

ISSN 0301-1798

Том 54, Номер 3

Июль - Август - Сентябрь
2023



УСПЕХИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

www.sciencejournals.ru



СОДЕРЖАНИЕ

Том 54, номер 3, 2023

Иммунная функция лимфатической системы <i>Г. И. Лобов</i>	3
Компенсаторные изменения расслабимости и растяжимости миокарда при ослаблении его сократимости <i>В. И. Капелько</i>	25
Зебраданио как перспективная модель в трансляционной нейробиологии и биомедицине <i>Т. О. Колесникова, Н. П. Ильин, М. М. Котова, А. В. Калужев</i>	36
Нейрофизиологические и сосудистые механизмы действия серотонинергических средств для купирования приступа мигрени <i>А. Ю. Соколов, Я. Б. Скиба, О. А. Любашина</i>	53
Анализ связи умеренных когнитивных нарушений с изменениями в синхронизации между фотостимуляцией и активностью мозга <i>О. Е. Дик</i>	77
Когнитивная архитектура познавательной деятельности при ее моделировании и психофизиологической оценке <i>О. М. Разумникова</i>	90

Contents

Vol. 54, No. 3, 2023

Immune Function of the Lymphatic System <i>G. I. Lobov</i>	3
The Compensatory Alterations of the Relaxability and Distensibility of the Myocardium at Weakening of Its Contractility <i>V. I. Kapelko</i>	25
Zebrafish as a Promising Model in Translational Neurobiology and Biomedicine <i>T. O. Kolesnikova, N. P. Ilyin, M. M. Kotova, A. V. Kaluev</i>	36
Neurophysiological and Vascular Mechanisms of Action of the Serotonergic Drugs for Abortive Migraine Treatment <i>A. Y. Sokolov, I. B. Skiba, O. A. Lyubashina</i>	53
Analysis of the Relationship of Moderate Cognitive Impairments with Changes in Synchronization between Photostimulation and Brain Activity <i>O. E. Dick</i>	77
Cognitive Architecture of Cognitive Activity: Modeling and Psychophysiological Assessment <i>O. M. Razumnikova</i>	90

УДК 611.42:612.017

ИММУННАЯ ФУНКЦИЯ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

© 2023 г. Г. И. Лобов*

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН,
лаборатория сердечно-сосудистой и лимфатической систем, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: LobovGI@infran.ru

Поступила в редакцию 22.03.2023 г.

После доработки 29.03.2023 г.

Принята к публикации 01.04.2023 г.

Лимфатическая система играет определяющую роль в иммунитете, выходящую далеко за рамки простого транспорта иммунных клеток и антигенов. Эндотелиальные клетки в различных отделах этой сосудистой сети высоко специализированы для выполнения различных специфических функций. Лимфатические капилляры экспрессируют хемокины и молекулы адгезии, которые в тканях способствуют привлечению и трансмиграции иммунных клеток. Сигнальные молекулы, продуцируемые эндотелиальными клетками лимфатических капилляров при воспалении, модулируют в лимфатических узлах миграцию лимфоцитов через вены с высоким эндотелием из крови в паренхиму лимфатических узлов. Лимфатические сосуды обеспечивают активный регулируемый транспорт иммунных клеток и антигенов в лимфатические узлы. В лимфатических узлах с их сложной структурой, организованной стромальными клетками, создаются оптимальные условия для контактов антигенпрезентирующих клеток с лимфоцитами. Различные субпопуляции лимфатических эндотелиальных клеток лимфатических узлов выполняют специфические функции в соответствии с локализацией в лимфатическом узле и способствуют как врожденному, так и приобретенному иммунному ответу посредством презентации антигена, ремоделирования лимфатического узла и регуляции входа и выхода лейкоцитов.

