun.* 2017. № 65. P. 68–89.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.06.017>
 35. *Gong Q., Yan X.J., Lei F. et al.* Proteomic profiling of the neurons in mice with depressive-like behavior induced by corticosterone and the regulation of berberine: pivotal sites of oxidative phosphorylation // *Mol. Brain*. 2019. V. 12. № 1. P. 118.
<https://doi.org/10.1186/s13041-019-0518-4>
 36. *Groc L., Choquet D., Stephenson F. et al.* NMDA receptor surface trafficking and synaptic subunit composition are developmentally regulated by the extracellular matrix protein Reelin // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. № 38. P. 10165–75.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1772-07.2007>
 37. *Guiducci C., Gong M., Xu Z. et al.* TLR recognition of self-nucleic acids hampers glucocorticoid activity in lupus // *Nature*. 2010. V. 465. P. 937–941.
<https://doi.org/10.1038/nature09102>
 38. *Hartmann J., Dedic N., Pöhlmann M.L. et al.* Forebrain glutamatergic, but not GABAergic, neurons mediate anxiogenic effects of the glucocorticoid receptor // *Mol. Psychiatry*. 2017. V. 22. № 3. P. 466–475.
<https://doi.org/10.1038/mp.2016.87>
 39. *Herrmann L., Ebert T., Rosen H., Novak B., Philipsen A., Touma C., Schreckenbach M., Gassen N.C., Rein T., Schmidt U.* Analysis of the cerebellar molecular stress response led to first evidence of a role for FKBP51 in brain FKBP52 expression in mice and humans // *Neurobiol. Stress*. 2021. V. 15. P. 100401.
<https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100401>
 40. *Hogwood J., Pitchford S., Mulloy B., Page C., Gray E.* Heparin and non-anticoagulant heparin attenuate histone-induced inflammatory responses in whole blood // *PLoS One*. 2020. V. 15. № 5. P. e0233644.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233644>
 41. *Hori H., Itoh M., Yoshida F. et al.* The BDNF Val66Met polymorphism affects negative memory bias in civilian women with PTSD // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 3151.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-60096-1>
 42. *Horowitz M., Becker S.* Cognitive Response to Stressful Stimuli // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1971. V. 25. № 5. P. 419–28.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1971.01750170035007>
 43. *Horowitz M., Wilner N., Kaltreider N., Alvarez W.* Signs and Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder // *Archives of General Psychiatry*. 1980. V. 37. № 1. P. 85–92.
<https://doi.org/10.1001/arch-psyc.1980.01780140087010>
 44. *Huang F.L., Li F., Zhang W.J. et al.* Brd4 participates in epigenetic regulation of the extinction of remote auditory fear memory // *Neurobiol. Learn Mem.* 2021. V. 179. P. 107383.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107383>
 45. *Jiang A., Zhou C., Samsom J., Yan S., Yu D.Z., Jia Z.P., Wong A.H.C., Liu F.* The GR-FKBP51 interaction modulates fear memory but not spatial or recognition memory // *Prog Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry*. 2022. V. 119. P. 110604.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110604>
 46. *Kästle M., Kistler B., Lamla T., Bretschneider T., Lamb D. et al.* FKBP51 modulates steroid sensitivity and NFκB signalling: A novel anti-inflammatory drug target // *Eur. J. Immunol.* 2018. V. 48. 1904–1914.
<https://doi.org/10.1002/eji.201847699>
 47. *Kondashevskaya M.V., Ponomarenko E.A.* Features of behavioral changes accompanied by decreases in corticosterone levels in post-traumatic stress disorder. Experimental application of novel models and test methods // *Neurosci. And Behav. Physiol.* 2018. V. 48. № 5. P. 521–527.
 48. *Kroemer G., Galluzzi L., Vandenabeele P. et al.* Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009 // *Cell Death*

- Differ. 2009. V. 16. № 1. P. 3–11.
<https://doi.org/10.1038/cdd.2008.150>
49. Kuan P.F., Yang X., Clouston S., Ren X., Kotov R., Waszczuk M., Singh P.K., Glenn S.T., Gomez E.C., Wang J., Bromet E., Luft B.J. Cell type-specific gene expression patterns associated with posttraumatic stress disorder in World Trade Center responders // *Transl. Psychiatry*. 2019. V. 9(1). P. 1.
<https://doi.org/10.1038/s41398-018-0355-8>
 50. Lee B., Shim I., Lee H., Hahm D.H. Effect of oleuropein on cognitive deficits and changes in hippocampal brain-derived neurotrophic factor and cytokine expression in a rat model of post-traumatic stress disorder // *J. Nat. Med.* 2018. V. 72. № 1. P. 44–56.
<https://doi.org/10.1007/s11418-017-1103-8>
 51. Li H., Su P., Lai T.K., Jiang A., Liu J., Zhai D., Campbell C.T., Lee F.H., Yong W., Pasricha S., Li S., Wong A.H., Ressler K.J., Liu F. The glucocorticoid receptor-FKBP51 complex contributes to fear conditioning and posttraumatic stress disorder // *J. Clin. Invest.* 2020. V. 130(2). P. 877–889.
<https://doi.org/10.1172/JCI130363>
 52. Li R., Tong J., Tan Y. et al. Low molecular weight heparin prevents lipopolysaccharide induced-hippocampus-dependent cognitive impairments in mice // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015. V. 8. № 8. P. 8881–8891.
 53. McKim D.B., Weber M.D., Niraula A., Sawicki C.M., Liu X., Jarrett B.L. et al. Microglial recruitment of IL-1beta-producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety // *Mol. Psychiatry*. 2018. V. 23. P. 1421–1431.
<https://doi.org/10.1038/mp.2017.64>
 54. Menard C., Pfau M.L., Hodes G.E., Kana V., Wang V.X., Bouchard S. et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression // *Nature neuroscience*. 2017. V. 20. P. 1752–1760.
<https://doi.org/10.1038/s41593-017-0010-3>
 55. Mouchiroud L., Houtkooper R.H., Moullan N., Katsyuba E., Ryu D., Cantó C. et al. The NAD⁺/sirtuin pathway modulates longevity through activation of mitochondrial UPR and FOXO signaling // *Cell*. 2013. V. 154(2). P. 430.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.06.016>
 56. Meijising S.H. Mechanisms of glucocorticoid-regulated gene transcription // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015. V. 872. P. 59–81.
https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_3
 57. Notaras M., van den Buuse M. Neurobiology of BDNF in fear memory, sensitivity to stress, and stress-related disorders // *Mol. Psychiatry*. 2020. V. 25. № 10. P. 2251–2274.
<https://doi.org/10.1038/s41380-019-0639-2>
 58. Oroian B.A., Ciobica A., Timofte D., Stefanescu C., Serban I.L. New Metabolic, Digestive, and Oxidative Stress-Related Manifestations Associated with Post-traumatic Stress Disorder // *Oxid Med. Cell Longev.* 2021. V. 2021. P. 5599265.
<https://doi.org/10.1155/2021/5599265>
 59. Osorio C., Probert T., Jones E. et al. Adapting to Stress: Understanding the Neurobiology of Resilience // *Behav. Med.* 2017. V. 43. № 4. P. 307–322.
<https://doi.org/10.1080/08964289.2016.1170661>
 60. Poterucha T.J., Libby P., Goldhaber S.Z. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? // *Thromb Haemost.* 2017. V. 117. № 3. P. 437–444.
<https://doi.org/10.1160/TH16-08-0620>
 61. Renga G., Moretti S., Oikonomou V. et al. IL-9 and Mast Cells Are Key Players of *Candida albicans* Commensalism and Pathogenesis in the Gut // *Cell Rep.* 2018. V. 23. № 6. P. 1767–1778.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.04.034>
 62. Ridker P.M. Inflammatory biomarkers and risks of myocardial infarction, stroke, diabetes, and total mortality: implications for longevity // *Nutr. Rev.* 2007. V. 65. № 12. Pt 2. S253–259.
<https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00372.x>
 63. Sabbagh J.J., Cordova R.A., Zheng D., Criado-Marrero M., Lemus A., Li P., Baker J.D., Nordhues B.A., Darling A.L., Martinez-Licha C., Rutz D.A., Patel S., Buchner J., Leahy J.W., Koren J. 3rd, Dickey C.A., Blair L.J. Targeting the FKBP51/GR/Hsp90 Complex to Identify Functionally Relevant Treatments for Depression and PTSD // *ACS Chem Biol.* 2018. V. 13(8). P. 2288–2299.
<https://doi.org/10.1021/acscchembio.8b00454>
 64. Sarapultsev A., Sarapultsev P., Dremencov E. et al. Low glucocorticoids in stress-related disorders: the role of inflammation // *Stress*. 2020. V. 23. № 6. P. 651–661.
<https://doi.org/10.1080/10253890.2020.1766020>
 65. Seetharaman S., Fleshner M., Park C.R., Diamond D.M. Influence of daily social stimulation on behavioral and physiological outcomes in an animal model of PTSD // *Brain Behav.* 2016. V. 6(5). P. e00458.
<https://doi.org/10.1002/brb3.458>
 66. Somvanshi P.R., Mellon S.H., Yehuda R. et al. Role of enhanced glucocorticoid receptor sensitivity in inflammation in PTSD: insights from computational model for circadian-neuroendocrine-immune interactions // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020. V. 319. № 1. E48–66.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00398.2019>
 67. Sugama S., Kakinuma Y. Stress and brain immunity: Microglial homeostasis through hypothalamus-pituitary-adrenal gland axis and sympathetic nervous system // *Brain Behav. Immun. Health.* 2020. V. 7. P. 100111.
<https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100111>
 68. Tang W., Hu T., Hu B. et al. Prevalence and correlates of PTSD and depressive symptoms one month after the outbreak of the COVID-19 epidemic in a sample of home-quarantined Chinese university students // *J. Affect Disord.* 2020. V. 274. P. 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.009>
 69. Toft H., Lien L., Neupane S.P., Abebe D.S., Tilden T., Wampold B.E., Bramness J.G. Cytokine concentrations are related to level of mental distress in inpatients not using anti-inflammatory drugs // *Acta Neuropsychiatr.* 2020. V. 32(1). P. 23–31.
<https://doi.org/10.1017/neu.2019.36>
 70. Wang Q., Yu K., Wang J. et al. Predator stress-induced persistent emotional arousal is associated with alterations of plasma corticosterone and hippocampal steroid receptors in rat // *Behav. Brain Res.* 2012. V. 230.

- № 1. P. 167–74.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.01.051>
71. Witteveen A.B., Huizink A.C., Slottje P., Bramsen I., Smid T., Van Der Ploeg H.M. Associations of cortisol with posttraumatic stress symptoms and negative life events: A study of police officers and firefighters // *Psychoneuroendocrinology*. 2010. V. 35. P. 1113–1118.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.12.013>
 72. Yabuki Y., Fukunaga K. Clinical Therapeutic Strategy and Neuronal Mechanism Underlying Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 15. P. 3614.
<https://doi.org/10.3390/ijms20153614>
 73. Ye S., Yang R., Xiong Q. et al. Acute stress enhances learning and memory by activating acid-sensing ion channels in rats // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018. V. 498. № 4. P. 1078–1084.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.03.122>
 74. Yehuda R., Bierer L.M. Transgenerational transmission of cortisol and PTSD risk // *Prog. Brain Res.* 2008. V. 167. P. 121–35.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)67009-5](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)67009-5)
 75. Yehuda R., Flory J., Pratchett L. et al. Putative biological mechanisms for the association between early life adversity and the subsequent development of PTSD // *Psychopharmacology*. 2010. V. 212. № 3. P. 405–17.
<https://doi.org/10.1007/s00213-010-1969-6>
 76. Yehuda R., Koenen K., Galea S., Flory J. The role of genes in defining a molecular biology of PTSD // *Disease Markers*. 2011. V. 30. № 2–3. P. 67–76.
<https://doi.org/10.3233/DMA-2011-0794>
 77. Yehuda R., Neylan T., Flory J., McFarlane A. The use of biomarkers in the military: From theory to practice // *Psychoneuroendocrinology*. 2013. V. 38. P. 1912–1922.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.009>
 78. Yehuda R., Seckl J. Minireview: Stress-related psychiatric disorders with low cortisol levels: a metabolic hypothesis // *Endocrinology*. 2011. V. 152. P. 4496–503.
<https://doi.org/10.1210/en.2011-1218>
 79. Zass L.J., Hart S.A., Seedat S., Hemmings S.M., Malan–Müller S. Neuroinflammatory genes associated with post-traumatic stress disorder: implications for comorbidity // *Psychiatr Genet*. 2017. V. 27. № 1. P. 1–16.
<https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000143>
 80. Zoladz P.R., Del Valle C.R., Smith I.F., Goodman C.S., Dodson J.L., Elmouhawesse K.M., Kasler C.D., Rorabough B.R. Glucocorticoid Abnormalities in Female Rats Exposed to a Predator-Based Psychosocial Stress Model of PTSD // *Front Behav. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 675206.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2021.675206>

Pathogenesis of Post-Traumatic Stress Disorder, Therapeutic Targets

M. S. Lapshin¹ *, M. V. Kondashevskaya² **, V. V. Epishev¹ ***, and N. A. Patochkina¹ ****

¹South Ural State University, Chelyabinsk, 445080 Russia

²“Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Federal State Budgetary Scientific Institution “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Moscow, 117418 Russia

*e-mail: lapshin1982@yandex.ru

**e-mail: actual_probl@mail.ru

***e-mail: epishev@susu.ru

****e-mail: patochkinana@susu.ru

Abstract—The review summarizes current literature information on the mechanisms of pathogenesis of severe stress-induced disease — post-traumatic stress disorder (PTSD). Hormonal, biochemical, genetic and morphofunctional changes in peripheral organs and in the central nervous system occurring in PTSD are characterized. It turned out that most researchers have formed an opinion about the leading role of chronic inflammation in PTSD. The data on the study of the action of anti-inflammatory drugs with a narrow biochemical orientation are presented. The review concludes with the presentation of the hypothesis that the pathogenesis of PTSD should be considered as an integrative inflammatory process of peripheral and central systems. The therapeutic agent in this case, most likely, should be a multifunctional drug. Judging by the results of the authors' experiments, it is most likely to be drugs of the pharmacological group of heparins.

Keywords: post-traumatic stress disorder, inflammation, pathogenesis mechanisms, therapeutic targets

УДК 612.821

СОЦИАЛЬНАЯ АНГЕДОНИЯ: (ф)МРТ ИССЛЕДОВАНИЯ

© 2023 г. М. Е. Мельников*

*Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины.
Институт молекулярной биологии и биофизики, Новосибирск, 630117 Россия*

**e-mail: mikhail-melnikov@mail.ru*

Поступила в редакцию 04.09.2022 г.

После доработки 16.09.2022 г.

Принята к публикации 25.09.2022 г.

Ангедония, и в частности социальная ангедония — важный психопатологический симптом, играющий ключевую роль в развитии депрессий и шизофрении. У здоровых людей уровень социальной ангедонии ассоциирован с изменением структуры, активации и функциональных связей различных участков префронтальной коры, височной и височно-теменной областей, а также базальных ядер. Для пациентов с шизофренией ключевые фМРТ-корреляты социальной ангедонии локализируются в височной доле. В отношении лиц с депрессией и другими психическими расстройствами полученные результаты недостаточны для обобщения. В отличие от физической ангедонии, социальная не демонстрирует специфичной ассоциации с объемом и активацией прилежащего ядра.

Ключевые слова: функциональная магнитнорезонансная томография (фМРТ), мотивация, ангедония, большое депрессивное расстройство (БДР), шизофрения

DOI: 10.31857/S030117982301006X, **EDN:** GXYMZD

ВВЕДЕНИЕ

Социальная ангедония проявляется в сниженной способности испытывать удовольствие от социальных вознаграждений и при восприятии нормативно позитивных социальных стимулов. У здоровых людей эта черта нарушает способность к детальному воображению социальных ситуаций и снижает ожидания сильных и приятных эмоций от общения [145].

Ангедония в целом — распространенный симптом, принадлежащий к RDoC-домену систем позитивной валентности [98] и связанный с дефицитностью метакогнитивных функций [119]. Ангедония, и в частности социальная ангедония, наиболее значима для аффективных расстройств и шизофрении, однако отмечается и при некоторых других психопатологических состояниях. Субклиническая депрессивная симптоматика связана с низкой мотивацией к социальным контактам и с неуверенностью в получении социальных вознаграждений [40], а группы риска депрессии характеризуются недостатком реакции на социальные подкрепления [71]. В курсе развития депрессии ангедония обычно возникает раньше большинства других симптомов, и ее сила является предиктором большей тяжести депрессии [34]. Уровень ангедонии опосредует связь между депрессией в анамнезе и внутричерепным распределением лобной асимметрии альфа-ритма, предположительно важным показателем эмоцио-

нальной регуляции [114]. Выраженность ангедонии связана с силой нарушений настроения [127] и характеризует один из крупных подтипов депрессивного синдрома [133]. Изменение уровня ангедонии после лечения коррелирует с облегчением других симптомов депрессии [10, 127], а исходные показатели ангедонии ассоциированы с ростом мотивации, связанной с вознаграждением, по завершении курса психотерапии [10].

При шизофрении, как правило, выше показатели и физической, и социальной ангедонии [64], связанные с относительно негативным впечатлением от нормативно приятных стимулов [17] при сохранном распознавании эмоций других людей [101]. У пациентов с шизофренией сглажена реакция увеличения удовольствия при переходе от ожидания приятного видеоролика к его просмотру [17]. Для лиц с шизофренией характерны сниженные показатели в логическом тесте, если за правильными ответами следует финансовое вознаграждение [29, 93, 121]. На этом основана гипотеза, что ангедония при шизофрении является нарушением когнитивных, а не эмоциональных процессов. Однако показано, что качество усвоения закономерностей в таких тестах не зависит от уровня ангедонии [29].

Зачастую развитие ангедонии запускается психологической травмой [13, 38], и у женщин с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) показатели ангедонии повышены. Кроме

того, пациенты с ПТСР демонстрируют возникновение парадоксальных негативных реакций на конвенционально положительные стимулы [38].

Ангедония имеет ряд биологических коррелятов, например, реактивность периферической иммунной системы в целом [18] и повышенный уровень периферических провоспалительных цитокинов [34]. Продемонстрирована наследуемость ангедонии по полигенному принципу [149] и ее генетические связи с большим депрессивным и биполярным аффективным расстройством (БАР), а также с шизофренией, но не с обсессивно-компульсивным расстройством и болезнью Паркинсона [135]. Обширный корпус биологических исследований ангедонии сфокусирован на ее нейроструктурных и нейрофункциональных коррелятах. Известно, что у крыс гиперактивация медиальной префронтальной коры снижает возбудимость нейронов стриатума и подавляет поведение, направленное на получение вознаграждения [37].

Несмотря на дискуссионность моноаминовой и, более глобально, нейромедиаторных теорий депрессии, для которой ангедония является ключевым симптомом, ангедония зачастую соотносится с патологией активности одной или нескольких нейромедиаторных систем. В частности, речь о дофаминэргической системе [5, 34, 37, 115]. Полиморфизм гена рецептора серотонина HTR2A связан с большей способностью чувствовать “разделенную радость” [87]. Экспериментальное истощение серотонина и, в меньшей степени, дофамина снижает эффективность научения в социальном контекстом и подавляет активность префронтальной коры при ожидании социального вознаграждения [39]. Существуют данные в пользу вовлеченности ГАМК-эргической системы в развитие ангедонии [34, 42, 43], однако авторы тематического обзора полагают, что ангедония ассоциирована с аномалиями не собственно ГАМК-трансмиссии, а тесно взаимосвязанной с ней глутаминэргической [16]. Также в ряде исследований не подтверждена гипотеза о связи концентраций ГАМК, глутамата или глутамата с ангедонией [7, 24, 137]. Полиморфизм гена каннабиноидного рецептора CNR1 rs1049353, ассоциированный с развитием резистентности к антидепрессантам, связан и с менее выраженным ответом миндалины и базальных ядер на маскированное предъявление радостных портретов [26].

В разрезе активности классических сетей покая ангедония наиболее тесно сопряжена с работой сети когнитивного контроля и сети вознаграждения [47]. Тематический обзор связывает эту черту при депрессиях с гиперактивностью сети выделения релевантных стимулов в покое и при восприятии негативных стимулов и гипоактивностью при восприятии позитивных стимулов [98]. Интересно, что при шизофрении особенности системной организации мозга связаны с уров-

нем ангедонии по собственной оценке пациента, но не по мнению психиатра [8].

В диагностически гетерогенной группе на основании (ф)МРТ-данных, а также личностных тестов удалось предсказать уровень физической ангедонии при $r^2 = 0.65$, а социальной — при $r^2 = 0.8$, причем данные структурной МРТ играли для успеха предсказания минимальную роль [88]. Обзоры и мета-аналитические работы предшественников выделяют МРТ- и фМРТ-маркеры ангедонии и дефицита социальных эмоций при определенных психических расстройствах. Так, у депрессивных пациентов с ангедонией снижена фракционная анизотропия в поясном пучке [6]. Важным фактором развития депрессии в молодом возрасте считается недостаточная активность стриатума во время предвкушения и получения вознаграждения [71]. Пробы для изучения эмоциональной оценки вознаграждения и мотивации к его получению показали недостаток активации стриатума и орбитофронтальной коры и гиперактивацию медиальной и дорсолатеральной префронтальной коры, коры островка и передней поясной извилины при моделировании высокой ангедонии. При обучении, связанном с вознаграждениями, отмечается более выраженный фронтостриарный ответ на вознаграждения, но не на наказания [5].

Мета-анализ указывает на то, что неспособность ощущать удовлетворение ассоциирована с гипоактивацией стриатума и бледного шара. При этом нарушение предвкушения удовольствия, помимо базальных ядер, связано с патологией других регионов фронтостриарной системы: передней поясной извилины, средней и медиальной лобной извилин. Эти результаты воспроизводятся у пациентов с депрессией и шизофренией. Однако искажение переживания приятных впечатлений было ассоциировано с гипоактивацией правых бледного шара, скорлупы и нижней лобной извилины, левой передней поясной извилины и миндалины билатерально при гиперактивации средней затылочной и веретенообразной извилин только для депрессий [143].

Согласно мета-анализу свыше 100 публикаций, паттерн фМРТ-ответа на предъявление портретов с эмоциональной мимикой включает участки зрительной и лимбической систем, височно-теменной и префронтальной областей, мозжечка, а также скорлупы. Реакции миндалины и островка в наибольшей степени различаются в зависимости от эмоции на портретах [41]. Еще один мета-анализ [20] показал, что при большом депрессивном расстройстве (БДР) ослабевает активность и коннективность дорсолатеральной префронтальной коры и дорсальной передней поясной извилины в ответ на предъявление фотопортретов. Систематически отмечается большая активность миндалины в ответ на негативную

миимику, значительно реже — сниженная в ответ на позитивную. При БАР эти изменения воспроизводятся вне зависимости от фазы. В отдельных случаях фиксируется гиперактивность субгенуальной передней поясной извилины при наблюдении эмоциональных портретов. При ремиссии депрессии отмечается частичная редукция этих нарушений, однако коморбидности, вероятно, не являются значимым фактором. Для БАР, напротив, ремиссия не влияет на характеристики церебрального ответа, а коморбидные состояния оказывают на него определенное воздействие [20].

Несмотря на то, что активность мозга, связанная с обработкой социальных стимулов, хорошо исследована как в норме, так и при различных формах патологии, и то же можно сказать о мотивации вознаграждения и в частности об ангедонии, более узкая область социальной ангедонии изучена значительно слабее. Цель этого обзора — обобщить современные данные о структурных и функциональных МРТ-коррелятах социальной ангедонии, в особенности при психических расстройствах, попутно рассмотрев связанные с ней темы общей ангедонии и реакции на эмоциональную мимику.