Ключевые слова: лимфатические эндотелиальные клетки, лимфатические сосуды, лимфатические узлы, синусы, лимфоциты, дендритные клетки

DOI: 10.31857/S0301179823030049, **EDN:** OXKSLU

ВВЕДЕНИЕ

Лимфатическая система представляет собой разветвленную сеть лимфатических сосудов (ЛС), пронизывающих практически все органы и ткани, и вторичных лимфоидных органов — лимфатических узлов (ЛУ), включенных в сеть ЛС. Длительное время интерес к лимфатической сосудистой сети был невелик, отчасти по причине ее малозаметности. Кроме того, определенную роль сыграл тот факт, что ранее известные патологические изменения в лимфатической системе не представляли угрозу для жизни, в отличие от заболеваний кровеносной системы. ЛС традиционно рассматривались как довольно инертная дренажная система, которая просто пассивно транспортирует жидкость. Однако в последнее время становится все более очевидным, что лимфатическая система активно поддерживает жидкостный гомеостаз, и — это всего лишь одна из функций лимфатической сосудистой системы. В последнее десятилетие все большее внимание уделяется иммунной функции лимфатической системы, показано, что эта система играет решающую роль в иммунитете, выходящую далеко за рамки просто-

го обеспечения каналов для перемещения лейкоцитов и антигенов. Появляется все больше данных, свидетельствующих о важной роли ЛС в регуляции и формировании адаптивного иммунитета и иммунного надзора в целом [57]. В последние годы становится все более очевидным, что ЛС очень динамичны и играют гораздо более активную роль в воспалительных и иммунных процессах, чем представлялось ранее. Воспаление тканей вызывает быстрое стимул-специфическое усиление продукции хемокинов и молекул адгезии в лимфатических эндотелиальных клетках (ЛЭК) и пролиферативное расширение лимфатической сети в воспаленной ткани и дренирующих ЛУ. ЛЭК в различных отделах лимфатической сосудистой сети значительно отличаются и высоко специализированы для выполнения иммунных ролей, основанных на их местонахождении [42].

Первый этап иммунного процесса начинается в интерстициальном пространстве тканей с миграции антигенпрезентирующих дендритных клеток (ДК) и лимфоцитов в направлении лимфатических капилляров (ЛК) и уже на этом этапе проявляется важная роль ЛС. Направление перемещения иммунных клеток определяется гапто-

тактическим (иммобилизованным) градиентом хемокинов и адгезивных молекул, продуцируемых ЛЭК ЛК [16]. Помимо этого, ЛК имеют уникальные межклеточные соединения, предназначенные для эффективного поглощения жидкости и макромолекул, эти же соединения используются для избирательного переноса специфических субпопуляций иммунных клеток. Следующий этап — активная трансмиграция иммунных клеток из тканей в ЛК осуществляется по градиенту хемокинов, продуцируемых ЛЭК. Затем следует внутриинтерстициальное пространствосветное ползание ДК и лимфоцитов по люминальной поверхности ЛК, также регулируемое хемокинами. В дальнейшем иммунные клетки поступают в ЛС и в составе лимфы транспортируются в дренирующие ЛУ [104].

Помимо этого, в ответ на события в периферических тканях, такие как воспаление или инфекция, растворимые факторы из ЛЭК оказывают “дистанционное управление” иммунным процессом, модулируя в ЛУ миграцию лимфоцитов через стенку венул с высоким эндотелием из крови в паренхиму ЛУ [16]. Эти иммунные центры высокоорганизованы и расположены в критических точках, в них сходятся потоки лимфы и крови, что позволяет максимально увеличить вероятность встречи между ДК и родственными лимфоцитами [92]. Разные субпопуляции ЛЭК демонстрируют различия в экспрессии генов, связанных со специфическими функциями и локализацией в ЛУ, способствуя как врожденному, так и приобретенному иммунному ответу посредством презентации антигена, ремоделирования ЛУ и регуляции входа и выхода лейкоцитов.

С улучшением в последнее десятилетие наших знаний о механизмах, посредством которых иммунный ответ инициируется во время острой инфекции или воспаления, мы стали лучше понимать роль лимфатической системы в этом процессе и то, как она контролирует каждый этап иммунного ответа. Тем не менее, все еще остается большое количество вопросов без ответа, особенно вопросы о том, как мы можем использовать многообразные возможности лимфатической системы для регуляции воспалительных процессов и лечения новообразований.

Основная задача обзора — продемонстрировать функции различных отделов лимфатической системы в инициации и развитии иммунного ответа. Многие иммунные процессы, осуществляемые с участием дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов, в значительной степени выходят за рамки данного обзора.

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ПРОСТРАНСТВО

В основе любого органа лежит рыхлая соединительная ткань, которая, с одной стороны, формирует каркас органа, а с другой — образует ин-

терстициальное пространство между клетками паренхимы [95]. Интерстициальное пространство состоит в основном из коллагена I, III и V и эластина, которые механически сшиты и перепутаны, образуя сложную трехмерную сеть. Между волокнами коллагена и эластина располагается основное вещество, сформированное из протеогликанов, гликопротеинов и гиалуронана, часть которого связана с коллагеном и эластином, а другая часть находится в свободной форме. Эти крупные полимерные молекулы синтезируются фибробластами и высвобождаются в интерстициальное пространство [22]. На скорость синтеза крупных молекул интерстициального пространства влияют местные условия и гормональные факторы. Фибробласты также выделяют множество ферментов, которые непрерывно разрушают компоненты матрикса, так что полная замена молекул внеклеточного матрикса происходит примерно каждые 50 дней [22]. Полимерные молекулы образуют множество связей и активно взаимодействуют с клетками соединительной ткани (фибробластами, адипоцитами, макрофагами, ДК) и клетками паренхимы органов посредством связывания с рецепторами клеточных мембран. Помимо выполнения важнейшей функции каркаса, экстраклеточный матрикс обеспечивает маршруты транспортировки питательных веществ и продуктов жизнедеятельности, а также определяет физические транспортные свойства ткани (гидравлическую проводимость и податливость) [109, 118]. Интерстициальное пространство представляет собой не просто пассивную систему каналов для потока жидкости и растворенных веществ, но функционирует как высокодинамичная и сложная структура, физические свойства которой оказывают глубокое влияние на обмен жидкости и растворенных веществ и поведение клеток тканей. Физико-химические свойства экстраклеточного матрикса в значительной степени обусловлены поведением молекул гликозаминогликанов, из которых важнейшее значение имеет гиалуронан [18].

Гелеобразные свойства интерстиция существенно ограничивают наличие свободной воды, но при этом в интерстициальном пространстве существуют “ручейки” свободной жидкости [51]. Потоки этой свободной жидкости, образующейся в результате капиллярной фильтрации, обеспечивают транспорт белка и других растворенных веществ из крови к интерстициальным и паренхиматозным клеткам. Интерстициальная жидкость представляет собой в основном ультрафильтрат плазмы с концентрацией белка 50–60% от его концентрации в плазме крови и электролитами, состав и концентрация которых близки к составу плазмы, и является важнейшим компонентом интерстициального пространства [18]. Интерстициальная жидкость непрерывно образуется в тканях в соответствии с законом Старлинга, заключающегося в том, что: 1) жидкость выходит из со-

судов микроциркуляторного русла под действием градиента гидростатического давления и 2) осмотический градиент, создаваемый макромолекулами плазмы, противодействует потере жидкости из сосудов [72]. С течением времени в закон Старлинга были внесены некоторые изменения, дополнившие и уточнившие его. В частности, было установлено, что роль фильтра выполняют не межэндотелиальные щели, как утверждалось ранее, а эндотелиальный гликокаликс, слой гликопротеинов, секретируемых эндотелием, и являющийся своеобразным “молекулярным ситом” со средним радиусом пор 3 нм [83]. Через такой фильтр относительно свободно проходят мелкие макромолекулы, в частности альбумин, а перенос более крупных макромолекул, присутствующих в плазме, ограничен из-за их большого размера и отрицательного заряда. Второе важное дополнение, внесенное в принцип Старлинга в последние годы, заключается в том, что реабсорбция жидкости в кровеносных капиллярах оказалась незначительной и не может объяснить удаление значительных объемов жидкости из интерстициального пространства тканей, эту функцию в первую очередь выполняют ЛС [72].