В рассмотренных ниже публикациях ангедония концептуализируется преимущественно как устойчивая черта характера и оценивается психометрически. Основными методиками, применяемыми для характеристики уровня ангедонии, являются специализированные шкалы: Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS), Chapman's Physical/Social Anhedonia Scale (CPAS и CSAS) в оригинальной и пересмотренной версии и Temporal Experience of Pleasure Scale (TEPS). Вторая из этих методик позволяет дифференцировать физическую и социальную ангедонию, а третья — ангедонию в отношении предвкушения и удовлетворения. Также могут использоваться подшкалы и отдельные пункты опросников, предназначенных для исследования родственных феноменов, например, депрессии, и обобщенные оценки субъективной приятности различных стандартных стимулов. В редких случаях в качестве индикатора ангедонии рассматриваются собственные нейрофизиологические показатели, включая низкую амплитуду вызванного потенциала, связанного с вознаграждением [103], или недостаток фМРТ-ответа мотивационных структур мозга в релевантных функциональных пробах [9, 13, 17, 52, 81, 110].

Для идентификации регионов, активность которых ассоциирована с показателями ангедонии, используются пробы, предполагающие получение подкрепления. Сама когнитивная задача обычно является простой (например, оценка длительности временного отрезка [46, 89]), и ее содержание рассматривается как вторичное. При этом принципиальное значение имеет раздельный учет попыток с возможностью вознаграждения и наказания как релевантных и нерелеван-

ных исследованию ангедонии; полезным также может быть разделение периодов ожидания и собственно получения награды. В работах, посвященных общей ангедонии, наиболее распространено финансовое подкрепление, реже используются конвенционально приятные стимулы (изображения [91], аудиодорожки [63]) или напоминания о приятных автобиографических событиях [61].

Для исследования социальной ангедонии моделируются социальные подкрепления. Несмотря на то, что формально таковыми могут считаться изображения лиц людей с эмоционально позитивной мимикой, в ряде исследований приняты более сложные варианты [12, 59, 100, 105, 116]. Например, подкреплением может служить высокая оценка внешности или записанного выступления испытуемого другим “участником”. Для предъявления социальных вознаграждений больше подходит аватар, ранее получивший высокий балл от самого испытуемого, что моделирует “взаимную симпатию” [59]. Сравнительно часто для изучения социальной ангедонии применяется проба Cyberball [12, 51, 86, 95], в которой от 3 аватаров передают друг другу мяч. Сюжет игры предполагает возможность социального отвержения (в какой-то момент аватар испытуемого перестает получать мяч) и социального включения как частных случаев социального наказания и вознаграждения. Ниже будут рассмотрены связи показателей ангедонии в целом и социальной ангедонии в частности с индикаторами структурных особенностей и выраженности функционального ответа различных регионов головного мозга здоровых испытуемых и пациентов с различными психопатологическими состояниями.

РЕАКЦИЯ НА СОЦИАЛЬНЫЕ СТИМУЛЫ ПРИ АФФЕКТИВНЫХ И ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

У взрослых пациентов с БДР, в сравнении со здоровыми людьми, при просмотре видеозаписей с выраженной жестикуляцией повышена активность в левой веретенообразной извилине и снижена — в правой скорлупе [117]. Также при БДР не выявляется характерного для здоровых людей усиления ответа веретенообразных извилин и правой скорлупы при приближении мимики на портретах к экспрессии счастья. Вместо этого формируется аналогичная система для печали, включающая левые парагиппокаммальную извилину, миндалину и скорлупу и правую веретенообразную извилину. Сила ответа правой веретенообразной извилины на портреты со счастливой мимикой негативно связана с тяжестью депрессии [118]. Испытуемые с депрессией, не получающие антидепрессантов, отличаются более выраженной реакцией миндалины на целевые (требующие определения вида эмоциональной мимики) грустные портреты и менее — на целевые и отвлекаю-

щие радостные. Кроме того, у пациентов ослаблен ответ медиальной и левой вентролатеральной префронтальной коры на отвлекающие грустные портреты [50]. Участники с историей депрессии и суицидального поведения излишне активируют дорсальную префронтальную и орбитофронтальную кору в айовском игровом тесте при некоторых сочетаниях фазы теста, степени рискованности выбора и эмоций на демонстрируемых портретах [3].

У здоровых женщин, родивших ребенка 1.5–2.5 года назад, тяжесть субклинической депрессии связана с недостатком активации правой нижней лобной извилины при попытке определить эмоции взрослых людей (но не детей) по изображению зоны глаз [113]. Испытуемые с БДР чаще, чем их здоровые сверстники, избегают взаимодействия с аватаром в специальном тесте. Как при приближении, так и при избегании контакта пациенты сильнее активируют центральный и шпорный регионы коры и слабее — червь мозжечка, шпорный регион, язычную, веретенообразную, верхнюю и среднюю лобные извилины [22].

У здоровых детей 6–8 лет с высоким семейным риском депрессии, в сравнении с детьми без такого риска, снижен ответ дорсального стриатума при наблюдении радостных портретов. Уровень активации дорсального стриатума и дорсолатеральной префронтальной коры в этой группе связан с меньшей склонностью к поиску вознаграждений [92]. Если взрослых пациентов с депрессией согласно традиции китайской медицины разделить на подгруппы избытка (тревожности) и недостатка (утомляемости), участники группы избытка отличаются большей активностью в ответ на грустные лица в островках, нижней и средней лобной извилинах, верхней височной и надкраевой извилинах билатерально, а также левой нижнетеменной дольке [134].

В гетерогенной выборке, включающей здоровых людей, пациентов с большой депрессией, генерализованным тревожным расстройством и социофобией, уровень депрессивной симптоматики был отрицательно связан с силой активации дорсолатеральной префронтальной коры при предъявлении портретов с мимикой гнева [84]. Испытуемые с социальной фобией (в особенности при наличии коморбидной депрессии), пытались определить вид эмоциональной мимики, активировали правую вентролатеральную префронтальную кору, а также, в противоположность здоровым людям, миндалину. При этом нормальные реципрокные функциональные отношения вентролатеральной префронтальной коры и миндалины при социофобии сменяются положительной связью [11]. Среди пациентов с шизофренией участники с выраженной коморбидной депрессией отличаются большей активацией левого таламуса и базальных ядер, коры островка, средней и нижней лобных извилин и парацентральной дольки исклю-

чительно при наблюдении испуганных фотопортретов [73].

Пациенты с БДР в состоянии ремиссии, в сравнении с симптоматичными пациентами и здоровыми людьми, выше оценивали уровень боли, испытанный людьми на стимульных видео. По данным фМРТ, представители этой группы демонстрировали отстраненный стиль эмпатии — большую активность затылочной коры, правого височно-теменного соединения, верхнетеменной дольки, прецентральной и левой верхневисочной извилины и меньшую в регионе задней верхневисочной и веретенообразной борозд, клина, миндалины и правой средней лобной извилины [102]. У пациентов с шизофренией активность гиппокампа при просмотре нейтральных видеофрагментов и ответ средней височной извилины на видео с нейтральной просодией выше, чем в норме и при депрессии. Испытуемые с депрессией характеризуются усиленным ответом левой дополнительной моторной области в эмоционально окрашенных фрагментах. Для полностью нейтральных видео депрессивные пациенты продемонстрировали сниженную активность височно-теменного соединения, а для полностью эмоциональных — повышенную в задней поясной извилине [101].

При просмотре изображений с социальным контекстом участники с депрессией в меньшей степени активируют систему, включающую верхнюю, среднюю и нижнюю лобные извилины. В случае, если изображалось взаимодействие нескольких людей, в эту систему также входили подкорковые области: скорлупа, хвостатое ядро, вентролатеральное ядро таламуса. Курс лечения венлафаксином позволял нивелировать эти изменения [106]. Высокий семейный риск развития депрессии был ассоциирован с более тесными функциональными связями вентромедиальной префронтальной коры и правой VII дольки и Cgus I мозжечка, а также коры островка, левой скорлупы и лобного полюса в задании на понимание социальных взаимодействий. Также в попытках, действительно содержащих схематически изображенные социальные взаимодействия, у участников из группы риска усиление связей вентролатеральной префронтальной коры и прилежащего ядра было более выраженным, чем у лиц без риска депрессии или у участников, имеющих большой депрессивный эпизод в анамнезе [122].

По некоторым данным, у взрослых женщин с БДР повышена активность передней коры островка как в ситуации получения социального вознаграждения (сообщения о симпатии со стороны другого человека), так и при социальном отвержении [105]. У участников с пограничным личностным расстройством и коморбидной депрессией при принятии их в игру в парадигме Cyberball наблюдалась более выраженная активация правых дорсомедиальной префронтальной коры, височно-теменного соединения, задней поясной

извилины и левого предклинья в сравнении как со здоровыми людьми, так и с пациентами с БДР [86].

В парадигме Cyberball взрослые пациенты с депрессией, не предпринимавшие в недавнее время суицидальных попыток, во время их включения в игру демонстрируют более высокий уровень активации в верхней части правой передней коры островка, чем здоровые люди и чем испытуемые с депрессией, совершившие суицидальную попытку. Ответ этой структуры в обоих полушариях положительно связан с тяжестью депрессии [12]. Депрессивные пациенты с несуйцидальной аутоагрессией (в сравнении с пациентами, не склонными к самоповреждению) демонстрировали более выраженный ответ медиальной и вентролатеральной префронтальной коры на отвержение в парадигме Cyberball [51]. Также эти пациенты переоценивали частоту отвержения другими аватарами и сильнее расстраивались из-за отвержения, однако не отличались по силе позитивных эмоций при получении позитивных оценок от других аватаров. Распределение фМРТ-ответа, в особенности в дорсомедиальной префронтальной коре и дорсальной передней поясной извилине, при получении обратной связи позволяло классифицировать испытуемых по склонности к самоповреждению [95].

В группе здоровых людей с высоким уровнем депрессивной симптоматики ослаблены реакции на социальное подкрепление в правом островке и в верхнетеменной доле и предклинье [40]. В другом исследовании группы взрослых здоровых людей и пациентов с униполярной и биполярной депрессией не отличались друг от друга по показателям фМРТ-ответа на социальное вознаграждение. Однако отрицательная корреляция активации вентрального стриатума и левой орбитальной коры с тяжестью симптоматики была отмечена только в группе БАР [112].

У здоровых подростков риск депрессии связан с ослабленными позитивными эмоциями в ситуации, когда другие положительно оценивали их рассказ о собственных достижениях. Также риск депрессии сопряжен с более интенсивным ответом средней и задней поясной извилины, прецентральной и постцентральной извилин, средней и нижней височных извилин, а также хвостатого ядра на высокие и низкие оценки. Специфично для негативной социальной обратной связи упомянутая связь выявляется для верхней височной, верхней и средней лобных извилин, а также клина [116]. Большая активность левого вентрального стриатума в момент, когда испытуемые правильно угадывают, кто из “товарищей” дал им негативную обратную связь, коррелирует с высоким уровнем тревожности и низким — депрессии [100].

Интересно, что дети в возрасте 10–12 лет, отвергаемые сверстниками, в сравнении с принимаемыми сверстниками, демонстрируют большую

активность орбитофронтальной и вентролатеральной префронтальной коры билатерально, а также левых веретенообразной извилины, средней затылочной извилины, задней поясной извилины и мозжечка в ответ на негативную социальную обратную связь и большую активность затылочных областей 17/18 при получении позитивной социальной обратной связи [75]. В смешанной группе гетеросексуальных и гомосексуальных подростков фМРТ-ответ височно-теменного соединения на социальное подкрепление негативно связан с выраженностью межличностных симптомов депрессии [32].

У подростков, прошедших поведенческую терапию для коррекции депрессивной и тревожной симптоматики, уровень активации правой средней лобной извилины в тесте с социальным подкреплением отрицательно коррелирует с выраженностью улучшений. Уровень ослабления симптомов связан со снижением силы функциональных связей вентрального стриатума с язычной извилиной, предклиньем, угловой извилиной и нижней теменной долей в пробе с социальными вознаграждениями. Напротив, коннективность вентрального и дорсального стриатума позитивно связана с выраженностью клинического прогресса [109].

Интересные данные получены для сложных социальных эмоций. У пациентов с БДР в состоянии ремиссии усилены реакции миндалины и задней коры островка при переживании стыда (как ожидания отношения других людей) в сравнении с виной (самоотношением) [99]. При решении дилеммы заключенного в “асимметричных” попытках (один из участников “сотрудничал со следствием”, а другой — нет) пациенты с депрессией показывают меньшую активность дорсолатеральной префронтальной коры, уровень сигнала которой негативно коррелирует с выраженностью чувства вины [49]. Среди людей, ожидающих, что им придется публично выступать, участники с депрессией меньше активировали регион медиальной префронтальной коры при подготовке речи. Тем не менее, социальная тревожность не влияла на активность этой области [136].

Когда взрослых испытуемых просили определить причину гипотетических социальных событий в своей жизни, у участников с депрессией не наблюдалось склонности к самооправданию, свойственной здоровым людям. На нейрофизиологическом уровне этим различиям соответствовала активность в нижней лобной и средней височной извилине [56]. В еще одном исследовании с аналогичными поведенческими результатами активация дорсомедиальной и вентролатеральной префронтальной коры, левых височного пояса и средней поясной извилины была связана с самооправданием у депрессивных пациентов и сбалансированными реакциями атрибуции у здоровых людей [111].

Упражнение в написании благодарственных писем увеличивает эффективность лечения депрессии у молодежи. Влияние степени благодарности за “получение” денежного подарка в специальном тесте связано с активностью левой верхнетеменной доли, верхней и нижней лобных извилин и правой средней затылочной извилины. В подгруппе пациентов, писавших письма, в сравнении с неписавшими, сильнее связь выраженности благодарности и ответа кластера в прегенуальной передней поясной извилине. Желание помочь и чувство вины не влияли на нервную активность испытуемых в этой задаче [66].

В целом, у пациентов с депрессией в состоянии покоя выстраиваются иные, в сравнении со здоровыми людьми, отношения между структурами социоэмоциональной сети. В частности, усилены функциональные связи передняя поясная извилина—предклинье, левая миндалина—предклинье, подколennyй участник поясной извилины—передняя поясная извилина, подколennyй участник поясной извилины—предклинье, передняя поясная извилина—левая миндалина [108]. Семейный риск БДР связан с меньшим средним влиянием узла внутри сети социальных навыков, включающей ряд височных и лобных регионов, а также области предклинья и задней поясной извилины. Низкое значение среднего влияния узла этой сети на фМРТ покоя предсказывало утяжеление симптомов в течение 8 лет [2].

ОБЩАЯ АНГЕДОНИЯ

Здоровые люди

У условно здоровых людей выраженность физической ангедонии отрицательно связана с толщиной верхней лобной извилины и перешейка правой поясной извилины [129], объемом серого вещества в центральной части левой орбитофронтальной коры [144] и фракционной анизотропией в поясе и малых щипцах [139]. Также в выборке молодежи ангедония выше, если роstralные и каудальные медиальная и латеральная борозды орбитофронтальной коры сообщаются (не разделены) [144]. Физическая ангедония положительно связана с объемом серого вещества в левом предклинье и правой задней поясной извилине [78], с размером левого бледного шара, а на уровне тренда — скорлупы [129], отрицательно — с объемом прилежащего ядра [125]. Для хвостатого ядра данные неоднозначны [58, 129].

В британской национально репрезентативной выборке ангедония оказалась связанной с диффузным сокращением серого вещества и увеличением объема белого вещества мозга при нарушении целостности ряда трактов, меньшим объемом таламуса и прилежащего ядра, меньшей толщиной коры в центральной области, лобной покрышке, островке и роstralной части перед-

ней поясной извилины. Оценка генетического риска ангедонии также связана со снижением объема серого вещества и целостности трактов белого вещества при его большем объеме, однако ключевые регионы снижения плотности коры располагаются в височной области: в парагиппокампальной и верхней височной извилине и коре островка [149].

Что касается функциональных данных, уровень физической ангедонии позитивно связан с силой активации вентромедиальной префронтальной коры в ответ на эмоционально позитивные стимулы [58]. Интересно, что активность вентромедиальной префронтальной коры в ответ на позитивные стимулы может модерироваться тем, ассоциированы ли они с членами референтной группы испытуемого [65]. Сила ангедонии отрицательно коррелирует с активацией прилежащего ядра, гипоталамуса, передней коры островка и базальной поверхности лобной доли, включая орбитофронтальную кору, при прослушивании музыкальных отрывков, а также с их субъективной оценкой [63].

Показатель ангедонии обратно связан с фМРТ-ответом прилежащего ядра в ситуации вознаграждения [125]. У студентов потеря удовольствия от предвкушения сопряжена с активацией миндалины, передней коры островка и дорсальной передней поясной извилины во время угашения ранее сформированной реакции страха [141]. Также выраженность ангедонии (после учета уровня депрессивной симптоматики) формирует положительные ассоциации с ответом субгенуальной части передней поясной извилины и отрицательные — с активностью роstralной в пробе, в которой требуется оценивать временные отрезки, а обратная связь об успешности попытки дается путем предъявления радостных или испуганных лиц [89].

Студенты с высоким уровнем суммарной (физической и социальной) ангедонии в задаче на определение знака эмоций отличаются меньшим уровнем активации в медиальной префронтальной коре и в миндалине билатерально в ответ на нейтральные портреты и в левой миндалине — на испуганные [130]. Показатель физической ангедонии положительно связан с интенсивностью активации средней височной извилины при построении теорий сознания [132].

Также сила ангедонии отрицательно связана с увеличением эффективной коннективности мезолимбической мотивационной системы с левой премоторной и орбитофронтальной корой, островком и покрышкой островка и с правой нижнетеменной долькой, верхневисочной корой, вторичной слуховой корой при прослушивании обычной музыки островком и латеральной затылочной корой, по сравнению со спектрально аналогичными искаженными звуковыми дорожками. Для эффек-

тивных связей правого прилежащего ядра аналогичных корреляций не выявлено [63]. У участников с выраженной ангедонией снижена сила функциональных связей правой миндалины с дорсальной поверхностью передней поясной извилины (при наблюдении счастливой мимики) и с медиальной лобной извилиной (для испуганной мимики) и повышена — между правой корой островка и левой верхней лобной извилиной [130].

Транскраниальная магнитная стимуляция росто-медиальной префронтальной коры, тесно связанной с вентральным стриатумом, тета-вспышками увеличивает амплитуду позитивности вознаграждения (около 300 мс). При этом резидуализированная фМРТ-активность правого стриатума положительно связана с амплитудой позитивности вознаграждения. Сила эффекта ассоциирована с функциональной связанностью медиальной префронтальной коры и вентрально-го стриатума [103].

Веще одном исследовании здоровым аспирантам были проведены по два сеанса регуляции активности прилежащего ядра с помощью предвкушения позитивных событий в близком будущем. Большинство испытуемых экспериментальной группы успешно справились с этой задачей, а также снизили силу функциональных связей прилежащих ядер и вентромедиальной префронтальной коры в обоих полушариях и улучшили свои показатели в тестах, вовлекающих мотивацию. У представителей плацебо-группы не наблюдалось подобных эффектов [81].

Депрессии и тревожные расстройства

Были продемонстрированы нейроанатомические корреляты ангедонии при различных аффективных расстройствах. В мультицентровом исследовании на 200 взрослых пациентах с БДР выделен кластер симптомов “тревоги и страдания”, включающий ангедонию. Выраженность этой группы симптомов была негативно связана с толщиной коры и с объемом подкорковых областей: средней и задней поясной извилины, верхней, средней и нижней лобных извилин, лобного полюса, гиппокампа, парагиппокампальной извилины, энторинальной коры, предклинья, центральной покрышки, а также миндалины [142]. Неспособность испытывать удовлетворение негативно связано с толщиной коры в левой ростолатеральной передней поясной извилине и левой латеральной орбитофронтальной коре [83]. Интересно, что в разновозрастной группе взрослых пациентов показатель ангедонии после учета влияния пола и возраста положительно коррелировал с правосторонней асимметрией толщины медиальной орбитофронтальной коры, но не с асимметрией поясной извилины [27]. При депрессиях старшего возраста сокращение объема головного

мозга и толщина коры не зависят от типа депрессии и, следовательно, от силы ангедонии [1].

При депрессиях показана негативная связь ангедонии с фракционной анизотропией в поясном пучке [62] и положительная — с фракционной анизотропией и радиальной диффузией в правом переднем таламическом излучении и малых щипцах [97]. Для пациентов с первым депрессивным эпизодом, не получавших фармакотерапии, неспособность к получению удовольствия от предвкушения коррелирует с радиальной диффузией в переднем таламическом излучении, поясе, нижнем лобно-затылочном пучке, верхнем продольном пучке и кортикоспинальный тракте [139]. У взрослых пациентов с БАР и их родственников подгруппа с ангедонией отличается меньшей фракционной анизотропией крючковидного пучка, правого височного и теменных окончаний верхнего продольного пучка [23].

У взрослых пациентов с БДР с показателем ангедонии были ассоциированы большие значения ковариации пропорции серого вещества в прилежащем ядре с представленностью серого вещества в миндалине, хвостом ядра, передней коре островка, передней поясной извилине. При БАР выраженность ангедонии ассоциирована со связанностью доли серого вещества в прилежащем ядре и стриатуме, а также префронтальной коре [55].

Показано, что у молодых пациентов с депрессией снижено отношение сигнала ГАМК к сигналу воды в передней поясной извилине. Уровень ГАМК негативно коррелирует с выраженностью ангедонии [43]. В более поздней работе недостаток ГАМК в передней поясной извилине выявлен только у подгруппы пациентов с выраженной ангедонией. Из оцененных клинических показателей с концентрацией ГАМК ассоциирована исключительно ангедония [42].

Однако в еще одном исследовании уровень ангедонии не коррелировал с уровнями ГАМК и глутамата/глутамин в передней поясной извилине и в стриатуме в группе подростков с БДР [7]. Также стартовые уровни глутамин/глутамата и увеличение уровня ГАМК после курса ТМС левой дорсолатеральной префронтальной коры тета-вспышками при БАР не были связаны с показателями ангедонии [24]. Наконец, в гетерогенной выборке пациентов с депрессией выраженность ангедонии не демонстрировала связи с содержанием глутамата в медиальной префронтальной коре [137].

При объединении взрослых пациентов с униполярной и биполярной депрессией и здоровых лиц с семейным риском депрессии и без такового в одну группу уровень ангедонии позитивно коррелировал с силой реакции правой передней поясной извилины на размер денежного приза и ответом вентрального стриатума при ошибке прогнозирования исхода. Способность ощущать

удовлетворение демонстрировала негативную связь с активностью правой передней поясной извилины, лобного полюса, вентрального стриатума в контексте размера ожидаемого вознаграждения [85]. В еще одном исследовании фМРТ-активация ключевых структур системы вознаграждения в мотивационной пробе не различалась между группами здоровых людей и пациентов с БДР, а также не изменялась после курса лечения антидепрессантами [9].

У здоровых людей уровень генетического риска депрессии был предиктором особенностей церебрального ответа, связанных с ангедонией: большего стресс-индуцированного снижения ответа прилежащего ядра и скорлупы при ошибке прогнозирования вознаграждений [52]. При этом в группах пациентов с БДР без медикаментозной нагрузки [72] и с различными формами депрессии [137] не отмечено связей между ангедонией и активностью в стриатуме, связанной с ошибками в предсказании финансового вознаграждения. Депрессивные пациенты в ремиссии отличались от здоровых людей повышенной активностью вентральной покрышки, связанной с опосредованным вознаграждением обучением определению временных отрезков. Однако у пациентов выраженность этой активности была негативно связана с уровнем ангедонии, а у здоровых людей — позитивно [46]. У лиц с БДР, в отличие от здоровых людей, слабее связь между размером вознаграждения и активностью стриатума, уровнем приложенных усилий и скоростью реакции [120].