Фильтрация белков из плазмы в интерстиций осуществляется по градиенту концентрации, но вместе с тем здесь функционируют и активные механизмы, в частности — везикулярный транспорт [72]. Полагают, что часть альбумина и некоторые другие макромолекулы транспортируются через эндотелиальную клетку в дискретных мембраносвязанных везикулах, называемых кавеолами. Помимо белков плазмы, в интерстициальной жидкости представлен также протеом, образующийся в результате метаболической активности паренхиматозных клеток (протеины и пептиды, синтезированные клетками паренхимы, продукты тканевого метаболизма и катаболизма), специфический для каждой ткани, а также клеточный детрит, апоптозные клетки и циркулирующие иммунные клетки [101, 126].

В ряде случаев в процесс обмена жидкости на уровне микроциркуляторного русла, помимо сил Старлинга, могут подключаться и другие механизмы, способные изменять проницаемость стенки микрососудов [85]. С наибольшей эффективностью подобные механизмы функционируют при воспалении, когда под действием провоспалительных медиаторов значительно увеличивается проницаемость стенки капилляров и венул, что позволяет создать условия для выхода в интерстиций крупных эффекторных молекул, принимающих участие в неспецифических и специфических защитных реакциях, таких как комплемент и иммуноглобулины [100].

Объем интерстициальной жидкости в физиологических условиях поддерживается довольно постоянным на уровне ~20% массы тела [134]. Это среднее значение, различия между тканями очень

значительны (70% в коже и всего 10% в скелетных мышцах) [18]. Интерстициальная жидкость, являющаяся средой для транспорта питательных веществ, метаболитов и сигнальных молекул между клетками и капиллярами, представляет собой также буферный объем жидкости, за счет которого сглаживаются колебания объема плазмы и объема клеток паренхимы. Важным показателем состояния ткани является давление интерстициальной жидкости, которое тесно связано с объемом интерстициальной жидкости, трансэндотелиальным потоком, интерстициальным потоком и потоком лимфы [95]. Измерения давления интерстициальной жидкости с использованием метода перфорированной капсулы показали, что в большинстве мягких тканей оно обычно слегка отрицательное (от –4 до 0 мм рт. ст.) [134]. Однако, даже очень незначительная дополнительная фильтрация жидкости в тканевые пространства повышает давление интерстициальной жидкости, что, в свою очередь, увеличивает скорость перемещения интерстициальной жидкости от кровеносных капилляров к лимфатическим и повышает лимфообразование. Увеличенный поток лимфы приводит к восстановлению давления интерстициальной жидкости благодаря двум механизмам: 1) прямому удалению жидкости из интерстициального пространства и 2) удалению белка из интерстиция, тем самым уменьшая коллоидно-осмотическое давление интерстициальной жидкости и обеспечивая более эффективный осмос жидкости из интерстициального пространства обратно в кровеносные капилляры.

Поток жидкости в интерстиции проходит не только через трехмерный ансамбль молекул внеклеточного матрикса, но и вокруг интерстициальных клеток, таких как фибробласты, внесосудистые иммунные клетки и адипоциты, а также паренхиматозных клеток, составляющих ткань или орган [111]. Этот медленный поток жидкости в тканях от кровеносных капилляров к лимфатическим способствует эффективному снабжению клеток внутри этих тканей питательными веществами и сигнальными молекулами, включая гормоны и хемокины. *Хемокины* (chemotactic cytokine) представляют собой семейство небольших белков, секретируемых разными клетками, которые передают сигналы через хемокиновые рецепторы, связанные с G-белком на поверхности клеток, в первую очередь — лейкоцитов.

Хотя состав интерстициальной жидкости и скорость ее потока лишь иногда обсуждаются в области иммунологии, в реальности они оказывают важное влияние на иммунитет. В частности, эти факторы изменяют скорость перемещения в интерстиции иммунных клеток, в первую очередь дендритных клеток, которые являются первичными посредниками в формировании адаптивных иммунных ответов.

Дендритные клетки (ДК) образуются в костном мозге в результате лимфомиелоидного кро-

ветворения и образуют важный интерфейс между врожденным восприятием патогенов и активацией адаптивного иммунитета [33]. Они в значительных количествах выявляются в коже и слизистых оболочках. ДК представляют собой профессиональные антигенпрезентирующие клетки, обладающие уникальной способностью индуцировать активацию и дифференцировку наивных Т-клеток. Не менее важной является их способность индуцировать и поддерживать иммунную толерантность в гомеостатических условиях. Принято выделять резидентные ДК с тремя разновидностями (плазмоцитоидные ДК, миелоидные ДК1 и миелоидные ДК2) и ДК, образующиеся при воспалении из моноцитов. Первые являются врожденными иммунными клетками, способными распознавать и реагировать на сигналы, связанные с патогенами и опасностями, запуская острую воспалительную реакцию. Их основополагающая роль в адаптивном иммунитете заключается в обработке внеклеточных и внутриклеточных белков и представлении антигенов в контексте молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) для праймирования наивных Т-клеток. ДК, происходящие из моноцитов, принято называть “воспалительными ДК”, поскольку они появляются при некоторых особых видах воспаления (экзема, псориаз) [33].

Наиболее важным регулятором миграции ДК в интерстициальном пространстве является хемокиновый рецептор CCR7. Стимулы патогенного происхождения вызывают процесс созревания ДК, во время которого они снижают свою эндотоксигенную активность и активируют гены, участвующие в презентации антигена и активации Т-клеток, такие как молекулы МНС, костимулирующие молекулы и цитокины [122]. Также после воздействия сигналов опасности, незрелые ДК проходят сложную программу дифференцировки, в рамках которой они активируют экспрессию хемокинового рецептора CCR7. CCR7 имеет решающее значение для направления ДК к ЛУ, его экспрессия и функция важны для адекватного адаптивного иммунного ответа [40]. Следует также отметить, что кроме важнейшей функции хемоаттракции, CCR7 регулирует цитоархитектуру, эндотоксигенность, выживаемость, скорость миграции, адгезию и дифференцировку ДК [130]. Различные функции, контролируемые CCR7, способствуют повышению эффективности ДК в иммунной системе и лучшему адаптивному иммунному ответу.

Чтобы мигрирующие иммунные клетки эффективно перемещались из тканей в ЛК, они должны иметь какие-то ориентиры и уметь находить пути к точкам входа в ЛК. Миграция ДК в лимфатическую систему в основном происходит в CCL21-экспрессирующих ЛК, которые, в отличие от ЛС, имеют сильно фенестрированную базальную мембрану и “пуговичные” соединения эндотелиальных клеток. ЛЭК постоянно синте-

зируют хемокин CCL21 — лиганд CCR7 [125]. Количественная визуализация позволила установить, что в ЛЭК существует депо CCL21, который диффундирует в окружающее интерстициальное пространство, в итоге в интерстиции создается гаптотактический градиент хемокина CCL21 с максимальной концентрацией вблизи стенки ЛК. Диффундирующий от ЛЭК CCL21 в интерстиции иммобилизуется на гепарансульфатах благодаря электростатическим взаимодействиям между хемокином и гепарансульфатами, ограничивая тем самым свободную диффузию хемокина [93, 108]. Установлено, что существующий в тканях градиент CCL21 эффективен на расстоянии до 90 мкм и этот градиент CCL21 хорошо адаптирован к распределению ЛК в коже. Расчеты показывают, что 92% объема межклеточного пространства находится в пределах 90 мкм от ближайшего ЛК, т.е. ДК, находящиеся в интерстициальном пространстве, всегда подвержены влиянию градиента CCL21 от одного или нескольких ЛК [52]. ДК, контактировавшие с патогенами, способны ощущать CCL21 и мигрировать вдоль этого локального градиента, чтобы приблизиться к ЛК [14, 93, 94].