В пилотном исследовании показано, что в группе лиц с высоким уровнем ангедонии, по сравнению с пациентами с рекуррентным депрессивным расстройством, выше оценки валентности позитивных изображений, однако средний показатель валентности не был связан с выраженностью ангедонии. Также в группе ангедонии выше активация в правых прецентральной и нижнетеменной извилинах, левой средней лобной извилине, предклинье и язычной извилине. Однако у этих испытуемых ниже ответ правой нижней лобной извилины, левых верхней и средней височных извилин, передней и задней поясных извилин, левой коры островка, а также таламуса [91]. У пациентов с БДР ответ вентромедиальной префронтальной коры на позитивные стимулы (напоминания о событиях из жизни испытуемых и портреты с эмоционально позитивной экспрессией) положительно, а миндалины и вентрального стриатума — отрицательно связан с уровнем ангедонии [61].

В социальной oddball-пробе у взрослых пациентов с БДР и их здоровых сверстников показана слабая отрицательная корреляция ответа левой миндалины и показателя ангедонии [68]. Для выборки пациентов с депрессией, не получающих лечения, недостаток увеличения активности прилежащего ядра в ответ на возрастание справедливости

предложения партнера в игре “Ультиматум” коррелировал с выраженностью ангедонии [48].

Что касается данных фМРТ покоя, ангедония в отношении предвкушения при БДР ассоциирована с повышенной амплитудой флуктуаций сигнала левой дорсальной передней поясной извилины [83]. Для обсессивно-компульсивного расстройства неспособность испытывать удовлетворение связана с высокой амплитудой флуктуаций сигнала в правой веретенообразной извилине и низкой — в правой скорлупе [30].

Для взрослых пациентов с БДР, в отличие от здоровых людей, коннективность оболочки правого прилежащего ядра с субгенуальной и прегенуальной частью передней поясной извилины и центральной части прилежащего ядра с предклинием положительно связана со способностью чувствовать удовлетворенность [82]. В динамике депрессивные пациенты, в отличие от здоровых людей, на записях с разницей в один год демонстрируют усиление связей левого вентрального хвостатого ядра с параллельным ослаблением ангедонии [138]. У подростков с депрессивными нарушениями функциональная коннективность дорсомедиальной префронтальной коры с предклинием в состоянии покоя отрицательно связана с выраженностью депрессивной симптоматики, и в частности ангедонии, как неспособности предвкушать приятные события. Функциональная сопряженность дорсомедиальной префронтальной коры с передней поясной извилиной и параингулярной областью также положительно связана с уровнем ангедонии [104].

В нескольких исследованиях рассмотрены сетевые аспекты ангедонии при депрессиях. В выборке лиц с различными уровнями тревоги и депрессии сила ангедонии ассоциирована со снижением интенсивности внешних функциональных связей сети пассивного режима работы мозга, сети обнаружения релевантного стимула, дорсальной сети внимания, соматомоторной и зрительной сетей. Также с выраженностью ангедонии связан рост синхронизации внутри зрительной сети и больший объем эмпирических компонент, репрезентирующих зрительную сеть, дорсальную сеть внимания и сеть пассивного режима работы мозга [44]. По другим данным, уровень ангедонии ассоциирован с увеличенной силой связей внутри сети когнитивного контроля и уменьшенной — внутри сети вознаграждения исключительно у пациентов с БДР [47]. В еще одной работе показано, что пациенты с депрессией с преобладанием ангедонического компонента характеризуются гипоконнективностью подкорковой сети и дорсальной сети внимания [133].

Взаимосвязи между интенсивностью ангедонии и фМРТ-ответом определенных структур можно наблюдать в динамике в ходе различных форм терапии. Прием антагониста К-опиоидных

рецепторов позволяет снизить уровень ангедонии, в основном, относящейся к удовлетворению (но не предвкушению) при аффективных и тревожных расстройствах. Параллельно увеличивается интенсивность ответа вентрального стриатума на предвкушение денежного вознаграждения и денежных штрафов [70]. Способность подростков к получению удовольствия тесно связана с облегчением симптомов депрессии после лечения кетаминем. Изменения в активации правого прилежащего ядра в контрастах эмоционального Струпа-теста связаны с соответствующими изменениями выраженности ангедонии [123]. Сравнительно низкая связанность левой средней лобной извилины и правой височно-теменной области у пациентов с БДР является предиктором большего снижения ангедонии после прохождения активирующей поведенческой терапии [128].

Транскраниальная стимуляция левой дорсолатеральной префронтальной коры тета-вспышками (в сравнении с плацебо-ТМС) снижает активность хвостатого ядра и скорлупы в ответ на подкрепления у участников со сравнительно слабой ангедонией, у которых эта активность исходно выше, и увеличивает — у испытуемых с выраженной ангедонией [31]. У пациентов с депрессией редукция ангедонии после курса электросудорожной терапии ассоциирована со снижением амплитуды низкочастотных флуктуаций в дорсомедиальной префронтальной коре и с изменением связанности медиального и латерального доменов дорсальной префронтальной коры. Также отмечена позитивная корреляция изменения ангедонии и центральности дорсомедиальной префронтальной, правой дорсолатеральной префронтальной, орбитофронтальной и средней лобной коры [146]. Модификация ключевых симптомов депрессии, включая ангедонию, у пациентов, получавших электросудорожную терапию, ассоциирована с показателями МР-волюметрии в левой постцентральной извилине, правой извилине Гешля и ростральной части правой средней лобной извилины [126].

ШИЗОФРЕНИЯ

У здоровых людей с выраженными шизотипическими чертами личности отмечена связь уровня ангедонии и сниженного объема прилежащего ядра. Апатия, включающая ангедонию как составной симптом, ассоциирована с меньшим объемом скорлупы и правого прилежащего ядра [67]. Пациенты с шизофренией продемонстрировали тренд к отрицательной связи физической ангедонии и объема серого вещества в левом предклинье и правой задней поясной извилине [78]. Также при шизофрении интенсивность ангедонии была ассоциирована с фракционной анизотропией в левом переднем таламическом излучении, зрительном излучении, поясе, ниж-

нем и верхнем (I и II) продольных пучках и валике мозолистого тела [76].

Несколько исследовательских групп рассмотрели связи показателей ангедонии и церебрального ответа пациентов с шизофренией в пробах, предполагающих возможность вознаграждения. Сила реакции росто-вентральной передней поясной извилины на переход пробы в фазу, в которой испытуемые могли выиграть деньги, положительно коррелирует со значениями шкал социальной амотивации и ангедонии [93]. Как у пациентов с шизофренией, получающих фармакотерапию, так и у здоровых людей выраженность физической ангедонии связана с меньшей активацией вентрального стриатума и вентромедиальной префронтальной коры при наблюдении стимула, предвосхищающего получение денежного вознаграждения (в сравнении с подсказкой о том, что вознаграждения не последует) [28] (рис. 1). В смешанной группе пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством и здоровых людей активность левого хвостатого ядра и билатеральной дорсолатеральной префронтальной коры в ситуации получения вознаграждения негативно коррелировала с уровнем ангедонии и абулии [29].

У взрослых пациентов уровень активности передней поясной извилины в ответ на стимул, скомбинированный из фотографии лица участника и эмоционально нейтрального слова, был ассоциирован с выраженностью физической, но не социальной ангедонии [77]. При шизофрении, в отличие от нормы, наблюдается большее вовлечение передней поясной извилины и хвостатого ядра при переходе от предвкушения приятного видео к его просмотру [17].

В группе молодежи, включавшей испытуемых с выраженным риском развития психотических расстройств и без такового, уровень общей и физической (но не социальной) ангедонии отрицательно коррелировал с оценками кровотока билатеральной орбитофронтальной коры в покое [19]. У пациентов с шизофренией субъективная выраженность ангедонии была положительно связана с функциональной коннективностью между хвостатым ядром и независимыми компонентами, отражающими центральную сеть исполнительных функций (билатерально) и каудальный домен сети пассивного режима работы мозга. Также сила ангедонии ассоциирована с коннективностью между вентральным стриатумом и левополушарной частью сети исполнительных функций [8].

ПТСР

Значительный корпус исследований посвящен ангедонии в контексте ПТСР. Уровень фракционной анизотропии в крючковидном пучке в момент психологической травмы отрицательно свя-

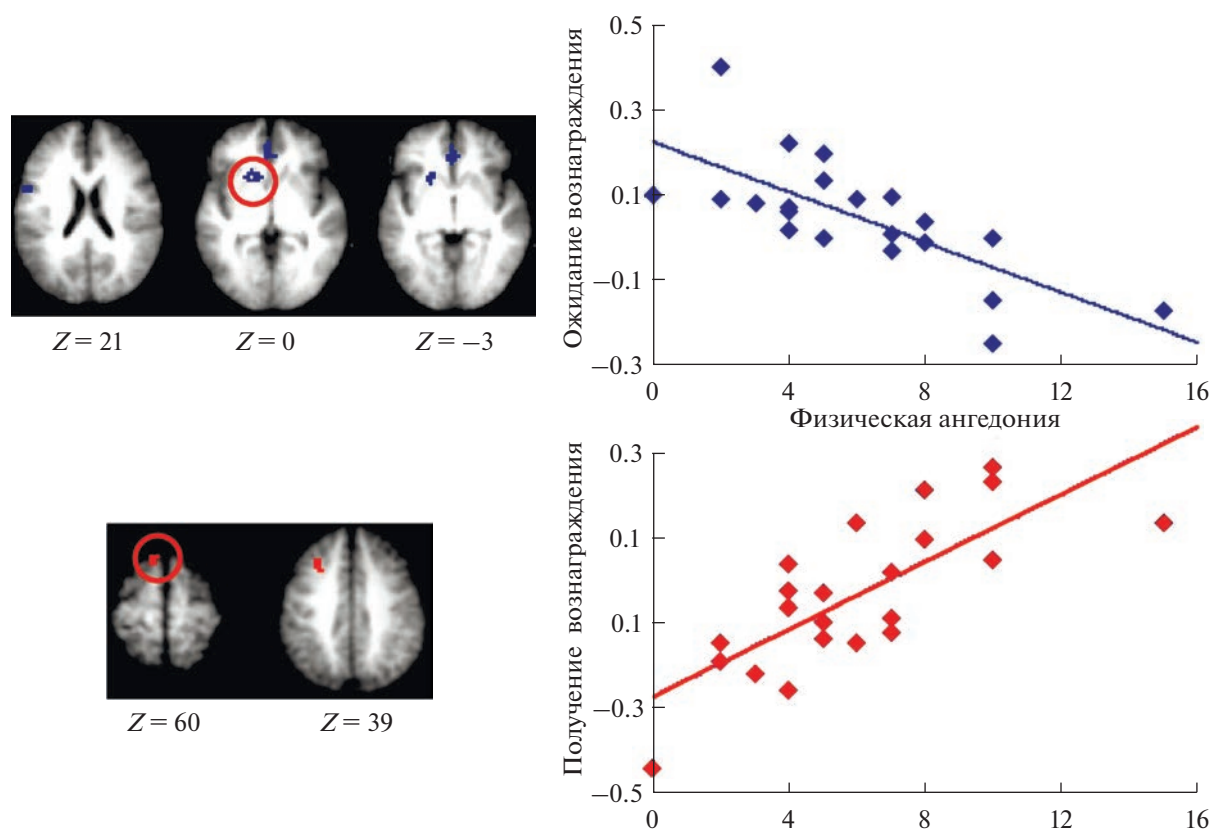


Рис. 1. Связь уровня физической ангедонии и фМРТ-ответа мозга в пробах с финансовым вознаграждением. *Верхняя часть:* кластеры деактивации в контрасте “ожидание вознаграждения”/“ожидание отсутствия вознаграждения” ($p < 0.01$) и скатерограмма уровня контраста в отмеченном кластере (вентральный стриатум и вентромедиальная префронтальная кора) и показателя физической ангедонии. *Нижняя часть:* кластеры активации в контрасте “получение вознаграждения”/“неполучение вознаграждения” ($p < 0.003$) и скатерограмма уровня контраста в отмеченном кластере и показателя физической ангедонии. Z-координаты срезов даны для MNI-пространства. Адаптировано из [28].

зан с перспективой развития посттравматической ангедонии [36, 57]. Увеличение фракционной анизотропии свода и объема серого вещества в вентромедиальной префронтальной коре и предклинье после травмы также является протективным фактором против развития ангедонии [57].

У взрослых пациентов с ПТСР вследствие угрожающих жизни ситуаций после учета тяжести расстройства выявлялась значимая отрицательная связь активности в веретенообразной извилине в ответ на позитивные изображения и выраженности ангедонии [124]. У женщин с ПТСР уровень ангедонии отрицательно связан с активностью орбитофронтальной и медиальной префронтальной коры, а также части мозжечка при воображении позитивных социальных событий в соответствии с предложенным сценарием [38].

Среди испытуемых, переживших землетрясение (около половины — с установленным диагнозом ПТСР), в подгруппе с более выраженной посттравматической ангедонией отмечены ослабленные функциональные связи левого вентрального

бледного шара и региона в предклинье и задней поясной извилине билатерально в состоянии покоя [79]. У пациенток с ПТСР коннективность левого прилежащего ядра с левыми хвостатым ядром и таламусом обратно связана с уровнем ангедонии, в том числе при учете тяжести ПТСР и депрессии в качестве ковариат [96].

Травмирующий опыт, пережитый девочками к 12 годам, влиял на активность их мозга в момент ожидания вознаграждения в 16 лет. Реакции медиальной префронтальной коры и стриатума опосредовали связь между событиями раннего подросткового возраста и последующим развитием депрессии. Также социальный стресс был фактором снижения активности в медиальной префронтальной коре [13]. У подростков, переживших психотравму, скорость реакции на стимулы, связанные с денежным вознаграждением, а также уровень сигнала в левом бледном шаре были связаны с меньшим риском развития депрессивной симптоматики [21].

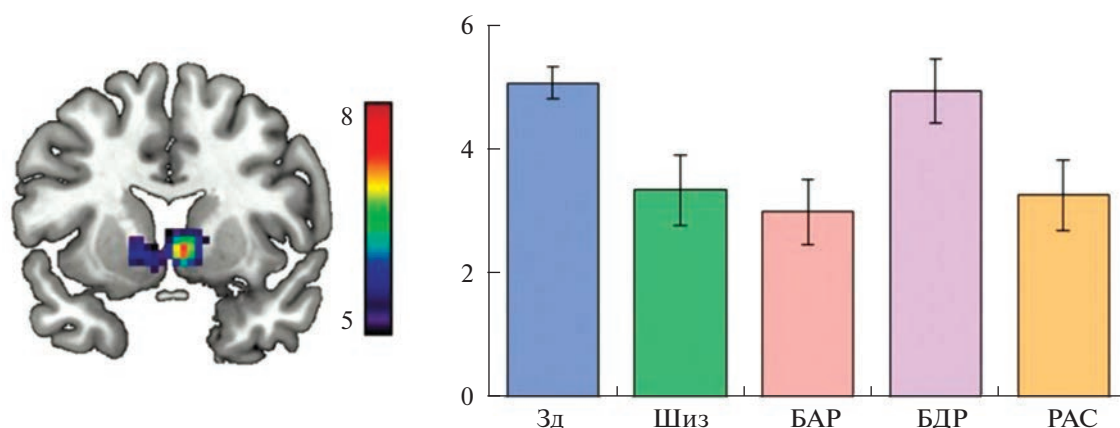


Рис. 2. фМРТ-ответ мозга при антиципации вознаграждения в различных клинических группах. В левой части картирован фМРТ-ответ кластера, включающего правый вентральный стриатум, в ситуации ожидания вознаграждения, по сравнению с ожиданием отсутствия вознаграждения, цветовая шкала для значения F-критерия. В правой части — величина контраста для показанного кластера в различных группах: Зд — здоровые; Шиз, БАР, БДР и РАС — пациенты с шизофренией, БАР, БДР и расстройствами аутистического спектра соответственно. Адаптировано из [110].

Гетерогенные выборки

Что касается трансдиагностических исследований, в смешанной группе здоровых людей, пациентов с зависимостями, депрессией, пограничным личностным расстройством, шизофренией и неопределенными психотическими эпизодами уровень ангедонии отрицательно коррелировал с объемом скорлупы и мозжечка. Подгруппы, выделенные по диагностическому признаку, отличались объемом правого прилежащего ядра, однако он не был связан с уровнем ангедонии [107]. Генетический риск ангедонии в гетерогенной выборке ассоциирован с меньшей целостностью белого вещества и объемом серого вещества в областях, связанных с обработкой информации о подкреплениях, но абсолютная сила корреляций для конкретных регионов невелика [135].

При выполнении мотивационной задачи взрослые пациенты с шизофренией, расстройствами аутистического спектра и БАР характеризуются ослабленной активацией в правом стриатуме (рис. 2), а для расстройств аутистического спектра и БАР — также в левом стриатуме. Также лица с БАР отличаются подавленным ответом левой и правой нижнетеменной доли, правой латеральной лобной области и левой веретенообразной извилины. А для пациентов с шизофренией характерны сниженные значения ответа в правом мозжечке и правой нижнетеменной доле [110].

У молодых пациентов, обратившихся в психиатрическую клинику, сила активации вентрального стриатума при несоответствии ожиданий и реального вознаграждения была предиктором снижения уровня ангедонии через 6 месяцев вне зависимости от характеристик полученного пациентами лечения. Снижение ангедонии высту-

пало в качестве медиатора связи между активацией стриатума и улучшением качества жизни пациентов [33].

В гетерогенной выборке пациентов краткосрочная активирующая поведенческая терапия и терапия, основанная на осознанности, показали сопоставимый эффект в снижении уровня ангедонии. Параллельно у испытуемых снижалась сила функциональных связей регионов сети пассивного режима работы мозга и лобно-теменной сети. В особенности ослабевали ассоциации сети пассивного режима работы мозга с левой лобной и затылочной корой, с областью предклинья и задней поясной извилины [14].

СОЦИАЛЬНАЯ АНГЕДОНИЯ

Условно здоровые

Исследования церебральных коррелятов социальной ангедонии у условно здоровых людей отличаются высоким разнообразием используемых типов нервных маркеров и подходов к установлению их ассоциаций с показателем ангедонии. С нейроанатомической точки зрения, показатели социальной ангедонии положительно связаны с толщиной верхней лобной, постцентральной и нижнетеменной извилин, а также с объемом бледного шара [129] и серого вещества в хвостатом ядре [35]. При этом у молодых людей выраженность социальной ангедонии не связана ни с типом морфологии орбитофронтальной коры, ни с объемом серого вещества в каком-либо из ее отделов [144].

У взрослых людей при высокой социальной ангедонии сильнее ответ красного ядра (только при учете уровня социальной тревожности) и тадамуса на тахистоскопически предъявляемые

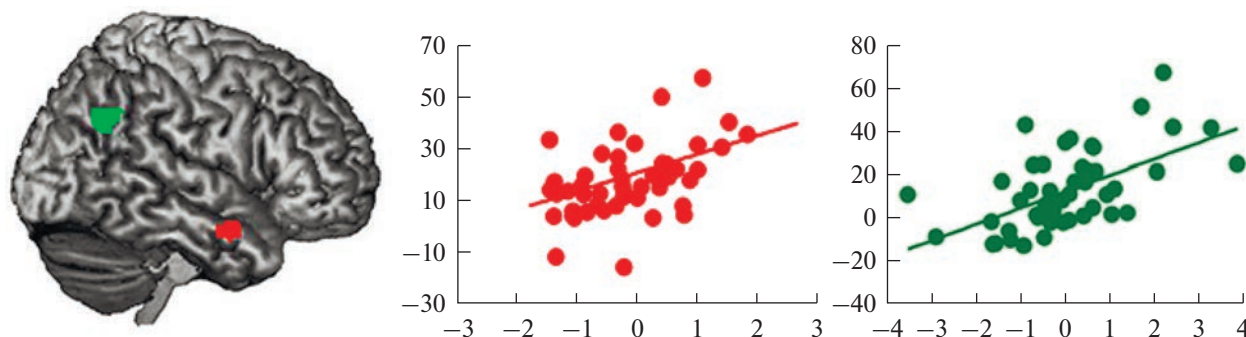


Рис. 3. Связь степени влияния социального контекста на переживание радости и фМРТ-ответа мозга. В левой части отмечены кластеры, активация которых связана с разностью оценок радости между наличием и отсутствием в воображаемой ситуации друга. Значение этой разности может рассматриваться как противоположное социальной ангедонии. Красным выделены результаты для воображения нейтральных, зеленым — негативных ситуаций. В середине и справа скатерограммы для обоих этих условий. Адаптировано из [87].

грустные фотопортреты [54]. При этом, слабее контраст между определением эмоций на портретах и контрольными условиями в передней медиальной префронтальной области, правой верхней височной извилине и левой соматосенсорной коре [45]. Также при выраженной социальной ангедонии сглаживался контраст в вентролатеральной префронтальной коре между ответом на счастливую и нейтральную мимику [60]. Примечательно то, что не показано значимых результатов для регионов интереса, в которых теоретически ожидался наибольший контраст: миндалины и прилежащего ядра [54].

Молодые люди с повышенным показателем социальной ангедонии в специальной парадигме в большей степени активировали медиальную префронтальную кору в ситуации, моделирующей взаимную симпатию [59]. Выраженность ангедонии у студентов была положительно связана с силой вовлечения височно-теменного сочленения и средней височной извилины при построении теорий сознания и средней височной извилины и клина в пробе на эмпатию [132]. Бледный шар, напротив, в аналогичной пробе больше активен у людей, легко испытывающих радость за другого. В тесте, моделирующем социальную ангедонию, активность дорсолатеральной префронтальной коры ассоциирована с показателями выполнения теста, а активность прилежащего ядра — с выраженностью радости за кого-то другого [90]. Показана связь социальной ангедонии с меньшей активацией отдельного небольшого участка в правой височной области, ассоциированного с построением теорий сознания, в пробе для исследования феномена разделенной радости [87] (рис. 3).

Интересно, что после курса тренировки оперативной памяти у испытуемых с высоким уровнем социальной ангедонии увеличилась активность предклинья, передней поясной извилины и дорсального стриатума при ожидании эмоциональ-

ных подкреплений и верхней лобной и надкраевой извилин для предвкушения финансового вознаграждения. Однако аналогичные изменения произошли и у лиц с низким уровнем социальной ангедонии, проходивших такой же курс [80].

У молодых людей с высоким уровнем социальной ангедонии усилены функциональные связи ретроспленальной коры с правой веретенообразной извилиной [140], ретроспленальной коры с корой островка в обоих полушариях и со средней лобной извилиной и парагиппокампальной области со средней лобной извилиной [145], прилежащего ядра со средней лобной извилиной, вентрального хвостатого ядра с островковой корой и передней дорсальной скорлупы с верхней лобной извилиной [131] в состоянии покоя. Однако у них слабее функциональные связи гиппокампа с парагиппокампальной корой [145] и прилежащего ядра с задней поясной извилиной [131]. У здоровых людей с социальной ангедонией сеть социальных функций более дифференцирована; усилены ассоциации веретенообразных извилин, миндалины, левого предклинья, правой нижней орбитофронтальной коры и отдельных областей мозжечка [148]. Часть этих изменений, несмотря на то, что они были выявлены на фМРТ покоя, коррелировали с эмоциональной оценкой социальных событий, воображаемых испытуемыми согласно стандартному скрипту [145], с детализацией прогнозируемого испытуемыми исхода социальных событий [140] и с характеристиками социальных отношений людей в реальной жизни [148].

В группе студентов с выраженной социальной ангедонией оценки удовольствия от предвкушения и удовлетворения были позитивно связаны с функциональной сопряженностью островка и правого вентрального хвостатого ядра. У участников с низким уровнем социальной ангедонии степень удовольствия от предвкушения отрицательно коррелировала со связанностью средней лобной извилины и прилежащего ядра билатерально [131]. Также

повышенной социальной ангедонии соответствовала большая функциональная коннективность прилежащего ядра и медиальной префронтальной коры в момент, когда симулировалась взаимная симпатия [59].