Количество мигрирующих к ЛК ДК резко увеличивается (до 20 раз) во время инфекции или при воспалении, а также в ответ на бактериальные эндотоксины и провоспалительные цитокины, такие как IL-1 и TNF- α . Столь значительное увеличение числа ДК, рекрутируемых в ЛК при воспалении, происходит за счет нескольких механизмов: 1) при воспалении резко увеличивается проницаемость кровеносных капилляров и возрастает количество фильтрата, под действием протеаз происходит деградация полимеров интерстиция, гель интерстициального пространства разжижается, в результате чего возрастает поток интерстициальной жидкости от кровеносных капилляров к ЛК; 2) хотя CCL21 в ЛЭК экспрессируется конститутивно, при воспалении его производство заметно увеличивается, т.е. CCL21 является одновременно как конститутивным, так и индуцируемым и имеет черты как гомеостатического, так и воспалительного хемокина [61]; 3) в физиологических условиях перемещение ДК не зависит от процессов адгезии, в то время как при воспалении наблюдается активация ЛЭК, что приводит к экспрессии ключевых рецепторов адгезии ICAM-1 и VCAM-1, т.е. трансмиграция ДК, опосредованная CCL21, в значительной степени становится еще и интегрин-зависимой [62].

Наряду с CCL21, который является важнейшим фактором миграции ДК, на процесс миграции оказывают влияние и ряд других молекул. В частности, миграцию ДК в ЛК регулируют медиаторы воспаления, показано, что IL-1 β и TNF- α способствуют ускорению движения ДК в сторону ЛК [138]. Простагландин E2 увеличивает экспрессию CCR7 на ДК, тем самым усиливая миграцию ДК в соответствии с градиентом CCL21.

Помимо ДК, в тканях находятся и другие клетки, относящиеся к подмножеству иммунных: моноциты, макрофаги, Т- и В-лимфоциты и нейтрофилы.

Моноциты представляют собой циркулирующие лейкоциты, которые фагоцитируют и убивают бактерии и грибки, а также регулируют активность других иммунных клеток посредством высвобождения цитокинов. Они могут дифференцироваться в ДК и макрофаги [47]. В нескольких исследованиях показано, что моноциты выходят из тканей через ЛК и транспортируют антиген к дренирующим ЛУ [58]. Оказавшись там, моноциты могут презентировать антигены и индуцировать пролиферацию антиген-специфических $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-клеток. Считается, что CCR7 может быть важным фактором, способствующим миграции моноцитов [71].

Т- и В-лимфоциты. Т-клетки сосредоточены в эпителиальных и субэпителиальных тканях кожи и слизистых оболочек, где они действуют как первая линия защиты от патогенов. Важнейшей функцией $CD8^+$ Т-лимфоцитов является уничтожение инфицированных клеток, в то время как $CD4^+$ хелперные Т-клетки секретируют цитокины и регулируют функцию других иммунных клеток [133]. Установлено, что как при гомеостатическом состоянии, так и при воспалении большинство мигрирующих Т-клеток составляют эффекторные Т-лимфоциты [120]. Миграция Т-лимфоцитов играет важнейшую роль в иммунном надзоре и разрешении воспаления. Т-лимфоциты, подобно ДК, для миграции к ЛК и далее к ЛУ используют CCR7. Миграцию Т-клеток в ЛС также опосредует сфингозин-1-фосфат (S1P) [26].

Что касается В-клеток, то эксперименты с канюлированием ЛС у овец и опыты с фотоконверсией на мышах показали, что В-клетки также для миграции из тканей в дренирующие ЛУ используют ЛК [44]. Механизмы этой миграции слабо изучены, однако есть данные, что при хроническом воспалении выход В-клеток требует наличия CCR7 [26].

Нейтрофилы являются первыми иммунными клетками, рекрутируемыми в очаги воспаления, где они уничтожают патогены и высвобождают медиаторы, которые привлекают другие лейкоциты [115]. Значительная часть нейтрофилов погибает в очагах воспаления. В то же время имеются данные, полученные методом прижизненной визуализации, что нейтрофилы могут проникать в очагах воспаления в тканевые ЛК и мигрировать к дренирующим ЛУ [17]. Следует отметить, что значение и степень лимфатической миграции нейтрофилов изучены не полностью. Важно то, что нейтрофилы могут транспортировать антигены и микроорганизмы из очага инфекции в ЛУ [8]. И, поскольку они являются первой подгруппой врожденных иммунных клеток, которые попадают в ЛУ из воспаленных тканей и часто несут микробы и их фраг-

менты, миграция нейтрофилов по ЛС может оказывать значительное влияние на последующий адаптивный иммунный ответ [8].