При интеграции различных типов фМРТ-маркеров у здоровых студентов в момент построения ими теорий сознания наиболее важными предикторами социальной ангедонии были уровень активности височно-теменного сочленения и временная динамика сети, включавшей дорсолатеральную префронтальную и моторную кору, а также поясную извилину [69]. Интересно, что ключевые идентификаторы особенностей социальных отношений испытуемых зависят от уровня их социальной ангедонии. При высоких показателях важнейшим предиктором является топография социальной сети мозга, при низких — система функциональных связей внутри этой сети. Наиболее важными для предсказания социального поведения человека являются связи правой нижней орбитофронтальной коры [147].

Шизофрения

Высокий уровень социальной ангедонии характерен для пациентов с шизофренией [143]. При дебюте шизофрении и при риске развития психоза снижено метилирование ДНК гена рецептора окситоцина, которое отрицательно связано с тяжестью социальной ангедонии специфично в этих клинических группах [4]. Даже среди здоровых людей субъективное переживание социальной ангедонии и сниженная сила ответа вентролатеральной префронтальной коры на позитивную мимику указывают на субклиническую шизофреноподобную (в особенности параноидную) симптоматику [60]. Шизофрению и выраженную социальную ангедонию у здоровых людей роднят нарушения связей в средневисочном блоке сети пассивного режима работы мозга в состоянии покоя, однако конкретные измененные ассоциации при этих состояниях различны [140].

У пациентов с шизофренией показана позитивная корреляция объема серого вещества в миндалинах обоих полушарий с социальной вовлеченностью (сложная метрика, включающая социальную ангедонию) [53]. При шизофрении, в отличие от нормы, социальная ангедония не связана с показателем малого мира на структурных данных в правой 9-й дольке мозжечка. Также социальная ангедония у пациентов с шизофренией более негативно коррелирует с показателем малого мира в левой передней поясной извилине и правом хвостом ядра и более позитивно — с этим же показателем в левом гиппокампе [64].

В парадигме для изучения теории сознания взрослые пациенты с шизофренией в меньшей степени вовлекают медиальную префронтальную

кору. Сила этой активности опосредует связь уровня социальной ангедонии и тяжести других нарушений социальной сферы [25].

В гетерогенной группе, включающей пациентов с шизофренией, сила функциональных связей сети стриатума и сети миндалины в покое позитивно коррелирует с тяжестью ангедонии, однако только у женщин [4]. Церебральная сеть социальных функций, сконструированная на основании метаанализа релевантных публикаций, у пациентов с шизофренией менее дифференцирована и характеризуется ослабленными функциональными связями веретенообразных извилин, средних височных извилин, левых надкраевой извилины и височного полюса и правой миндалины [148].

Однако до дебюта шизофрении нейрофизиологические различия могут не проявляться. Так, подростки с высоким и обычным риском развития психотического эпизода не отличались по оценкам активности и силы функциональных связей стриатума и вентромедиальной префронтальной коры при получении позитивной социальной обратной связи [94].

Прочие расстройства

Что касается других психопатологических состояний, им посвящены единичные исследования, объединенные в этом разделе. В частности, показано, что расстройства аутистического спектра могут быть предсказаны на основании фМРТ-данных, записанных при выполнении двух социоземotionalных проб. Ключевыми для классификации были недостаток активации веретенообразной извилины и затылочной области распознавания лиц, задней верхней височной борозды и височно-теменного сочленения. Присвоенные классификатором значения демонстрировали позитивную связь с интенсивностью социальной ангедонии в группе пациентов [15]. В гетерогенной группе удалось достичь достаточно точного предсказания уровня социальной ангедонии, в основном, на основании данных о функциональных связях регионов мозга на фМРТ покоя. Наиболее значимыми предикторами были изменения коннективности узлов сети пассивного режима работы мозга с узлами зрительной сети, лобно-теменной сети контроля, в меньшей степени — подкорковой сети [88].

Несколько работ посвящены роли хвостатого ядра как субстрата социальной ангедонии при психических нарушениях. Так, у пациентов с БДР выявлена связь интенсивности социальной ангедонии и объема серого вещества хвостатого ядра, сохранявшаяся после учета пола испытуемых, тяжести депрессии, получаемого лечения и числа госпитализаций [35]. У женщин с пограничным личностным расстройством более выражена активация в хвостатом ядре в ответ на эмоциональ-

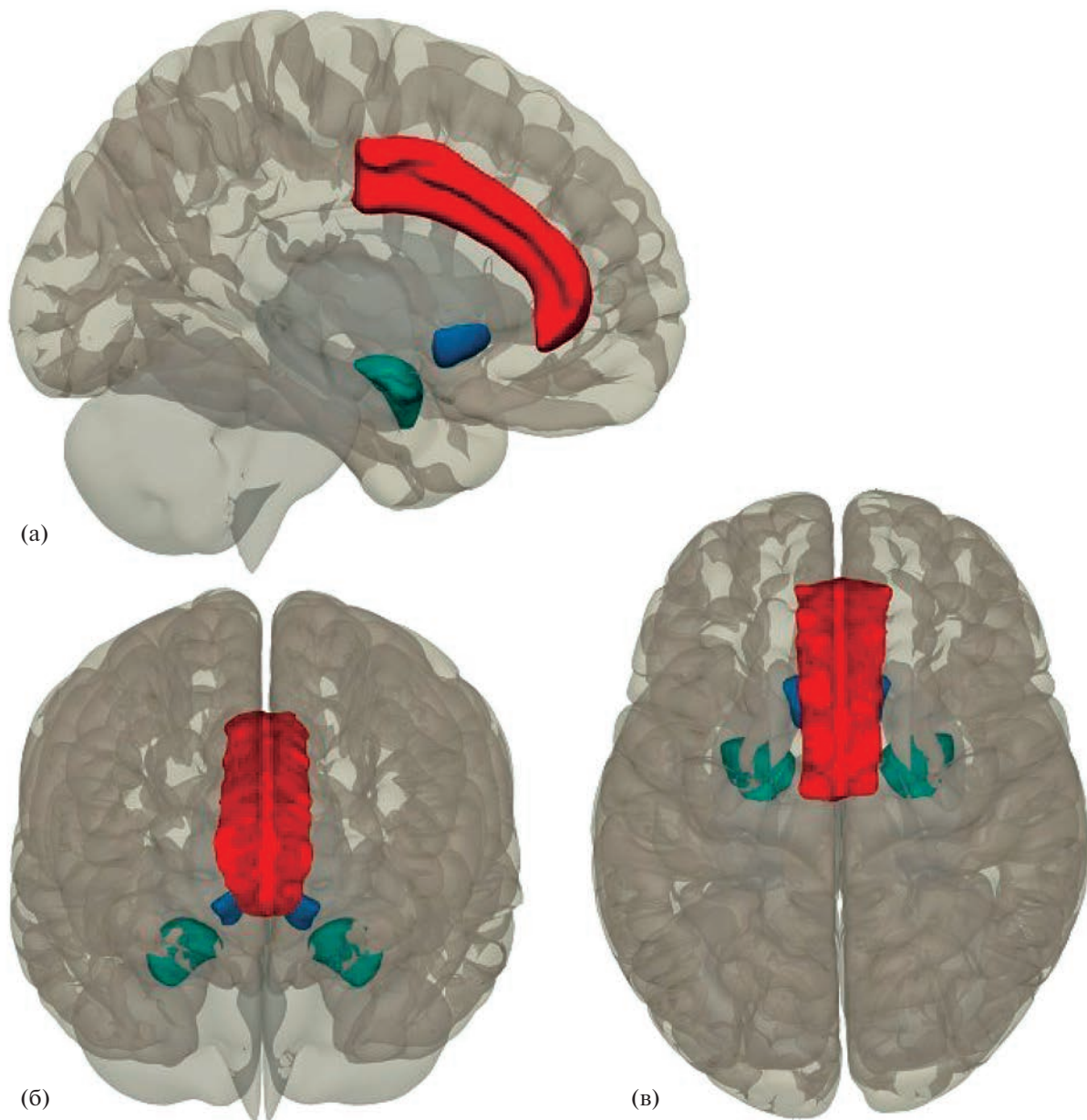


Рис. 4. Основные регионы мозга, ассоциированные с ангедонией. Регионы выделены на фоне полупрозрачного мозга на: а — вид изнутри, б — вид спереди и в — вид сверху. *Синим* изображены прилежащие ядра, сниженный объем и активация (в особенности в выборках пациентов с депрессиями) которых связаны с физической ангедонией. *Бирюзовым* выделены миндалины, активация которых отрицательно связана с физической ангедонией. *Красным* изображена передняя поясная извилина, относительно которой данные противоречивы; тем не менее, в когорте пациентов с шизофренией большая активация региона ассоциирована с выраженной физической ангедонией.

ные портреты, не связанная, тем не менее, с показателями принятия эмоций [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Ангедония, и в частности социальная ангедония, — важный симптом для развития аффективных расстройств, шизофрении и посттравматического стрессового расстройства. Социальная

ангедония как отдельный феномен наиболее изучена при шизофрении; при других психопатологических состояниях ее, скорее, стоит рассматривать как проявление общей ангедонии в социальной сфере.

2. На уровне нейромедиаторных систем проявления ангедонии предсказуемо связываются с патологией дофаминэргической трансмиссии. Дан-

ные относительно вовлеченности ГАМК-эргической системы противоречивы.

3. При аффективных и тревожных расстройствах наблюдаются изменения фМРТ-ответа префронтальной коры, височно-теменной области, островка, базальных ядер и миндалина в социальном контексте. Однако результаты приблизительно в равной доле включают гипер- и гипоактивацию и не локализируются в каком-либо ограниченном анатомическом регионе.

4. Уровень общей ангедонии связан с меньшим объемом прилежащего ядра (рис. 4). Также интенсивность ангедонии ассоциирована с большим показателем фракционной анизотропии и радиальной диффузии в переднем таламическом излучении.

5. В различных когортах, в особенности у пациентов с депрессией воспроизводится отрицательная связь общей ангедонии и активации вентрального стриатума (прилежащего ядра) в различных мотивационных задачах. Также ангедония может быть ассоциирована с ослаблением ответа миндалины и усилением реакции передней поясной извилины в ситуациях, предполагающих возможность того или иного вознаграждения (рис. 4). Значения ангедонии коррелируют с показателями внешних функциональных связей стриатума, а также префронтальной коры.

6. Церебральные корреляты социальной ангедонии не повторяют таковые для общей ангедонии. Результаты крайне разнородны, однако наиболее часто социальная ангедония ассоциирована с гипер- и гипоактивацией участков префронтальной коры и различных височных и теменно-височных областей.

Работа поддержана грантом № 21-15-00209 Российского научного фонда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова А.С., Захарова К.В., Гаскин В.В. и др. Клинические и нейровизуализационные характеристики апатической депрессии // Журн. неврологии и психиатрии. 2017. Т. 117. № 8. С. 11–17. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178111-17>
2. Abraham E., Wang Y., Svob C. et al. Organization of the social cognition network predicts future depression and interpersonal impairment: a prospective family-based study // Neuropsychopharmacology. 2022. V. 47. № 2. P. 531–542. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01065-8>
3. Alacreu-Crespo A., Olié E., Le Bars E. et al. Prefrontal activation in suicide attempters during decision making with emotional feedback // Translational Psychiatry. 2020. V. 10. № 1. e313. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00995-z>
4. Bang M., Kang J.I., Kim S.J. et al. Reduced DNA Methylation of the Oxytocin Receptor Gene Is Associated With Anhedonia-Asociality in Women With Recent-Onset Schizophrenia and Ultra-high Risk for Psychosis // Schizophrenia Bulletin. 2019. V. 45. № 6. P. 1279–1290. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbz016>
5. Borsini A., Wallis A.J., Zunszain P. et al. Characterizing anhedonia: A systematic review of neuroimaging across the subtypes of reward processing deficits in depression // Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience. 2020. V. 20. № 4. P. 816–841. <https://doi.org/10.3758/s13415-020-00804-6>
6. Bracht T., Linden D., Keedwell P. A review of white matter microstructure alterations of pathways of the reward circuit in depression // J. Affective Disorders. 2015. V. 187. P. 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.041>
7. Bradley K.A., Alonso C.M., Mehra L.M. et al. Elevated striatal γ -aminobutyric acid in youth with major depressive disorder // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. 2018. V. 86. P. 203–210. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.06.004>
8. Brakowski J., Manoliu A., Homan P. et al. Aberrant striatal coupling with default mode and central executive network relates to self-reported avolition and anhedonia in schizophrenia // J. Psychiatric Research. 2022. V. 145. P. 263–275. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.10.047>
9. Brandt I.M., Köhler-Forsberg K., Ganz M. et al. Reward processing in major depressive disorder and prediction of treatment response – Neuropharm study // European Neuropsychopharmacology. 2021. V. 44. P. 23–33. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.12.010>
10. Brown V.M., Zhu L., Solway A. et al. Reinforcement Learning Disruptions in Individuals With Depression and Sensitivity to Symptom Change Following Cognitive Behavioral Therapy // JAMA Psychiatry. 2021. V. 78. № 10. P. 1113–1122. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1844>
11. Burklund L.J., Craske M.G., Taylor S.E., Lieberman M.D. Altered emotion regulation capacity in social phobia as a function of comorbidity // Social Cognitive & Affective Neuroscience. 2015. V. 10. № 2. P. 199–208. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu058>
12. Cáceda R., James G.A., Stowe Z.N. et al. The neural correlates of low social integration as a risk factor for suicide // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2020. V. 270. № 5. P. 619–631. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-00990-6>
13. Casement M.D., Guyer A.E., Hipwell A.E. et al. Girls' challenging social experiences in early adolescence predict neural response to rewards and depressive symptoms // Developmental Cognitive Neuroscience. 2014. V. 8. P. 18–27. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2013.12.003>
14. Cernasov P., Walsh E.C., Kinard J.L. et al. Multilevel growth curve analyses of behavioral activation for anhedonia (BATA) and mindfulness-based cognitive therapy effects on anhedonia and resting-state functional connectivity: Interim results of a randomized trial // Journal of Affective Disorders. 2021. V. 292. P. 161–171. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.05.054>
15. Chanel G., Pichon S., Conty L. et al. Classification of autistic individuals and controls using cross-task characterization of fMRI activity // Neuroimage: Clinical.

2015. V. 10. P. 78–88.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.11.010>
16. Chiapponi C., Piras F., Piras F. et al. GABA System in Schizophrenia and Mood Disorders: A Mini Review on Third-Generation Imaging Studies // *Frontiers in Psychiatry*. 2016. V. 7. e61.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00061>
 17. Choi S.-H., Lee H., Ku J. et al. Neural basis of anhedonia as a failure to predict pleasantness in schizophrenia // *World J. Biological Psychiatry*. 2014. V. 15. № 7. P. 525–533.
<https://doi.org/10.3109/15622975.2013.819121>
 18. Costi S., Morris L.S., Collins A. et al. Peripheral immune cell reactivity and neural response to reward in patients with depression and anhedonia // *Translational Psychiatry*. 2021. V. 11. № 1. e565.
<https://doi.org/10.1038/s41398-021-01668-1>
 19. Cressman V.L., Schobel S.A., Steinfeld S. et al. Anhedonia in the psychosis risk syndrome: associations with social impairment and basal orbitofrontal cortical activity // *NPJ Schizophrenia*. 2015. V. 1. e15020.
<https://doi.org/10.1038/npjschz.2015.20>
 20. Cusi A.M., Nazarov A., Holshausen K. et al. Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders // *J. Psychiatry & Neuroscience*. 2012. V. 37. № 3. P. 154–169.
<https://doi.org/10.1503/jpn.100179>
 21. Dennison M.J., Sheridan M.A., Busso D.S. et al. Neurobehavioral markers of resilience to depression amongst adolescents exposed to child abuse // *J. Abnormal Psychology*. 2016. V. 125. № 8. P. 1201–1212.
<https://doi.org/10.1037/abn0000215>
 22. Derntl B., Seidel E.-M., Eickhoff S.B. et al. Neural correlates of social approach and withdrawal in patients with major depression // *Social Neuroscience*. 2011. V. 6. № 5–6. P. 482–501.
<https://doi.org/10.1080/17470919.2011.579800>
 23. Diaz A.P., Fernandes B.S., Teixeira A.L. et al. White matter microstructure associated with anhedonia among individuals with bipolar disorders and high-risk for bipolar disorders // *J. Affective Disorders*. 2022. V. 300. P. 91–98.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.037>
 24. Diederichs C., DeMayo M.M., Cole J. et al. Intermittent Theta-Burst Stimulation Transcranial Magnetic Stimulation Increases GABA in the Medial Prefrontal Cortex: A Preliminary Sham-Controlled Magnetic Resonance Spectroscopy Study in Acute Bipolar Depression // *Frontiers in Psychiatry*. 2021. V. 12. e665402.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.665402>
 25. Dodell-Feder D., Tully L.M., Lincoln S.H., Hooker C.I. The neural basis of theory of mind and its relationship to social functioning and social anhedonia in individuals with schizophrenia // *Neuroimage: Clinical*. 2013. V. 4. P. 154–163.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.11.006>
 26. Domschke K., Dannlowski U., Ohrmann P. et al. Cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene: impact on antidepressant treatment response and emotion processing in major depression // *European Neuropsychopharmacology*. 2008. V. 18. № 10. P. 751–759.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.05.003>
 27. Dotson V.M., Taiwo Z., Minto L.R. et al. Orbitofrontal and Cingulate Thickness Asymmetry Associated with Depressive Symptom Dimensions // *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*. 2021. V. 21. № 6. P. 1297–1305.
<https://doi.org/10.3758/s13415-021-00923-8>
 28. Dowd E.C., Barch D.M. Pavlovian reward prediction and receipt in schizophrenia: relationship to anhedonia // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 5. e35622.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035622>
 29. Dowd E.C., Frank M.J., Collins A. et al. Probabilistic Reinforcement Learning in Patients With Schizophrenia: Relationships to Anhedonia and Avolition // *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience & Neuroimaging*. 2016. V. 1. № 5. P. 460–473.
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.05.005>
 30. Du H., Xia J., Fan J. et al. Spontaneous neural activity in the right fusiform gyrus and putamen is associated with consummatory anhedonia in obsessive compulsive disorder // *Brain Imaging & Behavior*. In print.
<https://doi.org/10.1007/s11682-021-00619-0>
 31. Duprat R., Wu G.-R., De Raedt R., Baeken C. Accelerated iTBS treatment in depressed patients differentially modulates reward system activity based on anhedonia // *World Journal of Biological Psychiatry*. 2018. V. 19. № 7. P. 497–508.
<https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1355472>
 32. Eckstrand K.L., Flores Jr. L.E., Cross M. et al. Social and Non-social Reward Processing and Depressive Symptoms Among Sexual Minority Adolescents // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2019. V. 13. e209.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00209>
 33. Eckstrand K.L., Forbes E.E., Bertocci M.A. et al. Anhedonia Reduction and the Association Between Left Ventral Striatal Reward Response and 6-Month Improvement in Life Satisfaction Among Young Adults // *JAMA Psychiatry*. 2019. V. 76. № 9. P. 958–965.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0864>
 34. Ely B.A., Nguyen T.N.B., Tobe R.H. et al. Multimodal Investigations of Reward Circuitry and Anhedonia in Adolescent Depression // *Frontiers in Psychiatry*. 2021. V. 12. e678709.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.678709>
 35. Enneking V., Krüsel P., Zaremba D. et al. Social anhedonia in major depressive disorder: a symptom-specific neuroimaging approach // *Neuropsychopharmacology*. 2019. V. 44. № 5. P. 883–889.
<https://doi.org/10.1038/s41386-018-0283-6>
 36. Fani N., Michopoulos V., van Rooij S.J.H. et al. Structural connectivity and risk for anhedonia after trauma: A prospective study and replication // *Journal of Psychiatric Research*. 2019. V. 116. P. 34–41.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.009>
 37. Ferenczi E.A., Zalocusky K.A., Liston C. et al. Prefrontal cortical regulation of brainwide circuit dynamics and reward-related behavior // *Science*. 2016. V. 351. № 6268. eac9698.
<https://doi.org/10.1126/science.aac9698>
 38. Frewen P.A., Dozois D.J.A., Lanius R.A. Assessment of anhedonia in psychological trauma: psychometric and neuroimaging perspectives // *European J. Psychotraumatology*. 2012. e3.
<https://doi.org/10.3402/ejpt.v3i0.8587>
 39. Frey A.-L., McCabe C. Effects of serotonin and dopamine depletion on neural prediction computations during social learning // *Neuropsychopharmacology*.

2020. V. 45. № 9. P. 1431–1437.
<https://doi.org/10.1038/s41386-020-0678-z>
40. Frey A.-L., McCabe C. Impaired social learning predicts reduced real-life motivation in individuals with depression: A computational fMRI study // *J. Affective Disorders*. 2020. V. 263. P. 698–706.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.049>
 41. Fusar-Poli P., Placentino A., Carletti F. et al. Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies // *J. Psychiatry & Neuroscience*. 2009. V. 34. № 6. P. 418–432.
 42. Gabbay V., Bradley K.A., Mao X. et al. Anterior cingulate cortex γ -aminobutyric acid deficits in youth with depression // *Translational Psychiatry*. 2017. V. 7. № 8. e1216.
<https://doi.org/10.1038/tp.2017.187>
 43. Gabbay V., Mao X., Klein R.G. et al. Anterior cingulate cortex γ -aminobutyric acid in depressed adolescents: relationship to anhedonia // *Archives of General Psychiatry*. 2012. V. 69. № 2. P. 139–149.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.131>
 44. Geller W.N., Liu K., Warren S.L. Specificity of anhedonic alterations in resting-state network connectivity and structure: A transdiagnostic approach // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2021. V. 317. e111349.
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2021.111349>
 45. Germe L.T., Garrido L., Bruce L., Hooker C. Social anhedonia is associated with neural abnormalities during face emotion processing // *Neuroimage*. 2011. V. 58. № 3. P. 935–945.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.059>
 46. Geugies H., Mocking R.J.T., Figueroa C.A. et al. Impaired reward-related learning signals in remitted unmedicated patients with recurrent depression // *Brain*. 2019. V. 142. № 8. P. 2510–2522.
<https://doi.org/10.1093/brain/awz167>
 47. Gong L., He C., Zhang H. et al. Disrupted reward and cognitive control networks contribute to anhedonia in depression // *J. Psychiatric Research*. 2018. V. 103. P. 61–68.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.05.010>
 48. Gradin V.B., Pérez A., MacFarlane J.A. et al. Abnormal brain responses to social fairness in depression: an fMRI study using the Ultimatum Game // *Psychological Medicine*. 2015. V. 45. № 6. P. 1241–1251.
<https://doi.org/10.1017/S0033291714002347>
 49. Gradin V.B., Pérez A., MacFarlane J.A. et al. Neural correlates of social exchanges during the Prisoner's Dilemma game in depression // *Psychological Medicine*. 2016. V. 46. № 6. P. 1289–1300.
<https://doi.org/10.1017/S0033291715002834>
 50. Greening S.G., Osuch E.A., Williamson P.C., Mitchell D.G.V. Emotion-related brain activity to conflicting socio-emotional cues in unmedicated depression // *Journal of Affective Disorders*. 2013. V. 150. № 3. P. 1136–1141.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.05.053>
 51. Groschwitz R.C., Plener P.L., Groen G. et al. Differential neural processing of social exclusion in adolescents with non-suicidal self-injury: An fMRI study // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2016. V. 255. P. 43–49.
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.08.001>
 52. Guffanti G., Kumar P., Admon R. et al. Depression genetic risk score is associated with anhedonia-related markers across units of analysis // *Translational Psychiatry*. 2019. V. 9. № 1. e236.
<https://doi.org/10.1038/s41398-019-0566-7>
 53. Günther V., Lindner C., Dannowski U. et al. Amygdalar Gray Matter Volume and Social Relating in Schizophrenia // *Neuropsychobiology*. 2016. V. 74. № 3. P. 139–143.
<https://doi.org/10.1159/000458528>
 54. Günther V., Zimmer J., Kersting A. et al. Automatic processing of emotional facial expressions as a function of social anhedonia // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2017. V. 270. P. 46–53.
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2017.10.002>
 55. Han S., Cui Q., Wang X. et al. The anhedonia is differently modulated by structural covariance network of NAc in bipolar disorder and major depressive disorder // *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2020. V. 99. e109865.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109865>
 56. Hao L., Yang J., Wang Y. et al. Neural correlates of causal attribution in negative events of depressed patients: Evidence from an fMRI study // *Clinical Neurophysiology*. 2015. V. 126. № 7. P. 1331–1337.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.10.146>
 57. Harnett N.G., Stevens J.S., van Rooij S.J.H. et al. Multimodal structural neuroimaging markers of risk and recovery from posttrauma anhedonia: A prospective investigation // *Depression & Anxiety*. 2021. V. 38. № 1. P. 79–88.
<https://doi.org/10.1002/da.23104>
 58. Harvey P.-O., Pruessner J., Czechowska Y., Lepage M. Individual differences in trait anhedonia: a structural and functional magnetic resonance imaging study in non-clinical subjects // *Molecular Psychiatry*. 2007. V. 12. № 8. P. 767–775.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002021>
 59. Healey K.L., Morgan J., Musselman S.C. et al. Social anhedonia and medial prefrontal response to mutual liking in late adolescents // *Brain & Cognition*. 2014. V. 89. P. 39–50.
<https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.12.004>
 60. Hooker C.I., Benson T.L., Gyurak A. et al. Neural activity to positive expressions predicts daily experience of schizophrenia-spectrum symptoms in adults with high social anhedonia // *J. Abnormal Psychology*. 2014. V. 123. № 1. P. 190–204.
<https://doi.org/10.1037/a0035223>
 61. Keedwell P.A., Andrew C., Williams S.C.R. et al. The neural correlates of anhedonia in major depressive disorder // *Biological Psychiatry*. 2005. V. 58. № 11. P. 843–853.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.05.019>
 62. Keedwell P.A., Chapman R., Christiansen K. et al. Cingulum white matter in young women at risk of depression: the effect of family history and anhedonia // *Biological Psychiatry*. 2012. V. 72. P. 296–302.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.022>
 63. Keller J., Young C.B., Kelley E. et al. Trait anhedonia is associated with reduced reactivity and connectivity of mesolimbic and paralimbic reward pathways // *J. Psychiatric Research*. 2013. V. 47. № 10. P. 1319–1328.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.015>
 64. Kim B.-H., Kim H.E., Lee J.S., Kim J.-J. Anhedonia Relates to the Altered Global and Local Grey Matter Network Properties in Schizophrenia // *J. Clinical*

- Medicine. 2021. V. 10. № 7. e1395.
<https://doi.org/10.3390/jcm10071395>
65. Kim K., Johnson M.K. Activity in ventromedial prefrontal cortex during self-related processing: positive subjective value or personal significance? // *Social Cognitive & Affective Neuroscience*. 2015. V. 10. № 4. P. 494–500.
<https://doi.org/10.1093/scan/nsu078>
 66. Kini P., Wong J., McInnis S. et al. The effects of gratitude expression on neural activity // *Neuroimage*. 2016. V. 128. P. 1–10.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.12.040>
 67. Kirschner M., Schmidt A., Hodzic-Santor B. et al. Orbitofrontal–Striatal Structural Alterations Linked to Negative Symptoms at Different Stages of the Schizophrenia Spectrum // *Schizophrenia Bulletin*. 2021. V. 47. № 3. P. 849–863.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa169>
 68. Koeppel C.J., Herrmann T., Weidner K. et al. Same salience, different consequences: Disturbed inter-network connectivity during a social oddball paradigm in major depressive disorder // *Neuroimage: Clinical*. 2021. V. 31. e102731.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102731>
 69. Krohne L.G., Wang Y., Hinrich J.L. et al. Classification of social anhedonia using temporal and spatial network features from a social cognition fMRI task // *Human Brain Mapping*. 2019. V. 40. № 17. P. 4965–4981.
<https://doi.org/10.1002/hbm.24751>
 70. Krystal A.D., Pizzagalli D.A., Smoski M. et al. A randomized proof-of-mechanism trial applying the 'fast-fail' approach to evaluating κ -opioid antagonism as a treatment for anhedonia // *Nature Medicine*. 2020. V. 26. № 5. P. 760–768.
<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0806-7>
 71. Kujawa A., Burkhouse K.L. Vulnerability to Depression in Youth: Advances from Affective Neuroscience // *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience & Neuroimaging*. 2017. V. 2. № 1. P. 28–37.
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.09.006>
 72. Kumar P., Goer F., Murray L. et al. Impaired reward prediction error encoding and striatal-midbrain connectivity in depression // *Neuropsychopharmacology*. 2018. V. 43. № 7. P. 1581–1588.
<https://doi.org/10.1038/s41386-018-0032-x>
 73. Kumari V., Peters E., Guinn A. et al. Mapping Depression in Schizophrenia: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study // *Schizophrenia Bulletin*. 2016. V. 42. № 3. P. 802–813.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbv186>
 74. Lamers A., Toepper M., Fernando S.C. et al. Caudate hyperactivation during the processing of happy faces in borderline personality disorder // *Neuropsychologia*. 2021. V. 163. e108086.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2021.108086>
 75. Lee H.-S., Lee J.-E., Lee K.-U., Kim Y.-H. Neural changes associated with emotion processing in children experiencing peer rejection: a functional MRI study // *J. Korean Medical Science*. 2014. V. 29. № 9. P. 1293–1300.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.9.1293>
 76. Lee J.S., Han K., Lee S.-K. et al. Altered structural connectivity and trait anhedonia in patients with schizophrenia // *Neuroscience Letters*. 2014. V. 579. P. 7–11.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.07.001>
 77. Lee J.S., Kim E.S., Kim E.J. et al. The relationship between self-referential processing-related brain activity and anhedonia in patients with schizophrenia // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2016. V. 254. P. 112–118.
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.06.010>
 78. Lee J.S., Park H.-J., Chun J.W. et al. Neuroanatomical correlates of trait anhedonia in patients with schizophrenia: a voxel-based morphometric study // *Neuroscience Letters*. 2011. V. 489. № 2. P. 110–114.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.11.076>
 79. Li G., Cao C., Fang R. et al. Neural correlates of post-traumatic anhedonia symptoms: Decreased functional connectivity between ventral pallidum and default mode network regions // *J. Psychiatric Research*. 2021. V. 140. P. 30–34.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.061>
 80. Li X., Li Z., Li K. et al. The neural transfer effect of working memory training to enhance hedonic processing in individuals with social anhedonia // *Scientific Reports*. 2016. V. 6. e35481.
<https://doi.org/10.1038/srep35481>
 81. Li Z., Zhang C.-Y., Huang J. et al. Improving motivation through real-time fMRI-based self-regulation of the nucleus accumbens // *Neuropsychology*. 2018. V. 32. № 6. P. 764–776.
<https://doi.org/10.1037/neu0000425>
 82. Liu R., Wang Y., Chen X. et al. Anhedonia correlates with functional connectivity of the nucleus accumbens subregions in patients with major depressive disorder // *Neuroimage: Clinical*. 2021. V. 30. e102599.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102599>
 83. Liu X., Li L., Li M. et al. Characterizing the subtype of anhedonia in major depressive disorder: A symptom-specific multimodal MRI study // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2021. V. 308. e111239.
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2020.111239>
 84. MacNamara A., Klumpp H., Kennedy A.E. et al. Transdiagnostic neural correlates of affective face processing in anxiety and depression // *Depression & Anxiety*. 2017. V. 34. № 7. P. 621–631.
<https://doi.org/10.1002/da.22631>
 85. Macoveanu J., Meluken I., Chase H.W. et al. Reduced frontostriatal response to expected value and reward prediction error in remitted monozygotic twins with mood disorders and their unaffected high-risk co-twins // *Psychological Medicine*. 2021. V. 51. № 10. P. 1637–1646.
<https://doi.org/10.1017/S0033291720000367>
 86. Malejko K., Neff D., Brown R. et al. Neural Correlates of Social Inclusion in Borderline Personality Disorder // *Frontiers in Psychiatry*. 2018. V. 9. e653.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00653>
 87. Matsunaga M., Kawamichi H., Umemura T. et al. Neural and Genetic Correlates of the Social Sharing of Happiness // *Frontiers in Neuroscience*. 2017. V. 11. e718.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00718>
 88. Melle M.S., Liu Y., Gonzalez H. et al. Machine Learning Models Identify Multimodal Measurements Highly Predictive of Transdiagnostic Symptom Severity for Mood, Anhedonia, and Anxiety // *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience & Neuroimaging*.

2020. V. 5. № 1. P. 56–67.
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.07.007>
89. Mies G.W., Van den Berg I., Franken I.H.A. et al. Neurophysiological correlates of anhedonia in feedback processing // *Frontiers in Human Neuroscience*. 2013. V. 7. e96.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00096>
90. Mirabito G., Taiwo Z., Bezdek M., Light S.N. Fronto-striatal activity predicts anhedonia and positive empathy subtypes // *Brain Imaging & Behavior*. 2019. V. 13. № 6. P. 1554–1565.
<https://doi.org/10.1007/s11682-019-00081-z>
91. Mitterschiffthaler M.T., Kumari V., Malhi G.S. et al. Neural response to pleasant stimuli in anhedonia: an fMRI study // *Neuroreport*. 2003. V. 14. № 2. P. 177–182.
<https://doi.org/10.1097/00001756-200302100-00003>
92. Morgan J.K., Silk J.S., Woods B.K., Forbes E.E. Differential neural responding to affective stimuli in 6- to 8-year old children at high familial risk for depression: Associations with behavioral reward seeking // *J. Affective Disorders*. 2019. V. 257. P. 445–453.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.058>
93. Park I.H., Chun J.W., Park H.-J. et al. Altered cingulo-striatal function underlies reward drive deficits in schizophrenia // *Schizophrenia Research*. 2015. V. 161. № 2–3. P. 229–236.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.11.005>
94. Pelletier-Baldelli A., Orr J.M., Bernard J.A., Mittal V.A. Social reward processing: A biomarker for predicting psychosis risk? // *Schizophrenia Research*. 2020. V. 226. P. 129–137.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.042>
95. Perini I., Gustafsson P.A., Hamilton J.P. et al. Brain-based Classification of Negative Social Bias in Adolescents With Nonsuicidal Self-injury: Findings From Simulated Online Social Interaction // *EClinicalMedicine*. 2019. V. 13. P. 81–90.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.06.016>
96. Pessin S., Philippi C.L., Reyna L. et al. Influence of anhedonic symptom severity on reward circuit connectivity in PTSD // *Behavioral Brain Research*. 2021. V. 407. e113258.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113258>
97. Pfarr J.-K., Brosch K., Meller T. et al. Brain structural connectivity, anhedonia, and phenotypes of major depressive disorder: A structural equation model approach // *Human Brain Mapping*. 2021. V. 42. № 15. P. 5063–5074.
<https://doi.org/10.1002/hbm.25600>
98. Pisoni A., Davis S.W., Smoski M. Neural signatures of saliency-mapping in anhedonia: A narrative review // *Psychiatry Research*. 2021. V. 304. e114123.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114123>
99. Pulcu E., Lythe K., Elliott R. et al. Increased amygdala response to shame in remitted major depressive disorder // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 1. e86900. .
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086900>
100. Quarmley M.E., Nelson B.D., Clarkson T. et al. I Knew You Weren't Going to Like Me! Neural Response to Accurately Predicting Rejection Is Associated With Anxiety and Depression // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2019. V. 13. e219.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00219>
101. Regenbogen C., Kellermann T., Seubert J. et al. Neural responses to dynamic multimodal stimuli and pathology-specific impairments of social cognition in schizophrenia and depression // *British J. Psychiatry*. 2015. V. 206. № 3. P. 198–205.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.143040>
102. Rütgen M., Pfabigan D.M., Tik M. et al. Detached empathic experience of others' pain in remitted states of depression – An fMRI study // *Neuroimage: Clinical*. 2021. V. 31. e102699.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102699>
103. Ryan J., Pouliot J.J., Hajcak G., Nee D.E. Manipulating Reward Sensitivity Using Reward Circuit-Targeted Transcranial Magnetic Stimulation // *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience & Neuroimaging*. 2022. S2451-9022(22)00050-7.
<https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2022.02.011>
104. Rzepa E., McCabe C. Anhedonia and depression severity dissociated by dmPFC resting-state functional connectivity in adolescents // *J. Psychopharmacology*. 2018. V. 32. № 10. P. 1067–1074.
<https://doi.org/10.1177/0269881118799935>
105. Sankar A., Yttredahl A.A., Fourcade E.W. et al. Dissociable Neural Responses to Monetary and Social Gain and Loss in Women With Major Depressive Disorder // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2019. V. 13. e149.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00149>
106. Schaefer H.S., Putnam K.M., Benca R.M., Davidson R.J. Event-related functional magnetic resonance imaging measures of neural activity to positive social stimuli in pre- and post-treatment depression // *Biological Psychiatry*. 2006. V. 60. № 9. P. 974–986.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.024>
107. Schaub A.-C., Kirschner M., Schweinfurth N. et al. Neural mapping of anhedonia across psychiatric diagnoses: A transdiagnostic neuroimaging analysis // *Neuroimage: Clinical*. 2021. V. 32. e102825.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102825>
108. Schilbach L., Müller V.I., Hoffstaedter F. et al. Meta-analytically informed network analysis of resting state FMRI reveals hyperconnectivity in an introspective socio-affective network in depression // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 4. e94973.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094973>
109. Schwartz K.T.G., Kryza-Lacombe M., Liuzzi M.T. et al. Social and Non-social Reward: A Preliminary Examination of Clinical Improvement and Neural Reactivity in Adolescents Treated With Behavioral Therapy for Anxiety and Depression // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2019. V. 13. e177.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00177>
110. Schwarz K., Moessnang C., Schweiger J.I. et al. Transdiagnostic Prediction of Affective, Cognitive, and Social Function Through Brain Reward Anticipation in Schizophrenia, Bipolar Disorder, Major Depression, and Autism Spectrum Diagnoses // *Schizophrenia Bulletin*. 2020. V. 46. № 3. P. 592–602.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbz075>
111. Seidel E.-M., Satterthwaite T.D., Eickhoff S.B. et al. Neural correlates of depressive realism – an fMRI study on causal attribution in depression // *J. Affective Disorders*. 2012. V. 138. № 3. P. 268–276.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.01.041>
112. Sharma A., Satterthwaite T.D., Vandekar L. et al. Divergent relationship of depression severity to social re-

- ward responses among patients with bipolar versus unipolar depression // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2016. V. 254. P. 18–25.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.06.003>
113. Shimada K., Kasaba R., Fujisawa T.X. et al. Subclinical maternal depressive symptoms modulate right inferior frontal response to inferring affective mental states of adults but not of infants // *J. Affective Disorders*. 2018. V. 229. P. 32–40.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.031>
 114. Smith E.E., Cavanagh J.F., Allen J.J.B. Intracranial source activity (eLORETA) related to scalp-level asymmetry scores and depression status // *Psychophysiology*. 2018. V. 55. № 1. .
<https://doi.org/10.1111/psyp.13019>
 115. Stein D.J. Depression, anhedonia, and psychomotor symptoms: the role of dopaminergic neurocircuitry // *CNS Spectrum*. 2008. V. 13. № 7. P. 561–565.
<https://doi.org/10.1017/s1092852900016837>
 116. Stretton J., Walsh N.D., Mobbs D. et al. How biopsychosocial depressive risk shapes behavioral and neural responses to social evaluation in adolescence // *Brain & Behavior*. 2021. V. 11. № 5. e02005.
<https://doi.org/10.1002/brb3.2005>
 117. Suffel A., Nagels A., Steines M. et al. Feeling addressed! The neural processing of social communicative cues in patients with major depression // *Human Brain Mapping*. 2020. V. 41. № 13. P. 3541–3554.
<https://doi.org/10.1002/hbm.25027>
 118. Surguladze S., Brammer M.J., Keedwell P. et al. A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder // *Biological Psychiatry*. 2005. V. 57. № 3. P. 201–209.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.10.028>
 119. Szczepanik J.E., Brycz H., Kleka P. et al. Metacognition and emotion – How accurate perception of own biases relates to positive feelings and hedonic capacity // *Conscious & Cognition*. 2020. V. 82. e102936.
<https://doi.org/10.1016/j.concog.2020.102936>
 120. Takamura M., Okamoto Y., Okada G. et al. Patients with major depressive disorder exhibit reduced reward size coding in the striatum // *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2017. V. 79. (Pt. B). P. 317–323.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.006>
 121. Taylor N., Hollis J.P., Corcoran S. et al. Impaired reward responsiveness in schizophrenia // *Schizophrenia Research*. 2018. V. 199. P. 46–52.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.057>
 122. Tepfer L.J., Alloy L.B., Smith D.V. Family history of depression is associated with alterations in task-dependent connectivity between the cerebellum and ventromedial prefrontal cortex // *Depression & Anxiety*. 2021. V. 38. № 5. P. 508–520.
<https://doi.org/10.1002/da.23143>
 123. Thai M., Bağcıoğlu Z., Klimes-Dougan B. et al. Neural and Behavioral Correlates of Clinical Improvement to Ketamine in Adolescents With Treatment Resistant Depression // *Frontiers in Psychiatry*. 2020. V. 11. e820.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00820>
 124. Uldall S.W., Madsen K.H., Siebner H.R. et al. Processing of Positive Visual Stimuli Before and After Symptoms Provocation in Posttraumatic Stress Disorder – A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Trauma-Affected Male Refugees // *Chronic Stress*. 2020. V. 4. e2470547020917623.
<https://doi.org/10.1177/2470547020917623>
 125. Wacker J., Dillon D.G., Pizzagalli D.A. The role of the nucleus accumbens and rostral anterior cingulate cortex in anhedonia: integration of resting EEG, fMRI, and volumetric techniques // *Neuroimage*. 2009. V. 46. № 1. P. 327–337.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.01.058>
 126. Wade B.S.C., Hellemann G., Espinoza R.T. et al. Accounting for symptom heterogeneity can improve neuroimaging models of antidepressant response after electroconvulsive therapy // *Human Brain Mapping*. 2021. V. 42. № 16. P. 5322–5333.
<https://doi.org/10.1002/hbm.25620>
 127. Wade B.S.C., Hellemann G., Espinoza R.T. et al. Depressive Symptom Dimensions in Treatment-Resistant Major Depression and Their Modulation With Electroconvulsive Therapy // *J. ECT*. 2020. V. 36(2). P. 123–129.
<https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000623>
 128. Walsh E.C., Eisenlohr-Moul T.A., Minkel J. et al. Pre-treatment brain connectivity during positive emotion upregulation predicts decreased anhedonia following behavioral activation therapy for depression // *J. Affective Disorders*. 2019. V. 243. P. 188–192.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.065>
 129. Wang Y., Deng Y., Fung G. et al. Distinct structural neural patterns of trait physical and social anhedonia: evidence from cortical thickness, subcortical volumes and inter-regional correlations // *Psychiatry Research*. 2014. V. 224. № 3. P. 184–191.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.09.005>
 130. Wang Y., Li Z., Liu W.-H. et al. Negative Schizotypy and Altered Functional Connectivity During Facial Emotion Processing // *Schizophrenia Bulletin*. 2018. V. 44. (S. 2). P. S491–S500.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sby036>
 131. Wang Y., Liu W.-H., Li Z. et al. Altered corticostriatal functional connectivity in individuals with high social anhedonia // *Psychological Medicine*. 2016. V. 46. № 1. P. 125–135.
<https://doi.org/10.1017/S0033291715001592>
 132. Wang Y., Liu W.-H., Li Z. et al. Dimensional schizotypy and social cognition: an fMRI imaging study // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2015. V. 9. e133.
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00133>
 133. Wang Y., Tang S., Zhang L. et al. Data-driven clustering differentiates subtypes of major depressive disorder with distinct brain connectivity and symptom features // *British J. Psychiatry*. 2021. V. 219. № 5. P. 606–613.
<https://doi.org/10.1192/bjp.2021.103>
 134. Wang Y.-Z., Han Y., Zhao J.-J. et al. Brain activity in patients with deficiency versus excess patterns of major depression: A task fMRI study // *Complementary Therapies in Medicine*. 2019. V. 42. P. 292–297.
<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.12.006>
 135. Ward J., Lyall L.M., Bethlehem R.A.I. et al. Novel genome-wide associations for anhedonia, genetic correlation with psychiatric disorders, and polygenic association with brain structure // *Translational Psychiatry*. 2019. V. 9. № 1. e327.
<https://doi.org/10.1038/s41398-019-0635-y>
 136. Waugh C.E., Hamilton J.P., Chen M.C. et al. Neural temporal dynamics of stress in comorbid major depressive disorder and social anxiety disorder // *Biolo-*

- gy of Mood & Anxiety Disorders. 2012. V. 2. e11.
https://doi.org/10.1186/2045-5380-2-11
137. *Whitton A.E., Kumar P., Treadway M.T. et al.* Mapping Disease Course Across the Mood Disorder Spectrum Through a Research Domain Criteria Framework // *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience & Neuroimaging*. 2021. V. 6. № 7. P. 706–715.
https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2021.01.004
 138. *Yang X., Huang J., Roser M.E., Xie G.* Anhedonia reduction correlates with increased ventral caudate connectivity with superior frontal gyrus in depression // *Journal of Psychiatric Research*. 2022. V. 151. P. 286–290.
https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.04.030
 139. *Yang X.-H., Wang Y., Wang D.F. et al.* White matter microstructural abnormalities and their association with anticipatory anhedonia in depression // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2017. V. 264. P. 29–34.
https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2017.04.005
 140. *Yang Z.-Y., Zhang R.-T., Li Y. et al.* Functional connectivity of the default mode network is associated with prospection in schizophrenia patients and individuals with social anhedonia // *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2019. V. 92. P. 412–420.
https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.02.008
 141. *Young K.S., Bookheimer S.Y., Nusslock R. et al.* Dysregulation of threat neurocircuitry during fear extinction: the role of anhedonia // *Neuropsychopharmacology*. 2021. V. 46. № 9. P. 1650–1657.
https://doi.org/10.1038/s41386-021-01003-8
 142. *Yu M., Cullen N., Linn K.A. et al.* Structural brain measures linked to clinical phenotypes in major depression replicate across clinical centres // *Molecular Psychiatry*. 2021. V. 26. № 7. P. 2764–2775.
https://doi.org/10.1038/s41380-021-01039-8
 143. *Zhang B., Lin P., Shi H. et al.* Mapping anhedonia-specific dysfunction in a transdiagnostic approach: an ALE meta-analysis // *Brain Imaging & Behavior*. 2016. V. 10. № 3. P. 920–939.
https://doi.org/10.1007/s11682-015-9457-6
 144. *Zhang H., Harris L., Split M. et al.* Anhedonia and individual differences in orbitofrontal cortex sulcogyral morphology // *Human Brain Mapping*. 2016. V. 37. № 11. P. 3873–3881.
https://doi.org/10.1002/hbm.23282
 145. *Zhang R.-T., Yang Z.-Y., Wang Y.M. et al.* Affective forecasting in individuals with social anhedonia: The role of social components in anticipated emotion, prospection and neural activation // *Schizophrenia Research*. 2020. V. 215. P. 322–329.
https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.006
 146. *Zhang T., He K., Bai T. et al.* Altered neural activity in the reward-related circuit and executive control network associated with amelioration of anhedonia in major depressive disorder by electroconvulsive therapy // *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2021. V. 109. e110193.
https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110193
 147. *Zhang Y.-J., Cai X.-L., Hu H.-X. et al.* Social brain network predicts real-world social network in individuals with social anhedonia // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2021. V. 317. e111390.
https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2021.111390
 148. *Zhang Y.-J., Pu C.-C., Wang Y.-M. et al.* Social brain network correlates with real-life social network in individuals with schizophrenia and social anhedonia // *Schizophrenia Research*. 2021. V. 232. P. 77–84.
https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.05.016
 149. *Zhu X., Ward J., Cullen B. et al.* Phenotypic and genetic associations between anhedonia and brain structure in UK Biobank // *Translational Psychiatry*. 2021. V. 11. № 1. e395.
https://doi.org/10.1038/s41398-021-01522-4

The Social Anhedonia: (f)MRI Studies

M. Ye. Melnikov*

Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Institute of Molecular Biology and Biophysics, Novosibirsk, 630117 Russia

*e-mail: mikhail-melnikov@mail.ru

Abstract—Anhedonia and, particularly, social anhedonia is an important psychiatric symptom playing a crucial role in the development of depression and schizophrenia. Social anhedonia in healthy people is related to changes in structure, activation, and connectivity of different regions in the prefrontal, temporal, parieto-temporal, and basal areas. In patients with schizophrenia the core fMRI correlates of social anhedonia are located in the temporal lobe. Studies in social anhedonia in depressions and other mental disorders are insufficient for drawing conclusions on this topic. Unlike physical anhedonia, social anhedonia demonstrates no specific link with the Nucleus accumbens volume or activation.