Как ДК и другие иммунные клетки интерпретируют градиенты хемокинов и как они связывают направленное восприятие с поляризацией и стойким хемотаксисом, остается в значительной степени неясным, однако данные, полученные в разных лабораториях, приводят к однозначному выводу: лимфатическая система оказывает выраженное влияние на иммунные реакции не только в структурах самой лимфатической системы, но и за ее пределами. В частности, ЛС формируют в интерстициальном пространстве тканей градиент хемокина CCL21, продуцируют и другие хемокины, и тем самым активно привлекают и направляют ДК, моноциты, Т- и В-лимфоциты в ЛК как в физиологических условиях, так и при воспалении.

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ КАПИЛЛЯРЫ

Подобно многим биологическим системам, которые поглощают и транспортируют жидкости к определенному центру, сети ЛС имеют преимущественно фрактальную геометрическую организацию. Подобный тип распределения позволяет мельчайшим дистальным сосудам покрывать в тканях большую площадь и обеспечивать эффективное поглощение жидкости. В разных источниках эти сосуды называют начальными ЛС, терминальными ЛС или лимфатическими капиллярами [3]. В данном обзоре мы будем использовать термин “лимфатические капилляры” (ЛК) поскольку он полностью отражает функцию этих мелких сосудов. Диаметр ЛК значительно варьирует в зависимости от ткани и вида животного. Минимальными размерами (10–25 мкм) отличаются млечные сосуды (ЛК) внутри ворсинок кишечника крысы, максимальными (до 450 мкм) – ЛК в крыльях летучих мышей [105]. ЛК располагаются в непосредственной близости от кровеносных сосудов МЦР, их стенка представляет собой один слой ЛЭК, расположенных на прерывистой базальной мембране. В разных тканях ЛК имеют разный вид: слепо начинающиеся округлые образования (мешочки) (рис. 1) или сети взаимосвязанных сосудов. Независимо от вида, ЛК впадают в лимфатические посткапилляры и отделяются от них клапаном, образованным тонкой пластинкой из коллагена и покрывающих ее эндотелиальных клеток [105]. Лимфатические посткапилляры сливаются во все более крупные собирающие ЛС, которые транспортируют лимфу в грудной и правый лимфатические протоки, впадающие в подключичные вены.

Большинство исследователей считают, что ЛК способны неизбирательно поглощать интерстициальное содержимое. Неселективное поглощение молекул из интерстициального пространства имеет решающее значение для обеспечения доступа разнообразных чужеродных антигенов к