Keywords: functional magnetic resonance imaging (fMRI), motivation, anhedonia, major depressive disorder (MDD), schizophrenia

УДК 577.125.5:612-092

БИОЛОГИЧЕСКОЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ БИОСИНТЕЗА ЦЕРАМИДОВ *DE NOVO*

© 2023 г. Е. В. Белик^{а, *}, Ю. А. Дылева^{а, **}, О. В. Груздева^{а, б, ***}

^аФГБНУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”,
Кемерово, 650002 Россия

^бФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава, Кемерово, 650056 Россия

*e-mail: sionina.ev@mail.ru

**e-mail: dyleva87@yandex.ru

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

Поступила в редакцию 03.06.2022 г.

После доработки 10.08.2022 г.

Принята к публикации 30.08.2022 г.

Церамиды — биологически активные липиды с широким спектром биологических и патофизиологических эффектов, выполняющие в жировой ткани (ЖТ) роль вторичного мессенджера, регулирующего метаболический гомеостаз всего организма [83]. Известны 3 пути синтеза церамидов: *de novo*, сфингомиелиназный и рециркуляции/“спасения” [47]. В настоящем обзоре обобщены данные о физиологических и патофизиологических эффектах ферментов биосинтеза церамидов *de novo*.

Ключевые слова: церамиды, жировая ткань, серин-пальмитоилтрансфераза, церамидсинтаза, дигидроцерамид-десатураза

DOI: 10.31857/S0301179823010046, **EDN:** GXFZLD

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время активно обсуждается роль церамидов в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2), атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Предполагается, что церамиды представляют собой новые перспективные маркеры для выявления пациентов с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Показано, что при ожирении, которое является одной из основных причин развития кардиометаболических заболеваний, происходит накопление церамидов в жировой ткани (ЖТ) и эктопическое отложение в печени, сердце и мышцах [47]. Однако до сих пор нет единого мнения, что способствует чрезмерному, патологическому депонированию церамидов в адипоцитах — избыток питательных веществ, липотоксич-

еские условия, усиленный биосинтез или поступление из циркуляции [13].

В настоящее время охарактеризованы 3 пути синтеза церамидов: *de novo*, сфингомиелиназный и рециркуляции/“спасения”. Относительная значимость процессов, посредством которых клетки получают церамиды *in vivo*, изучена недостаточно [47]. Считается, что биосинтез *de novo* является преимущественным источником церамидов в клетке [79]. Основными продуктами биосинтеза по пути *de novo* являются церамиды, которые относятся к структурным предшественникам большого класса сфинголипидов и представляют собой амиды сфингозина и жирных кислот с 16–28 атомами углерода (у млекопитающих) [9, 48].

Показано, что путь *de novo* необходим для выживания клеток *in vivo*, так как его ингибирование влияет на рост и жизнеспособность [49]. В то же время, воздействие на ферменты биосинтеза церамидов *de novo* рассматривается как потенциальный метод лечения ожирения, СД2 и ССЗ [9, 19, 26, 31, 63, 66, 80]. При этом внимание большинства исследователей сосредоточено в основном на изучении отдельных ферментов этого пути в экспериментальных исследованиях [20, 25, 26, 44, 51, 61, 67]. Однако для понимания возможности избирательно модифицировать активность ферментов в клинической практике и стратифи-

Сокращения: ЖТ — жировая ткань; ИР — инсулинорезистентность; СД2 — сахарный диабет 2 типа; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ЭПР — эндоплазматический ретикулум; 3KSR — кетосфинганинредуктаза; AMPK — AMP-активируемая протеинкиназа; CerS — церамидсинтаза; CERT — белок транспорта церамидов; Des — дигидроцерамид-десатураза; FVT-1 — ген транслокации-1 варианта фолликулярной лимфомы; Hek — Human Embryonic Kidney 293; Hox — домен гомеобокса; NSMase — нейтральная сфингомиелиназа; ORMDL — orosomucoid-like; SMSr — церамид-фосфотаноламинсинтаза; SPT — серин-пальмитоилтрансфераза; TNF-α — фактор некроза опухолей α.

кации риска необходимо комплексное изучение ферментов биосинтеза керамидов *de novo*.

Настоящий обзор содержит систематизированную информацию о физиологической и патофизиологической роли ферментов биосинтеза керамидов *de novo*, их генной и структурной организации, регуляции экспрессии и активности ферментов, особенностях функционирования в ЖТ, а также об эффектах керамидов в зависимости от длины цепи.

ЦЕРАМИДЫ И ИХ ФУНКЦИИ

Церамиды выполняют структурную, метаболическую, регуляторную, иммунную функцию, участвуют в синтезе сфингомиелина (компонента клеточных мембран), дифференцировке, пролиферации и апоптозе клеток [12], отвечают за поддержание сосудистого тонуса за счет ослабления эффектов адреналина и эндотелий-независимого расслабления сосудов, опосредованного фактором некроза опухолей α (TNF- α) [15]. Однако сообщается, что керамиды (C8:0, C16:0) и фермент, их продуцирующий (нейтральная сфингомиелиназа — NSMase) индуцировали устойчивое дозозависимое сужение артерий головного мозга у собак [87]. Нарушение регуляции сосудистого тонуса способствует формированию патологических изменений, приводящих к развитию атеросклероза [16].

Предполагается, что керамиды действуют как вторичные мессенджеры, которые регулируют выживаемость и метаболизм клеток. Основным молекулярным механизмом действия керамидов считается активация ферментных белков, таких как протеинкиназа C, керамид-активируемая протеинфосфатаза, митоген-активируемая протеинкиназа, c-Jun-N-концевая протеинкиназа, киназа-супрессор Ras, протеаза катепсина D и ингибирование фосфолипазы D [40].

Известно, что определяющим фактором для реализации физиологических свойств керамидов является длина либо сфингоидной, либо N-ацильной цепи. Так, керамиды C14:0 ответственны за аутофагию, способствующую обмену белков и удалению поврежденных органелл в макрофагах, дендритных клетках, CD4⁺-клетках, облегчают презентацию антигена и уничтожение патогенов. Помимо указанных функций, C14:0 керамиды регулируют пролиферацию клеток печени. Церамиды C16:0 отвечают за метаболизм жирных кислот в митохондриях и играют центральную роль в развитии ожирения, резистентности к инсулину, метаболических нарушений [3, 20, 40, 72, 79]. Церамиды C18:0 необходимы для нормального метаболизма глюкозы, синтеза миелина, развития нейронов и мозжечка. Церамиды C22:0–24:0 регулируют функцию печени, синтез миелина оли-

годендроцитами, важны для развития волосяных фолликулов; керамиды C25:0–26:0 имеют решающее значение для поддержания барьерной функции кожи [14].

Имеющиеся данные литературы свидетельствуют, что для реализации физиологического или патологического эффекта имеет значение соотношение различных керамидов в клетках. Предполагается, что баланс между керамидами с длинной цепью (C14:0–C20:0) и с очень длинной цепью (C22:0–C26:0) важен для индукции аутофагии [69], а равновесие между керамидами C18 и C24:0–C26:0 необходимо для нормальной пролиферации клеток [23, 25, 34, 69, 80].

Кроме того, действие керамидов зависит от микроокружения, регулируется их субклеточной/мембранной локализацией и наличием либо отсутствием прямых мишеней этих липидных молекул (например, ингибирование фосфолипазы D, которое влечет за собой нарушение передачи сигнала инсулина) [1, 33]. Церамиды C14:0 при определенных условиях становятся цитотоксичными для гепатоцитов и рассматриваются в качестве потенциального биомаркера стеатоза печени [80]. C16-церамиды участвуют в апоптозе, ингибируют окисление жирных кислот, способствуя фрагментации митохондрий и пролиферации раковых клеток. Церамиды C18 могут вовлекаться в аутофагический клиренс митохондрий (митофагию), что приводит к снижению окислительной способности митохондрий в отношении жирных кислот [57, 70]. Анализ ранее проведенных исследований показывает, что длинноцепочечные керамиды (C14:0, C16:0, C18:0, C20:0) взаимосвязаны либо с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и повышенной смертностью от ИБС, либо с такими состояниями, как ожирение, СД2, рассеянный склероз, стеатоз печени, деменция, сердечная недостаточность, цереброваскулярные микрососудистые заболевания и инсульт. В то время как очень длинноцепочечные керамиды (C22:0–C26:0) отвечают за поддержание барьерной функции кожи [20, 44, 46, 57, 70, 72, 79, 80].

Краткая характеристика основных процессов, в которых показаны физиологические и патологические эффекты керамидов в зависимости от длины цепи, приведена в табл. 1.

СИНТЕЗ ЦЕРАМИДОВ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Показано, что адипоцит-специфический дефицит биосинтеза сфинголипидов *de novo* приводит к липодистрофии и резистентности к инсулину [45]. Данные относительно синтеза керамидов в адипоцитах немногочисленны, несмотря на обширный спектр эффектов керамидов в ЖТ. Накопление керамидов в ЖТ строго регулируется путем уменьшения/увеличения размера адипо-

Таблица 1. Основные процессы, в которых показаны физиологические и патологические эффекты церамидов различной длины

Церамид	Физиологические эффекты	Паталогические эффекты	Ссылки
C14:0	Развитие мозга, иммунная реакция, эффект супрессора опухоли, аутофагия, пролиферация гепатоцитов	Сердечная недостаточность, ожирение, рассеянный склероз, стеатоз печени	60, 62, 79
C16:0	Развитие мозга, метаболизм жирных кислот в митохондриях, апоптоз	Ожирение, инсулинорезистентность, метаболические нарушения	20, 57, 70, 72, 79, 80
C18:0	Развитие мозга, передача сигналов нейронами, митофагия, гомеостаз стволовых клеток, рост волос	Нейродегенерация (паркинсонизм), инсулинорезистентность, ожирение, диабет, сердечная недостаточность	44, 46, 79
C20:0–26:0	Гомеостаз стволовых клеток, поддержание функций легких, головного мозга, сердца и почек	Ожирение, диабет, сердечная недостаточность, кардиомиопатия, болезнь Альцгеймера, рак молочной железы	44, 79
C22:0–26:0	Регулируют функцию печени, синтез миелина олигодендроцитами, развитие волосяных фолликулов, сперматогенез, нормальная кератинизация	Инсулинорезистентность, нарушение барьерной функции кожи	44, 60, 79
C25:0–26:0	Поддержание барьерной функции кожи	Нарушение барьерной функции кожи	14

цитов, соизмеримого с накоплением/мобилизацией липидов [13, 47].

Экспериментальные исследования показали, что в адипоцитах церамиды образуются либо *de novo* из жирных кислот (основным субстратом является пальмитиновая кислота) на цитозольной поверхности мембран эндоплазматического ре-

тикулума (ЭПР), либо путем гидролиза сфингомиелина сфингомиелиназой в лизосомах [33] (рис. 1).

Синтез церамидов *de novo* состоит из четырех последовательных реакций и является основным путем образования длинноцепочечных церамидов в адипоцитах. Учитывая, что при синтезе церамидов по этому пути образуются церамиды, обла-

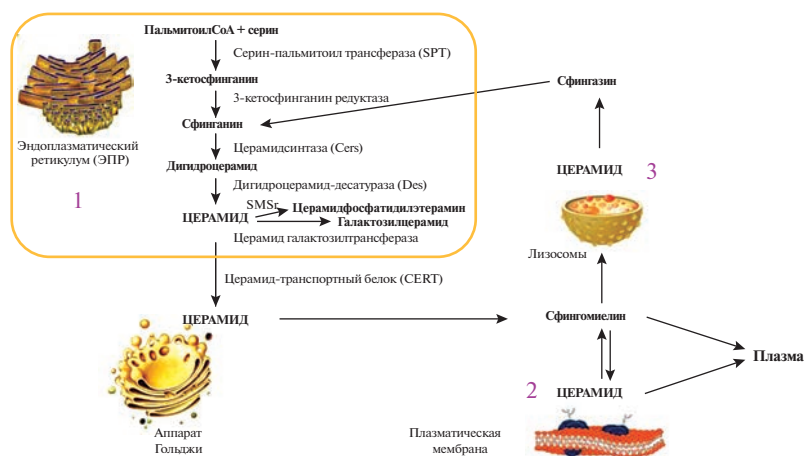


Рис. 1. Схематическое изображение клеточного гомеостаза церамидов. Синтез церамидов включает в себя путь *de novo* в эндоплазматическом ретикулеуме (ЭПР) (1), гидролиз сфингомиелина на плазматической мембране (2) и путь рециркуляции/“спасения” сфинголипидов в лизосомах (3). Из ЭПР церамиды транспортируются в аппарат Гольджи с помощью церамид-транспортного белка (CERT) и подвергается ферментативному воздействию сфингомиелинсинтазы, церамидглюкозилтрансферазы с образованием различных сфинголипидов, таких как сфингомиелин и глюкозилцерамиды, которые переносятся к плазматической мембране, в плазму и лизосомы. Примечание: Des — дигидроцерамид-десатураза; SPT — серин-пальмитойлтрансфераза; Cers — церамидсинтаза; CERT — церамид-транспортный белок; SMSr — церамид-фосфотрансфераза.

дающие неблагоприятными сердечно-сосудистыми эффектами, все ферменты метаболизма церамидов должны быть четко скоординированы [79].

ФЕРМЕНТЫ СИНТЕЗА ЦЕРАМИДОВ *DE NOVO*

1. Первым ферментом является **серин-пальмитоилтрансфераза (SPT)**, который относится к пиридоксаль-5'-фосфат-зависимым трансферазам, в частности, к ацилтрансферазам. SPT эукариот представляет собой мембраносвязанный гетеродимер, состоящий из трех основных субъединиц (SPTLC1, 2 и 3), имеющих взаимную гомологию: SPTLC2 на 68% идентичен SPTLC3, тогда как SPTLC1 более отличен (примерно 21% идентичности) от SPTLC2 и SPTLC3. Молекулярная масса SPT составляет приблизительно 480 кДа [85].

Фермент был впервые идентифицирован у дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, но поскольку субъединицы связаны с мембраной, его изоляция и характеристика была затруднена до настоящего времени [11].

SPT катализирует первую реакцию биосинтеза церамидов *de novo* — конденсацию пальмитоилкофермента А и серина с образованием 3-кетосфинганина [31]. Основной функцией SPT является перенос ацильной группы ($R-C=O$) на молекулу субстрата (серина) с образованием 3-кетосфинганина. SPT считается ключевым ферментом синтеза церамидов *de novo*, а реакция с его участием является скоростью-лимитирующей, без которой невозможно дальнейшее образование церамидов по этому пути [85].

Гены субъединиц *SPTLC1*, *SPTLC2* и *SPTLC3* локализованы на различных хромосомах (на 9 хромосоме в локусе 9q22.31, на 14 хромосоме в 14q24.3 и на 20 хромосоме в локусе 20p12.1 соответственно), содержат разное количество экзонов (22, 13 и 14, соответственно). Гены *SPTLC1* и *SPTLC2* субъединиц экспрессируется повсеместно на достаточно высоком уровне, тогда как экспрессия *SPTLC3* сильно варьирует между тканями, ее наибольший уровень отмечается в плаценте и щитовидной железе [39].

Регуляция экспрессии генов основных субъединиц *SPT* осуществляется индукторами стресса ЭПР, к которым относятся ряд физиологических (диета с высоким содержанием жиров — избыточное накопление липидов) и патологических состояний (ожирение, воспаление, инфекции), определенные внутриклеточные изменения (недостаток глюкозы, дисбаланс кальция или окислительно-восстановительного потенциала), условия микроокружения (гипогликемия, гипоксия и ацидоз), природные соединения (тапсигаргин, туникамицин и гельданамицин) а также фармакологические препараты (бортезомиб/велкейд, целекоксиб/це-

лебрекс и нелфинавир/вирасепт) и УФ-излучение, которые повышают уровни мРНК *SPTLC1*, *SPTLC2* и *SPTLC3* [39, 85].

Экспериментально показано, что в условиях физиологического стресса ЭПР, вызванного диетой с высоким содержанием жиров (60% калорий), уже через 2 дня наблюдалась активация Sptlc1 и Sptlc2-субъединиц у мышей дикого типа, что приводило к увеличению продукции церамидов [39].

Известно об ингибирующем влиянии на экспрессию *SPT* d-серина в тканях головного мозга, где обнаружен этот стереоизомер. Предполагается, что в таких специфических типах клеток d-серин образуется из l-серина и влияет на синтез церамидов, хотя необходимы дальнейшие исследования для выяснения физиологической значимости ингибирования *SPT* d-серином [28].

Кодируемые *SPTLC1* и *SPTLC2* белки представляет собой длинноцепочечные аминокислотные последовательности 1 и 2 субъединиц SPT. Считается, что у млекопитающих для функциональной активности фермента SPT необходимы две субъединицы (*SPTLC1* и *SPTLC2*), образующие димер. *SPTLC1* может связываться и с *SPTLC3*, позволяющей использовать миристоил-KoA вместо пальмитоил-KoA [88]. Показано, что экспрессия и функция *SPTLC3* связаны с измененным плазменным профилем церамидов и повышенным риском кардио-метаболических заболеваний [39].

Предполагается, что *SPTLC1* субъединица играет регуляторную роль в димере SPT, тогда как *SPTLC2* необходима для каталитической активности фермента. Данная гипотеза высказана на основе результата анализа субъединиц *SPTLC1* и *SPTLC2* у *Saccharomyces cerevisiae*, показавшего, что *SPTLC2* содержит остаток лизина в активном сайте, необходимый для связывания пиридоксаль-5'-фосфата, тогда как в *SPTLC1* лизин отсутствует. Несмотря на очевидную некаталитическую роль *SPTLC1* в гетеродимере млекопитающих, было показано, что мутации одной аминокислоты в высококонсервативной области этой субъединицы снижают активность фермента SPT [85].

На скорость протекания первой реакции синтеза церамидов *de novo* влияет наличие субстрата. В связи с чем избыток циркулирующих насыщенных жирных кислот, особенно пальмитата, значительно повышает образование церамидов и их накопление в клетках [73]. Поскольку SPT является высокоселективным ферментом в отношении ацил-KoA с 16 ± 1 атомом углерода, другие жирные кислоты могут оказывать ингибирующее действие *in vivo*, возможно, путем конкуренции за пул KoA. Выделенные из микроорганизмов сфин-

гофунгины, липоксамицин, мириоцин и циклосерин также ингибируют SPT [50].

Кроме того, имеются данные о регуляции активности фермента SPT малыми мембранными оросомукоид-подобными белками-регуляторами биосинтеза сфинголипидов (ORMDL, orosomucoid-like) путем образования стабильных комплексов [17].

У человека семейство ORMDL состоит из 3 белков (ORMDL1, ORMDL2 и ORMDL3), одновременно нокдаун которых усиливает биосинтез керамидов *de novo*, в то время как их сверхэкспрессия снижает образование керамидов [16].

Ген оросомукоид-подобного белка был идентифицирован ранее у дрожжей и назван *Orm*, поэтому ген человека назвали *ORMDL*. Полноразмерная кДНК для *ORMDL1* человека была обнаружена в сетчатке на хромосоме 2q31 [30]. Используя кДНК для *ORMDL1*, обнаружены гомологи — *ORMDL2* (расположенный на хромосоме 12q13) и *ORMDL3* (расположенный на хромосоме 17q21) [16].

Гены *ORMDL* кодируют белки, состоящие из 153 аминокислот с небольшими вариациями последовательности между изоформами. Белки ORMDL не имеют известных функциональных доменов, информация об их клеточной роли практически отсутствует. Предполагается, что их общепризнанная функция заключается в регуляции активности SPT, которая зависит от субъединицы SPTLC1 [17]. ORMDL реагирует на повышенные уровни керамидов, вызывая сдвиг в относительном положении субъединиц SPT (нарушая стереоспецифичность) для снижения его каталитической активности [10]. Такая регуляция необходима для обеспечения продукции керамидов на достаточном уровне и предотвращения накопления керамидов до проапоптотических уровней [10].

“Выключение” SPT способно влиять на физиологические процессы в адипоцитах, в том числе дифференцировку. Одни научные группы сообщают о сохранности дифференцировки адипоцитов [83], другие свидетельствуют о нарушении данного процесса при ингибировании субъединицы SPTLC2 мириоцином, изопротеренолом, форсколином [45, 47]. Кроме того, блокировка синтеза керамидов *de novo* на этом этапе оказывает патологическое воздействие на адипоциты, так как фермент необходим для нормального функционирования клеточной мембраны и внутриклеточных сигнальных путей [13].

Экспериментальные исследования показали эффективность ингибирования синтеза керамидов *de novo* на уровне SPT для нивелирования их патологических эффектов [28]. Высказано предположение, что данный подход может быть использован при терапии ожирения, метаболиче-

ского синдрома, атеросклероза, кардиомиопатии, стеатоза и ИР [37, 45, 82].

2. Вторым ферментом синтеза керамидов *de novo* является **кетосфинганинредуктаза (3KSR)** [2]. 3KSR имеет молекулярную массу 36 кДа, локализован в ЭПР с активным центром, обращенным к цитозольной мембране [6, 65].

Ген *3KSR* впервые идентифицирован более 20 лет назад у дрожжей, затем было показано, что *3KSR* млекопитающих кодируется геном, ранее описанным как ген транслокации-1 варианта фолликулярной лимфомы (FVT-1) [38].

Во время второй реакции пути *de novo* происходит восстановление 3-кетосфинганина *3KSR* с образованием сфинганина. Учитывая, что по данным липидомики промежуточный 3-кетосфинганин в клетках встречается редко, считается, что эта реакция происходит очень быстро, причем уровень 3-кетосфинганина не влияет на скорость ее протекания, так как активность *3KSR in vitro* выше, чем SPT [88]. Так, на культуре клеток Hek (Human Embryonic Kidney 293), полученной из почек эмбриона человека и характеризующихся 4–8-кратным увеличением биосинтеза керамидов *de novo*, при масс-спектрометрическом анализе 3-кетосфинголипидов обнаружено не было. При инкубировании клеток Hek с добавлением серина и пальмитиновой кислоты 3-кетодигидроцерамиды были выявлены [50].

Ген *3KSR* расположен на 18 хромосоме в локусе 18q21.33, содержит 10 экзонов, повсеместно экспрессируется в различных тканях человека и мышей, в том числе жировой. Максимальная экспрессия наблюдается в плаценте, высокая — легких, почках, желудке и тонком кишечнике, низкая — в сердце, селезенке и скелетных мышцах [2].

Белок *3KSR* состоит из 332 аминокислот и, предположительно, имеет три трансмембранных домена, N-конец локализован в просвете ЭПР, а остатки активного сайта и C-конец — в цитозоле [38].

Регуляция экспрессии гена *3KSR* и активности кодируемого белка *in vivo* недостаточно изучена из-за отсутствия животных моделей, но предполагается их активация при стрессе ЭПР [38]. На основании полученных данных липидомики Merrill A.H. Jr. (2005) [50] высказано предположение, что при избытке 3-кетосфинганина он скорее ацилируется, чем накапливается в виде сфингоидных оснований. Однако имеются сообщения о выявлении керамидов на основе 3-кетосфинганина в митохондриях, при этом *3KSR* остается практически неуловимым [4].

Показано, что хромосомные aberrации с участием *3KSR* являются причиной фолликулярной лимфомы, вариабельной и прогрессирующей эритрокератодермии, спинальной мышечной атрофии. Данные о влиянии нарушений функций/экспрессии *3KSR* в адипоцитах на развитие кардиоме-

Таблица 2. Краткая характеристика различных типов *CERS* человека

Название	Хромосомная локализация	Количество экзонов	Размер гена (пар оснований)	Размер кодируемого белка (Да)
<i>CERS1</i>	19p13.11	10	25837	39536
<i>CERS2</i>	1q21.3	13	9792	44876
<i>CERS3</i>	15q26.3	15	144326	46217
<i>CERS4</i>	19p13.2	17	53046	46399
<i>CERS5</i>	12q13.12	15	37565	45752
<i>CERS6</i>	2q24.3	13	318394	44890

таболических заболеваний отсутствуют, что, вероятно обусловлено высокой скоростью протекания реакции, катализируемой этим ферментом [38].

3. Третим ферментом пути *de novo* является **церамидсинтаза (CerS)**. У млекопитающих выявлено 6 типов CerS (CerS1–CerS6), кодируемых шестью генами (также известными как гены гомологов обеспечения долголетия – *Lass*) [46].

Первоначально предшественник семейства генов *Lass* был обнаружен в дрожжах более 25 лет назад, в 2002 г. был определен первый *CerS* млекопитающих [46].

Фермент CerS катализирует ацилирование сфинганина с образованием дигидроцерамида. В физиологических условиях *in vivo* эта стадия протекает быстро из-за отсутствия накопления промежуточных соединений [24]. Известно, что дигидроцерамиды обладают способностью индуцировать аутофагию и стресс ЭПР [71].

Сравнительная характеристика генов *CERS* человека представлена в табл. 2.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о клеточной специфичности церамидсинтаз [8, 49]. Показано, что каждая ткань имеет уникальный профиль экспрессии *CerS* [46]. Более того, экспрессия *CerS* различается между типами клеток даже в пределах одного и того же органа, но патофизиологические причины необходимости такого четкого распределения *CerS* среди органов и типов клеток до сих пор неизвестны [60]. При помощи количественной полимеразной цепной реакции было показано, что среди всех *CerS* наиболее широкое распространение в тканях и высокий уровень экспрессии имеет *CerS2*, локализованная в ЭПР (по данным иммуофлуоресценции) [44].

Имеются немногочисленные сведения об адипоцит-специфической экспрессии *CerS*. Так, в адипоцитах обнаружены *CerS5* и *CerS6*, в связи с чем их рассматривают в качестве потенциальных мишеней при лечении ожирения и СД2 [22, 64]. Другие авторы свидетельствуют о широкой экспрессии в ЖТ и адипоцитах *CerS2* [44]. Отличительной особенностью гена *CerS2* является его организация, характерная для гена “домашнего

хозяйства” и расположение в хромосомных областях, которые реплицируются на ранних стадиях клеточного цикла [60].

Хотя регуляция экспрессии генов церамидсинтаз до конца еще не охарактеризована, показано, что уровень мРНК *CerS5* повышается при повреждении ДНК [59], гипоксии/реоксигенации [35] и применении ингибитора AMPK (AMP-активируемой протеинкиназы) С [36]. В другой работе уровни *CerS3* и *CerS6* увеличивались за счет активации каннабиноидных рецепторов в клеточной линии лимфомы из мантийных клеток [27]. Лептин, напротив, снижал экспрессию *CerS2* и *CerS4* в белой ЖТ крыс [8].

Кодируемые *CerS* белки имеют различную молекулярную массу, которая составляет 39.5–46.4 кДа в зависимости от их вида (табл. 2). Все ферменты CerS имеют общий домен из шести трансмембранных спиралей (у CerS6 – 5), необходимый для их ферментативной активности при синтезе церамидов. CerS2–6 также содержат домен гомеобокса (Hox), называемый так, поскольку кодируемые ими белки, факторы транскрипции, содержат консервативный сцепленный с ДНК участок, обязательный для развития многоклеточных организмов [52].

Предполагается, что активность CerS регулируется не только доступностью жирных кислот в качестве субстратов для синтеза специфических церамидов с ацильной цепью, но и на уровне транскрипции, посттрансляционной модификации и деградации [55, 56].

Одним из путей посттрансляционной регуляции CerS1 является протеолиз [75]. Показано, что часть CerS1 подвергается транслокации из ЭПР на аппарат Гольджи в ответ на стрессорные агенты, такие как цисплатин и доксорубин – препараты, обладающие цитотоксическим, цитостатическим и противоопухолевым действием, а также УФ-излучение. Транслокация и протеолиз зависят от каталитической активности CerS1 и контролируются протеинкиназой С. Существует мнение, что регуляция путем протеолиза специфична именно для CerS1, так как ни CerS4, ни CerS5 не деградировали после стресса [74].

Еще одним механизмом регуляции CerS может являться фосфорилирование: CerS2–CerS6 фосфорилируются на С-концевых участках [68].

Помимо этого, активность CerS2 и CerS5 может модулироваться путем образования димера в специфических условиях *in vitro*: активность CerS2 усиливается за счет коэкспрессии с каталитически активной формой CerS5 или CerS6 [43]. Димеры CerS образуются и при быстрой стимуляции синтеза церамидов куркумином [43]. Физиологическая роль этих регуляторных механизмов еще до конца не определена и требует дальнейшего изучения. Предполагается, что путем образованием димеров CerS может регулироваться синтез церамидов, в результате чего образуются новые композиции ацильных цепей, которые зависят от взаимодействий CerS друг с другом [43, 68].

Считается, что церамидсинтазы имеют различные функции в зависимости от длины ацильных цепей продуцируемых ими церамидов [56]. Церамидсинтазы, используя жирные кислоты с разным количеством углеродных атомов, продуцируют церамиды с определенной длиной ацильной цепи: CerS1 включает жирную кислоту C18, CerS2 – C20–C26, CerS3 – C22–C26, CerS4 – C18–C20, CerS5 – C16, CerS6 – C14 и C16 [46]. Одной из самых примечательных особенностей CerS млекопитающих является то, что каждый фермент CerS может регулировать синтез церамидов, содержащих ацильные цепи определенной длины. Таким образом, ацильный состав церамидов зависит от ферментов CerS, а сверхэкспрессия одного из них приводит к повышенному синтезу церамидов с определенной длиной ацильной цепи [77].

Было продемонстрировано, что CerS5 и CerS6 участвуют в регуляции апоптоза в ответ на УФ- и ионизирующее излучение [26]. Как CerS5, так и CerS6 ответственны за радиационно-индуцированную продукцию церамидов C16:0 в ассоциированных с митохондриями мембранах ЭПР, что приводит к накоплению митохондриальных церамидов [46]. Известно наличие проапоптозной активности всех CerS, что используется при лечении онкологических заболеваний, так как фермент повышает чувствительность клеток к химиотерапевтическим препаратам [49].

Экспериментальные исследования с различными моделями нокауты отдельных CerS продемонстрировали их значимость. Так, у мышей с дефицитом CerS1 наблюдалась мозжечковая атаксия, недостаток CerS2 приводил к развитию канцерогенеза печени, дефицит CerS4 – к изменению барьерной функции кожи, а недостаток CerS6 предотвращал развитие ожирения и ИР, вызванной ожирением [20, 80].

Несмотря на изучение CerS5 и CerS6 в экспериментальных исследованиях на нокаутных грызунах, характеристика CerS *in vivo* до сих пор от-

сутствует [26, 55]. Используя мышей с нокаутом CerS5, показана важность для поддержания клеточного пула церамидов C16:0 в белой ЖТ. Потеря CerS5 была ассоциирована со снижением прибавки в весе и улучшением общего состояния, включая гомеостаз глюкозы, наблюдалось уменьшение воспалительной активации белой ЖТ при диете с высоким содержанием жиров [26]. На основании полученных результатов высказано предположение, что снижение эндогенных церамидов C16:0 за счет генетического ингибирования CerS5 может помочь при лечении ожирения и сопутствующих ему заболеваний [26, 80].

Ранее была продемонстрирована возможность использования специфического ингибирования CerS6 как потенциального метода лечения ожирения и СД2, позволяющего избежать побочных эффектов глобального ингибирования синтеза церамидов [80]. Однако, несмотря на общепринятое мнение о том, что главная роль в развитии ожирения принадлежит именно CerS6, необходимо проведение дальнейших исследований для оценки роли различных церамидсинтаз в развитии метаболических нарушений [13, 20, 46, 80].

4. Последним ферментом синтеза церамидов *de novo* является **дигидроцерамид-десатураза (Degs)** [49].

Ген, кодирующий Degs, был впервые клонирован в 1996 году у *Drosophila melanogaster* группой, которая исследовала роль этого гена (известного в то время как “дегенеративный сперматоцит 1 дрозофилы” или *des-1*) в инициации мейоза во время сперматогенеза. В настоящее время ген дигидроцерамид-десатуразы известен как *DEGS1* или *DEGS1* [5].

Degs катализирует добавление характерной 4,5-транс-двойной связи в дигидроцерамиды, которая придает церамидам уникальные свойства [49]. Последняя стадия пути *de novo* считается не менее важной, поскольку именно церамиды, а не дигидроцерамиды, являются конечными продуктами, участвующими в индукции апоптоза, аутофагии и окислительного стресса. Все эти процессы могут приводить к нарушению развития, дифференцировки и функционирования адипоцитов [5].

Существует мнение, что единственной дигидроцерамид-десатуразой в клетках человека является *DEGS1* [41]. Ген *DEGS1* расположен на 1 хромосоме в локусе 1q42.11, содержит 5 экзонов, повсеместно экспрессируется в различных тканях. Длина *DEGS1* человека составляет 2058 пар оснований с кодирующей областью около 1100 пар оснований [21]. Однако имеются сведения об экспрессии *DEGS2* в коже, почках, желудке, тонкой и двенадцатиперстной кишке. Ген *DEGS2* локализован на 14 хромосоме в локусе 14q32.2, имеет 5 экзонов [58].

Хотя молекулярный механизм, приводящий к нарушению экспрессии *DEGS1* в ЖТ людей до

сих пор неизвестен, имеются данные, что TNF- α снижает транскрипционную активность гена *Des1* в культивируемых адипоцитах мышей [5]. На основании чего считается, что хроническое воспаление слабой активности может способствовать дисфункции *DEGS1* у лиц с ожирением. Кроме того, окислительный стресс и гипоксия, связанные с ожирением, также снижают активность *Des1* в адипоцитах мышей [78].

Белок DEGS человека существует в двух формах (DEGS1 и DEGS2). В большинстве тканей, в том числе в ЖТ, двойная связь введена DEGS1, тогда как DEGS2 обнаружена лишь в эпителиальных клетках кишечника, почек и кожи, где она катализирует синтез фитоцерамидов [58]. Предполагается, что это множественный трансмембранный белок, локализованный в ЭПР [46, 76].

Фармакологическое ингибирование фермента DES1 в экспериментах на мышах *in vivo* подтвердило результаты, полученные *in vitro*, и гипотезу о том, что функционально активный фермент необходим для дифференцировки адипоцита [5]. Ингибиторами данного фермента является противораковое и противодиабетическое средство фенретинид, циклопропен-содержащий сфинголипид GT11 и соединение XM642 [53].

При помощи жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии показано, что ингибирование функции фермента DEGS сопровождается последующим накоплением эндогенных дигидроцерамидов, что приводит к остановке клеточного цикла. На основании полученных данных предполагается, что дигидроцерамиды обладают цитотоксическими эффектами в большей степени, чем церамиды [41].

При анализе аналогов дигидроцерамида, отличающихся длиной цепи, стереохимией и типом головной группы, было показано, что активность фермента DES у крыс *in vitro* снижается по мере увеличения длины алкильной цепи сфингоидного основания (т.е. C18/8 > C18/12 > C18/18), предположительно из-за большей нерастворимости гомологов с длинной цепью. Стереохимия сфингоидного основания также оказывала большое влияние на активность фермента: активность d-эритро-C18-сфинганина была примерно в 10 раз выше, чем l-трео-изомера жирной кислоты [53]. Кроме того, активность фермента зависит не только от структурных особенностей, но и от температуры, длительности хранения и pH среды (буфера) [21, 53].

Недавно *Des1* был идентифицирован в качестве гена-кандидата, связанного с накоплением жировой массы у мышей, что свидетельствует о его потенциальной роли в адаптивном увеличении ЖТ [61]. Показано, что *Des1* экспрессируется преимущественно в зрелых адипоцитах мышей

[5]. Экспериментальные исследования с использованием фармакологического или генетического удаления *Des1* в преадипоцитах продемонстрировали нарушение адипогенеза и снижение накопления липидов, что было связано с повышенным окислительным стрессом, гибелью клеток, блокированием клеточного цикла, нарушением дифференцировки адипоцитов и базального липолиза (по данным липидомики) в зрелых адипоцитах мышей [5]. Наблюдаемые эффекты сочетались с повышением содержания дигидроцерамидов. При этом экспрессия *Des1* в адипоцитах подавлялась в большей степени у мышей с генетическим и алиментарным ожирением по сравнению со здоровыми мышами. Одним из объяснений наблюдаемых изменений могут быть данные, согласно которым экспрессия *Degs1 in vivo* положительно коррелировала с массой белой ЖТ у здоровых мышей, чего не наблюдалось у мышей с ожирением, у которых экспрессия *Degs1* была снижена по сравнению с контролем. Экспрессия *Degs1 in vivo* положительно коррелировала с массой белой ЖТ у здоровых мышей, чего не наблюдалось у мышей с ожирением, у которых экспрессия *Degs1* была снижена по сравнению с контролем. Более того, подавление экспрессии *DEGS1*, аналогичное таковому в белой ЖТ у мышей *ob/ob*, наблюдалось в висцеральной ЖТ у пациентов с морбидным ожирением [66]. Полученные результаты позволяют рассматривать *DEGS1* как новую потенциальную мишень для восстановления функции ЖТ и предотвращения метаболических нарушений, связанных с ожирением у людей [5].

Высказано предположение, что ферменты биосинтеза церамидов *de novo* существуют как мультимерный комплекс, который может напрямую регулироваться церамидами [17]. Так, церамидсинтазы способны образовывать гомо- и гетеродимеры, а активность одной из них может зависеть от другой [43, 46]. Учитывая, что SPT и CerS расположены на цитозольной поверхности мембраны ЭПР, 3-кетосфинганинредуктаза и дигидроцерамид-десатураза, возможно, тесно взаимосвязаны с SPT и CerS, образуя “комплекс синтеза церамидов”. Наличие такого комплекса обеспечило бы не только эффективное распределение субстратов между 4-мя ферментами, но и регуляцию пути *de novo* для снижения накопления церамидов в ЭПР. Период полураспада церамидов в ЭПР неизвестен, однако считается, что церамиды, образованные *de novo*, метаболизируются или быстро удаляются из ЭПР, транспортируясь в аппарат Гольджи [86].

Церамиды доставляются в аппарат Гольджи из ЭПР с использованием везикулярного и белок-опосредованного переноса при помощи транспортного белка CERT (белок транспорта церамидов). Активность белка CERT в последнее время широко изучается при атерогенезе [42, 49]. CERT

представляет собой цитозольный белок массой 68 кДа с доменом, который катализирует межмембранный перенос церамидов, но не сфингозина, сфингомиелина или насыщенных и ненасыщенных диацилглицеролов, структурно напоминающих церамиды. CERT эффективно переносит церамиды C14, C16, C18 и C20, в отличие от церамидов с более длинными ацильными цепями [42].

В аппарате Гольджи церамиды могут далее метаболизироваться до сфингомиелина, церамид-1-фосфата, сложных гликоцилинголипидов или гидролизироваться до сфингозина [29]. Механизмы, регулирующие уровни церамидов в ЭПР, до конца не определены, что требует дальнейшего изучения.

ЗНАЧИМОСТЬ ЦЕРАМИДОВ, СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПО ПУТИ *DE NOVO*, ДЛЯ АДИПОЦИТОВ

Предполагается, что в нормальных условиях путь *de novo* является обязательным для поддержания энергетического и метаболического гомеостаза адипоцитов, в отличие от других клеток [32]. Церамиды, синтезированные *de novo*, необходимы адипоцитам для быстрой реакции на изменение системного энергетического гомеостаза посредством уменьшения/увеличения своего размера в соответствии с усиленным накоплением/мобилизацией липидов. Кроме того, устойчивые к дегергентам сфинголипидные домены, содержащие церамиды, защищают мембрану адипоцитов от неблагоприятного воздействия высоких концентраций жирных кислот во время их транспорта и метаболизма [79, 81].

С другой стороны, несмотря на то, что мембрана ЭПР является центром синтеза церамидов, их избыток приводит к гибели клеток [76]. Результаты экспериментальных работ демонстрируют, что церамиды вызывают гибель клеток тогда, когда они образуются в митохондриях [7]. Обнаружение церамидсинтазы в митохондриях позволяет предположить, что митохондриально-опосредованный апоптоз реализуется именно за счет пути *de novo* [7, 46]. Было высказано предположение, что церамиды являются одними из самых токсичных липидов, которые накапливаются у людей с ожирением, поэтому, чтобы защитить клетки от неблагоприятных эффектов церамидов, их уровни строго регулируются [86].

Одним из доказательств важности синтеза церамидов *de novo* в адипоцитах являются результаты, полученные при изучении роли синтезированных сфинголипидов адипоцитов в функционировании ЖТ мышей с нокаутом SPT — ключевого фермента пути *de novo* [13]. Показано, что у мышей с «выключением» SPT в адипоцитах наблюдалась значительная потеря массы ЖТ с возрастом, снижение жизнеспособности адипоцитов, повышенная

инфильтрация макрофагами и фиброз ЖТ. Из-за потери ЖТ в качестве альтернативного места хранения липидов у таких мышей использовалась печень, о чем свидетельствовало ее окрашивание специфическим красителем липидов Oil Red O. Специфическое окрашивание продемонстрировало повышенное накопление липидов по сравнению с контрольными мышцами. Кроме того, отмечалось нарушение толерантности к глюкозе и ИР, а также адипоцитокин-продуцирующей функции, проявляющееся значительным снижением сыровоточных уровней лептина и адипонектина относительно группы контроля. При этом концентрации холестерина, триглицеридов, СЖК и глицерина существенно не различались. Уровни сфингомиелина в сыровотке мышей с делецией SPT также были снижены по сравнению с контролем [13]. Учитывая, что у мышей с делецией SPT адипоцитов наблюдается липодистрофия, а гены, участвующие в адипогенезе, метаболизме липидов и образовании кавеол, были идентифицированы как вызывающие семейные липодистрофии у людей, снижение продукции церамидов *de novo* может быть потенциальной причиной липодистрофий [13]. Высказанное предположение имеет важное клиническое и практическое значение, однако требуется дальнейшее изучение церамидов в локальных жировых депо человека.

РОЛЬ ФЕРМЕНТОВ СИНТЕЗА ЦЕРАМИДОВ *DE NOVO* В РАЗВИТИИ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кардиометаболическими заболеваниями называют группу взаимосвязанных заболеваний и факторов риска, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), СД2, гиперхолестеринемию, атеросклероз и лежащие в их основе ИР, эндотелиальную дисфункцию и воспаление [54, 84].

Ранее проведенные экспериментальные исследования продемонстрировали повышенную экспрессию SPT у мышей *ob/ob* с генетическим ожирением, сопровождающимся гиперинсулинемией и повышенным TNF- α [73]. Предполагается, что увеличение уровня церамидов в адипоцитах людей, страдающих ожирением, также обусловлено повышенной экспрессией и активностью SPT [81]. Так, активация субъединицы SPTLC2 при ожирении подавляет инсулиновый ответ печени, что ведет к развитию ИР [39].

Считается, что в патогенезе кардиометаболических заболеваний основная роль принадлежит CerS5 и CerS6. Показано, что продуцируемый CerS5 C14:0 церамид необходим для индукции аутофагии и миристан-индуцированной гипертрофии кардиомиоцитов, ведущих к развитию сердечной недостаточности диабетической кардиомиопатии [67]. Хотя и CerS5, и CerS6 могут

продуцировать C14-церамид *in vitro* [77], экспрессия *CerS6* в сердце чрезвычайно низка, что подразумевает, что *CerS5* является наиболее вероятным кандидатом для образования кардиальных C14:0 церамидов. Нокдаун *CerS5* полностью блокирует индукцию гипертрофии кардиомиоцитов, вызванную миристатином; однако точный механизм, лежащий в основе индукции аутофагии с помощью *CerS5* и C14:0-церамидов в сердце еще предстоит выяснить [44, 55].

Делеция *CerS6* специфически снижает уровень C16:0-церамидов, увеличивает β -окисление и улучшает метаболизм глюкозы [80]. Недостаточность *CerS2* приводит к компенсаторному увеличению количества длинноцепочечных C16:0-церамидов, ингибирующих IV комплекс дыхательной цепи и усиливающих окислительный стресс *in vivo*, что приводит к ИР. Сверхэкспрессия *CerS6* ингибирует активность комплекса II дыхательной цепи [63].

Показано, что *CerS2* и *CerS5* могут по-разному регулировать чувствительность клеток к ионизирующему излучению, вызывающему апоптоз. Сверхэкспрессия *CerS2* задерживает радиационно-индуцированный апоптоз в клетках HeLa, тогда как избыточная экспрессия *CerS5* способствует ему [51]. Обнаружено, что индукция белка-супрессора опухоли p53 в клетках лейкемии Molt-4 с помощью γ -облучения увеличивала экспрессию *CerS5*, но не *CerS6* в течение 4–10 ч после воздействия [59]. На основании полученных данных авторы предположили, что гибель клеток ограничивается *CerS5*-зависимой продукцией церамидов *de novo* [51, 59].

Продemonстрировано адипоцит-специфическое снижение экспрессии *DES1* в ЖТ пациентов с ожирением и *Des1* у мышей с генетическим и алиментарным ожирением [5]. Более того, эксперименты с использованием фармакологического или генетического удаления *Des1* в преадипоцитах *in vivo* предотвращали адипогенез и уменьшали накопление липидов (по данным липидомики). Наблюдаемые изменения сопровождалось окислительным стрессом, гибелью клеток, ингибированием клеточного цикла и увеличением содержания дигидроцерамидов, что свидетельствует о нарушении дифференцировки адипоцитов [5].

Вышеперечисленные исследования подтверждают роль *CerS5*, *CerS6* и *DEGS1* в развитии кардиометаболических заболеваний, что позволяет рассматривать ферменты биосинтеза церамидов *de novo* в качестве новых потенциальных мишеней для восстановления функции ЖТ и предотвращения метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, биосинтез церамидов по пути *de novo* является необходимым и очень сложным процессом. Неоспоримыми преимуществами образования церамидов по пути *de novo* являются возможность увеличения содержания церамидов до более высоких уровней за счет изобилия пальмитоил-КоА и серина; возможность целенаправленного транспорта биологически активных соединений непосредственно на внутриклеточные мембраны, где они играют важную роль в поддержании специализированных функций (передача клеточных сигналов, сортировка липидов и белков, отток холестерина и воспалительная реакция) и целостности мембран. Образование и удаление церамидов может регулироваться активностью митохондрий при помощи образования церамидных каналов во внешней мембране митохондрий, по которым проапоптотические белки высвобождаются из митохондрий во время фазы индукции апоптоза. Предполагается, что этот путь может использоваться также для клеточной регуляции. Понимание биосинтеза церамидов *de novo* в физиологических и патологических условиях требует дальнейшего изучения для разработки новых терапевтических мишеней и стратегий при лечении ожирения и ассоциированных с ним заболеваний.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-20007 “Церамидный профиль локальных жировых депо сердца: клиничко-патогенетическое значение и терапевтический потенциал” <https://rscf.ru/project/22-15-20007/> и средств Министерства науки и высшего образования Кузбасса.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Бабенко Н.А., Белый А.Н., Харченко В.С. Роль церамидов с различной длиной ацильной цепи в нарушении функционального состояния клеток печени // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16. № 1. ч. 3(61). С. 29–33.
2. Гамисония А.М. Ген KDSR: [Электронный ресурс] // ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2020. — URL: <https://www.genokarta.ru/gene/KDSR>. (Дата обращения: 06.04.2022).
3. Alonso A., Goñi F.M. The Physical Properties of Ceramides in Membranes // Annu. Rev. Biophys. 2018. V. 47. P. 633–654. <https://doi.org/10.1146/annurev-biophys-070317-033309>

4. *Ardail D., Popa I., Alcantara K. et al.* Occurrence of ceramides and neutral glycolipids with unusual long-chain base composition in purified rat liver mitochondria // *FEBS Lett.* 2001. V. 488. P. 160–164. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(00\)02332-2](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)02332-2)
5. *Barbarroja N., Rodriguez-Cuenca S., Nygren H. et al.* Increased dihydroceramide/ceramide ratio mediated by defective expression of *degs1* impairs adipocyte differentiation and function // *Diabetes.* 2015. V. 64. № 4. P. 1180–92. <https://doi.org/10.2337/db14-0359>
6. *Beeler T., Bacikova D., Gable K. et al.* The *Saccharomyces cerevisiae* TSC10/YBR265w Gene Encoding 3-Ketosphinganine Reductase Is Identified in a Screen for Temperature-sensitive Suppressors of the Ca^{2+} -sensitive *csg2Δ* Mutant // *J. Biological Chemistry.* 1998. V. 273. № 46. P. 30688–30694. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.46.30688>
7. *Birbes H., Bawab S.E., Hannun Y.A., Obeid L.M.* Selective hydrolysis of a mitochondrial pool of sphingomyelin induces apoptosis // *FASEB J.* 2001. V. 15. P. 2669–2679. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0539com>
8. *Bonzon-Kulichenko E., Schwudke D., Gallardo N. et al.* Central leptin regulates total ceramide content and sterol regulatory element binding protein-1C proteolytic maturation in rat white adipose tissue // *Endocrinology.* 2009. V. 150. P. 169–178. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0505>
9. *Borodziej S., Czarzasta K., Kuch M., Cudnoch-Jedrzejewska A.* Sphingolipids in cardiovascular diseases and metabolic disorders // *Lipids Health Dis.* 2015. V. 14. P. 55. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0053-y>
10. *Breslow D.K., Collins S.R., Bodenmiller B. et al.* Orm family proteins mediate sphingolipid homeostasis. // *Nature.* 2010. V. 463. № 7284. P. 1048–53. <https://doi.org/10.1038/nature08787>
11. *Buede R., Rinker-Schaffer C., Pinto W.J., Lester R.L., Dickson R.C.* Cloning and characterization of LCB1, a *Saccharomyces* gene required for biosynthesis of the long-chain base component of sphingolipids // *J. Bacteriol.* 1991. V. 173. P. 4325–4332. <https://doi.org/10.1128/jb.173.14.4325-4332.1991>
12. *Chatham J.C., Young M.E.* Metabolic remodeling in the hypertrophic heart: fuel for thought // *Circ. Res.* 2012. V. 111. P. 666–8. <https://doi.org/10.1161/circresaha.112.277392>
13. *Chaurasia B., Kaddai V.A., Lancaster G.I. et al.* Adipocyte Ceramides Regulate Subcutaneous Adipose Browning, Inflammation, and Metabolism // *Cell Metab.* 2016. V. 24. № 6. P. 820–34. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.10.002>
14. *Chen Y., Liu Y., Sullards M.C., Merrill Jr. A.H.* An introduction to sphingolipid metabolism and analysis by new technologies // *Neuromolecular Med.* 2010. V. 12. P. 306–319. <https://doi.org/10.1007/s12017-010-8132-8>
15. *Cogolludo A., Villamor E., Perez-Vizcaino F., Moreno L.* Ceramide and Regulation of Vascular Tone // *Int J Mol Sci.* 2019. V. 20. № 2. P. 411. <https://doi.org/10.3390/ijms20020411>
16. *Davis D., Kannan M., Wattenberg B.* Orm/ORMDL proteins: Gate guardians and master regulators // *Adv. Biol. Regul.* 2018 V. 70. P. 3–18. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2018.08.002>
17. *Davis D.L., Gable K., Suemitsu J., Dunn T.M., Wattenberg B.W.* The ORMDL/Orm-serine palmitoyltransferase (SPT) complex is directly regulated by ceramide: reconstitution of SPT regulation in isolated membranes // *J. Biol. Chem.* 2019. V. 294. № 13. P. 5146–5156. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.007291>
18. *de Mello V., Lankinen M., Schwab U. et al.* Link between plasma ceramides, inflammation and insulin resistance: association with serum IL-6 concentration in patients with coronary heart disease // *Diabetologia.* 2009. V. 52. P. 2612–2615. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1482-9>
19. *Delgado A., Casas J., Llebaria A. et al.* Inhibitors of sphingolipid metabolism enzymes // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. V. 1758. № 12. P. 1957–77. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2006.08.017>
20. *Ebel P., vom Dorp K., Petrasch-Parwez E. et al.* Inactivation of Ceramide Synthase 6 in Mice Results in an Altered Sphingolipid Metabolism and Behavioral Abnormalities // *Journal of Biological Chemistry.* 2013. V. 288. № 29. P. 21433–21447. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.479907>
21. *Fabrias G., Muñoz-Olaya J., Cingolani F. et al.* Dihydroceramide desaturase and dihydrosphingolipids: Debutant players in the sphingolipid arena // *Progress in Lipid Research.* 2012. V. 51. № 2. P. 82–94. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.12.002>
22. *Fang H., Judd R.L.* Adiponectin Regulation and Function // *Compr. Physiol.* 2018. V. 8. № 3. P. 1031–1063. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170046>
23. *Fang Z., Pyne S., Pyne N.J.* Ceramide and sphingosine 1-phosphate in adipose dysfunction // *Prog. Lipid Res.* 2019. V. 74. P. 145–159. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2019.04.001>
24. *Gagliostro V., Casas J., Caretti A. et al.* Dihydroceramide delays cell cycle G1/S transition via activation of ER stress and induction of autophagy // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 2012. V. 44. P. 2135–2143. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2012.08.025>
25. *Ginkel C., Hartmann D., vom Dorp K. et al.* Ablation of neuronal ceramide synthase 1 in mice decreases ganglioside levels and expression of myelin-associated glycoprotein in oligodendrocytes // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. P. 41888–41902. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.413500>
26. *Gosejacob D., Jäger P.S., Vom Dorp K. et al.* Ceramide Synthase 5 Is Essential to Maintain C16:0-Ceramide Pools and Contributes to the Development of Diet-induced Obesity // *The Journal of Biological Chemistry.* 2016. V. 291. № 13. P. 6989–7003. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.691212>
27. *Gustafsson K., Sander B., Bielawski J., Hannun Y.A., Flygare J.* Potentiation of cannabinoid-induced cytotoxicity in mantle cell lymphoma through modulation of ceramide metabolism // *Mol. Cancer Res.* 2009. V. 7. P. 1086–1098. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-08-0361>

28. Hanada K., Hara T., Nishijima M. D-Serine inhibits serine palmitoyltransferase, the enzyme catalyzing the initial step of sphingolipid biosynthesis // *FEBS Lett.* 2000. V. 474. № 1. P. 63–5.
[https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(00\)01579-9](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(00)01579-9)
29. Hannun Y.A., Obeid L.M. Principles of bioactive lipid signalling: lessons from sphingolipids // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008. V. 9. № 2. P. 139–50.
<https://doi.org/10.1038/nrm2329>
30. Hjelmqvist L., Tuson M., Marfany G. et al. ORMDL proteins are a conserved new family of endoplasmic reticulum membrane proteins // *Genome Biol.* 2002. V. 3. № 6. RESEARCH0027.
<https://doi.org/10.1186/gb-2002-3-6-research0027>
31. Holland W.L., Summers S.A. Sphingolipids, insulin resistance, and metabolic disease: new insights from in vivo manipulation of sphingolipid metabolism // *Endocr. Rev.* 2008. V. 29. P. 381–402.
<https://doi.org/10.1210/er.2007-25>
32. Hornemann T., Richard S., Rutti M.F. et al. Cloning and initial characterization of a new subunit for mammalian serine-palmitoyltransferase // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. P. 37275–37281.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m608066200>
33. Hussain M.M., Jin W., Jiang X.C. Mechanisms involved in cellular ceramide homeostasis // *Nutr. Metab. (Lond)*. 2012. V. 9. P. 71.
<https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-71>
34. Jennemann R., Rabionet M., Gorgas K. et al. Loss of ceramide synthase 3 causes lethal skin barrier disruption // *Hum. Mol. Genet.* 2012. V. 21. P. 586–608.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddr494>
35. Jin J., Hou Q., Mullen T.D. et al. Ceramide generated by sphingomyelin hydrolysis and the salvage pathway is involved in hypoxia/reoxygenation-induced Bax redistribution to mitochondria in NT-2 cells // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 26509–26517.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M801597200>
36. Jin J., Mullen T.D., Hou Q. et al. AMPK inhibitor Compound C stimulates ceramide production and promotes Bax redistribution and apoptosis in MCF7 breast carcinoma cells // *J. Lipid Res.* 2009. V. 50. P. 2389–2397.
<https://doi.org/10.1194/jlr.M900119-JLR200>
37. Kasumov T., Li L., Li M. et al. Ceramide as a mediator of non-alcoholic fatty liver disease and associated atherosclerosis // *PLoS One*. 2015.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126910>
38. Kihara A., Igarashi Y. FVT-1 is a mammalian 3-ketodihydrosphingosine reductase with an active site that faces the cytosolic side of the endoplasmic reticulum membrane // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 49243–49250.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M405915200>
39. Kim G.T., Devi S., Sharma A. et al. Upregulation of the serine palmitoyltransferase subunit SPTLC2 by endoplasmic reticulum stress inhibits the hepatic insulin response // *Exp. Mol. Med.* 2022.
<https://doi.org/10.1038/s12276-022-00766-4>
40. Klevstig M., Ståhlman M., Lundqvist A. et al. Targeting acid sphingomyelinase reduces cardiac ceramide accumulation in the post-ischemic heart // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016. V. 93. P. 69–72.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.02.019>
41. Kravetska J.M., Li L., Szulc Z.M. Involvement of dihydroceramide desaturase in cell cycle progression in human neuroblastoma cells // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 16718–28.
<https://doi.org/10.1074/jbc.m700647200>
42. Kumagai K., Yasuda S., Okemoto K. et al. CERT mediates intermembrane transfer of various molecular species of ceramides // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. № 8. P. 6488–6495.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M409290200>
43. Laviad E.L., Kelly S., Merrill A.H., Futerman A.H. Modulation of ceramide synthase activity via dimerization // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. P. 21025–21033.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M112.363580>
44. Laviad E.L., Albee L., Pankova-Kholmyansky I. et al. Characterization of ceramide synthase 2: tissue distribution, substrate specificity, and inhibition by sphingosine 1-phosphate // *J. Biol. Chem.* 2008. V. 283. P. 5677–5684.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M707386200>
45. Lee S.Y., Lee H.Y., Song J.H. et al. Adipocyte-Specific Deficiency of De Novo Sphingolipid Biosynthesis Leads to Lipodystrophy and Insulin Resistance // *Diabetes*. 2017. V. 66. № 10. P. 2596–2609.
<https://doi.org/10.2337/db16-1232>
46. Levy M., Futerman A.H. Mammalian ceramide synthases // *IUBMB Life*. 2010. V. 62. № 5. P. 347–56.
<https://doi.org/10.1002/iub.319>
47. Li Y., Talbot C.L., Chaurasia B. Ceramides in Adipose Tissue // *Front. Endocrinol.* 2020. V. 11. P. 407.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00407>
48. Megha, Sawatzki P., Kolter T., Bittman R., London E. Effect of ceramide N-acyl chain and polar headgroup structure on the properties of ordered lipid domains (lipid rafts) // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. 2007. V. 1768. № 9. P. 2205–2212.
<https://doi.org/10.1016/j.bbame.2007.05.007>
49. Merrill A.H. De novo sphingolipid biosynthesis: A necessary, but dangerous, pathway // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 25843–6.
<https://doi.org/10.1074/jbc.R200009200>
50. Merrill A.H. Jr., Sullards M.C., Allegood J.C., Kelly S., Wang E. Sphingolipidomics: high-throughput, structure-specific, and quantitative analysis of sphingolipids by liquid chromatography tandem mass spectrometry // *Methods*. 2005. V. 36. P. 207–224.
<https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2005.01.009>
51. Mesicek J., Lee H., Feldman T. et al. Ceramide synthases 2, 5, and 6 confer distinct roles in radiation-induced apoptosis in HeLa cells // *Cell. Signalling*. 2010. V. 22. P. 1300–1307.
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2010.04.006>
52. Mesika A., Ben-Dor S., Laviad E.L., Futerman A.H. A new functional motif in Hox domain-containing ceramide synthases: identification of a novel region flanking the Hox and TLC domains essential for activity // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 27366–27373.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M703487200>
53. Michel C., van Echten-Deckert G., Rother J. et al. Characterization of ceramide synthesis. A dihydroceramide desaturase introduces the 4,5-trans-double bond of sphingosine at the level of dihydroceramide // *J. Biol.*

- Chem. 1997. V. 272. № 36. P. 22432-7.
<https://doi.org/10.1074/jbc.272.36.22432>
54. *Miranda J.J., Barrientos-Gutiérrez T., Corvalan C. et al.* Understanding the Rise of Cardiometabolic Diseases in Low- and Middle-Income Countries // *Nat. Med.* 2019. V. 25. № 11. P. 1667–1679.
<https://doi.org/doi:10.1038/s41591-019-0644-7>
55. *Mizutani Y., Kihara A., Igarashi Y.* Mammalian Lass6 and its related family members regulate synthesis of specific ceramides // *Biochem. J.* 2005. V. 390. P. 263–271.
<https://doi.org/10.1042/BJ20050291>
56. *Mullen T.D., Hannun Y.A., Obeid L.M.* Ceramide synthases at the centre of sphingolipid metabolism and biology // *Biochem. J.* 2012. V. 441. № 3. P. 789–802.
<https://doi.org/10.1042/BJ20111626>
57. *Mullen T.D., Jenkins R.W., Clarke C.J. et al.* Ceramide Synthase-dependent Ceramide Generation and Programmed Cell Death: Involvement of salvage pathway in regulating postmitochondrial events // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. P. 15929–15942.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M111.230870>
58. *Omae F., Miyazaki M., Enomoto A. et al.* DES2 protein is responsible for phytoceramide biosynthesis in the mouse small intestine // *Biochem. J.* 2004. V. 379. P. 687–95.
<https://doi.org/10.1042/bj20031425>
59. *Panjarian S., Kozhaya L., Arayssi S. et al.* De novo N-palmitoylsphingosine synthesis is the major biochemical mechanism of ceramide accumulation following p53 up-regulation // *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2008. V. 86. P. 41–48.
<https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2008.02.004>
60. *Park W.J., Park J.W.* The effect of altered sphingolipid acyl chain length on various disease models // *Biol. Chem.* 2015. V. 396. № 6–7. P. 693–705.
<https://doi.org/10.1515/hsz-2014-0310>
61. *Parks B.W., Nam E., Org E. et al.* Genetic control of obesity and gut microbiota composition in response to high-fat, high-sucrose diet in mice // *Cell Metab.* 2013. V. 17. P. 141–152.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.007>
62. *Pewzner-Jung Y., Park H., Laviad E.L. et al.* A critical role for ceramide synthase 2 in liver homeostasis: I. alterations in lipid metabolic pathways // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. P. 10902–10910.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M109.077594>
63. *Raichur S., Wang S.T., Chan P.W. et al.* CerS2 haploinsufficiency inhibits β -oxidation and confers susceptibility to diet-induced steatohepatitis and insulin resistance // *Cell Metab.* 2014. V. 20. P. 687–695.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.015>
64. *Riebeling C., Allegood J.C., Wang E., Merrill A.H. Jr., Futerman A.H.* Two mammalian longevity assurance gene (LAG1) family members, trh1 and trh4, regulate dihydroceramide synthesis using different fatty acyl-CoA donors // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 43452–43459.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M307104200>
65. *Rimokh R., Gadoux M., Bertheas M.-F. et al.* FVT-1, a novel human transcription unit affected by variant translocation t(2;18)(p11;q21) of follicular lymphoma // *Blood.* 1993. V. 81. P. 136–142.
66. *Roberts L.D., Virtue S., Vidal-Puig A., Nicholls A.W., Griffin J.L.* Metabolic phenotyping of a model of adipocyte differentiation // *Physiol. Genomics.* 2009. V. 39. P. 109–119.
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.90365.2008>
67. *Russo S.B., Baicu C.F., Van Laer A. et al.* Ceramide synthase 5 mediates lipid-induced autophagy and hypertrophy in cardiomyocytes // *J. Clin. Invest.* 2012. V. 122. P. 3919–3930.
<https://doi.org/10.1172/JCI63888>
68. *Sassa T., Hirayama T., Kihara A.* Enzyme activities of the ceramide synthases CERS2–6 are regulated by phosphorylation in the C-terminal region // *J. Biol. Chem.* 2016. V. 291. P. 7477–7487.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M115.695858>
69. *Separovic D., Kelekar A., Nayak A.K. et al.* Increased ceramide accumulation correlates with downregulation of the autophagy protein ATG-7 in MCF-7 cells sensitized to photodamage // *Arch. Biochem. Biophys.* 2010. V. 494. P. 101–105.
<https://doi.org/10.1016/j.abb.2009.11.023>
70. *Shabbits J.A., Mayer L.D.* Intracellular delivery of ceramide lipids via liposomes enhances apoptosis in vitro // *Biochim. Biophys. Acta.* 2003. V. 1612. № 1. P. 98–106.
[https://doi.org/10.1016/s0005-2736\(03\)00108-1](https://doi.org/10.1016/s0005-2736(03)00108-1)
71. *Signorelli P., Munoz-Olaya J.M., Gagliostro V. et al.* Dihydroceramide intracellular increase in response to resveratrol treatment mediates autophagy in gastric cancer cells // *Cancer Letters.* 2009. V. 282. P. 238–243.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.03.020>
72. *Siskind L.J., Colombini M.* The lipids C2- and C16-ceramide form large stable channels. Implications for apoptosis // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 38640–38644.
<https://doi.org/10.1074/jbc.C000587200>
73. *Sokolowska E., Blachnio-Zabielska A.* The Role of Ceramides in Insulin Resistance // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019. V. 10. P. 577.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00577>
74. *Sridevi P., Alexander H., Laviad E.L. et al.* Stress-induced ER to Golgi translocation of ceramide synthase 1 is dependent on proteasomal processing // *Exp. Cell Res.* 2010. V. 316. P. 78–91.
<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2009.09.027>
75. *Sridevi P., Alexander H., Laviad E.L. et al.* Ceramide synthase 1 is regulated by proteasomal mediated turnover // *Biochim. Biophys. Acta.* 2009. V. 1793. P. 1218–1227.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2009.04.006>
76. *Stiban J., Caputo L., Colombini M.* Ceramide synthesis in the endoplasmic reticulum can permeabilize mitochondria to proapoptotic proteins // *J. Lipid Res.* 2008. V. 49. № 3. P. 625–34.
<https://doi.org/10.1194/jlr.M700480-JLR200>
77. *Stiban J., Tidhar R., Futerman A.H.* Ceramide synthases: roles in cell physiology and signaling // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2010. V. 688. P. 60–71.
https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6741-1_4
78. *Stratford S., Hoehn K.L., Liu F., Summers S.A.* Regulation of insulin action by ceramide: dual mechanisms linking ceramide accumulation to the inhibition of

- Akt/protein kinase B // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 35. P. 36608–15.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M406499200>
79. Summers S.A., Chaurasia B., Holland W.L. Metabolic Messengers: Ceramides // *Nat. Metab.* 2019. V. 1. № 11. P. 1051–1058.
<https://doi.org/10.1038/s42255-019-0134-8>
80. Turpin S.M., Nicholls H.T., Willmes D.M. et al. Obesity-induced CerS6-dependent C16:0 ceramide production promotes weight gain and glucose intolerance // *Cell Metab.* 2014. V. 20. P. 678–686.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.08.002>
81. Turpin-Nolan S.M., Brüning J.C. The role of ceramides in metabolic disorders: when size and localization matters // *Nat Rev Endocrinol.* 2020. V. 16. P. 224–233.
<https://doi.org/10.1038/s41574-020-0320-5>
82. Ussher J.R., Koves T.R., Cadete V.J. et al. Inhibition of de novo ceramide synthesis reverses diet-induced insulin resistance and enhances whole-body oxygen consumption // *Diabetes.* 2010. V. 59. № 10. P. 2453–64.
<https://doi.org/10.2337/db09-1293>
83. Xia J.Y., Holland W.L., Kusminski C.M. et al. Targeted induction of ceramide degradation leads to improved systemic metabolism and reduced hepatic steatosis // *Cell Metab.* 2015. V. 22. P. 266–78.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.06.007>
84. Yang F., Liu C., Liu X. et al. Effect of Epidemic Intermittent Fasting on Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Front. Nutr.* 2021. V. 803.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2021.669325>
85. Yard B.A., Carter L.G., Johnson K.A. et al. The structure of serine palmitoyltransferase; gateway to sphingolipid biosynthesis // *J. Mol. Biol.* 2007. V. 370. № 5. P. 870–86.
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2007.04.086>
86. Zelnik I.D., Ventura A.E., Kim J.L., Silva L.C., Futerman A.H. The role of ceramide in regulating endoplasmic reticulum function. // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* 2020. V. 1865. № 1. P. 158489.
<https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2019.06.015>
87. Zheng T., Li W., Wang J., Altura B.T., Altura B.M. Sphingomyelinase and ceramide analogs induce contraction and rises in [Ca(2+)](i) in canine cerebral vascular muscle // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000. V. 278. P. H1421–H1428.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.5.H1421>
88. Zheng W., Kollmeyer J., Symolon H. et al. Ceramides and other bioactive sphingolipid backbones in health and disease: lipidomic analysis, metabolism and roles in membrane structure, dynamics, signaling and autophagy // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. V. 1758. № 12. P. 1864–84.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2006.08.009>

Biological and Pathophysiological Significance of *De Novo* Ceramide Biosynthesis Enzymes

E. V. Belik^{1, *}, Yu. A. Dyleva^{1, **}, and O. V. Gruzdeva^{1, 2, ***}

¹Federal State Budgetary Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
Kemerovo, 650002 Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University”
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kemerovo, 650056 Russia

*e-mail: sionina.ev@mail.ru

**e-mail: dyleva87@yandex.ru

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

Abstract—Ceramides are biologically active lipids with a wide range of effects that act as a second messenger in adipose tissue (AT) that regulates the metabolic homeostasis of the whole organism [83]. At least 3 ceramide synthesis pathways are known: *de novo*, sphingomyelinase, and the recycling/“rescue” pathway [47]. This review summarizes data on the physiological and pathophysiological effects of *de novo* ceramide biosynthesis enzymes.

Keywords: ceramides, adipose tissue, serine palmitoyltransferase, ceramide synthase, dihydroceramide-desaturase