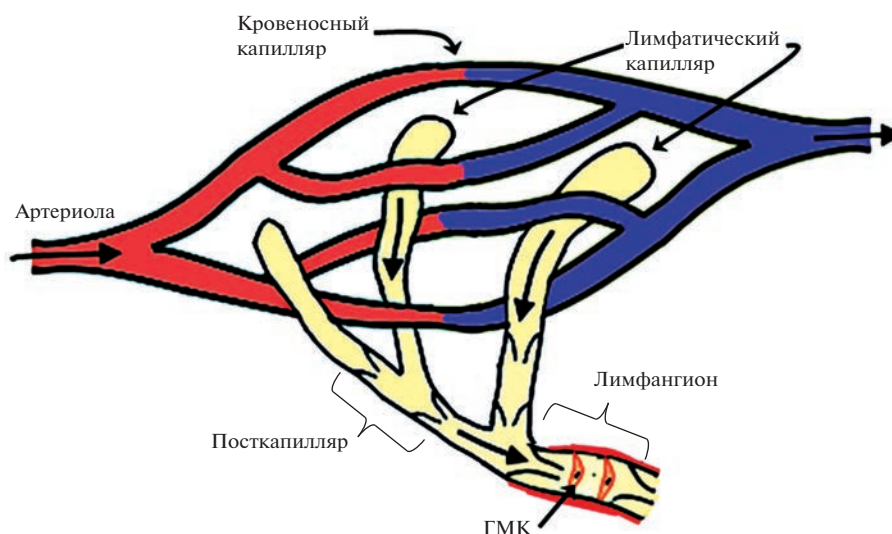


Рис. 1. Начальные лимфатические сосуды в микроциркуляторном русле: лимфатические капилляры, лимфатический посткапилляр и первый лимфангион. ГМК — гладкомышечные клетки.

дренирующим ЛУ и подтверждается в различных исследованиях при введении в паренхиму тканей разных красителей и соединений, которые показывают неограниченный доступ к дренирующим ЛУ. В то же время имеются данные и о существовании дополнительных селективных механизмов для проникновения определенных молекул в ЛК [36].

Значительная часть аблюминальной поверхности ЛЭК прикреплена к окружающим коллагеновым волокнам с помощью многочисленных тонких (10–12 нм) нитей, называемых “якорными филаментами” (рис. 2). Эти филаменты представлены как в виде отдельных волокон, так и в виде пучков, простирающихся на значительные расстояния в прилегающую соединительную ткань. Они обеспечивают прочное прикрепление стенки ЛК к прилежащим коллагеновым волокнам и клеткам соединительной ткани. Считается, что якорные филаменты предотвращают коллапс ЛК в условиях высокого интерстициального давления и важны для связи между ЛК и окружающим матриксом. Эти филаменты, с одной стороны, помогают поддерживать форму и проходимость ЛК в среде, где быстро меняются градиенты давления, а с другой — позволяют обнаруживать локальные силы в окружающей ткани и могут служить для передачи сигналов из интерстиция клеткам ЛК [19].

Помимо этих фокальных прикреплений, ЛЭК также имеют участки мембраны, не прикрепленные к соседним ЛЭК и окружающему матриксу. При описании контактов ЛЭК ЛК часто используют термин “пуговичные соединения”, подчеркивая тем самым, что ЛЭК соединены только в отдельных местах, а остальные участки клеточных мембран ЛЭК не фиксированы и могут отодвигаться, формируя “первичные” лимфатические клапаны с размером отверстий 0.5–1 мкм,

через которые в ЛК входят интерстициальная жидкость и мигрирующие лейкоциты [19]. Подобная организация стенки ЛК делает их способными “ощущать” изменения интерстициального давления. При повышении давления в интерстиции части клетки, будучи свободными, легко отклоняются в просвет ЛК, открывая таким образом “первичные” лимфатические клапаны, чтобы обеспечить поступление жидкости в ЛК. Уменьшение интерстициального давления и инверсия градиента давления приводит к закрытию клапанов. В результате интерстициальная жидкость, поступившая в ЛК, не может выйти в интерстиций и поступает в лимфатический посткапилляр (и с этого момента называется лимфой). Таким образом, ЛК, используя внешние силы, осуществляют перемещение лимфы в посткапилляры и ЛС.

Как уже указывалось выше, основным механизмом, обеспечивающем переход интерстициальной жидкости в ЛК, является градиент гидростатического давления между интерстициальным пространством и просветом ЛК, который подвержен частым изменениям, как по величине, так и по направлению. Изменения величины интерстициального давления часто связаны с осуществлением органами своих функций (сокращение и расслабление сердца, дыхательные движения, которые приводят к колебаниям давления не только в грудной, но и в брюшной полости, перистальтика кишечника, ритмические сокращения скелетных мышц и др.). Кроме этого, различные химические (гистамин, тромбин и др.) и физические (гипертермия) раздражители приводят к изменению формы ЛЭК и их барьерной функции [24]. Также было показано, что при гипергидратации тканей (что часто бывает при воспалении) усиленный трансмуральный поток интерстициальной жидкости через стенку ЛК активирует об-

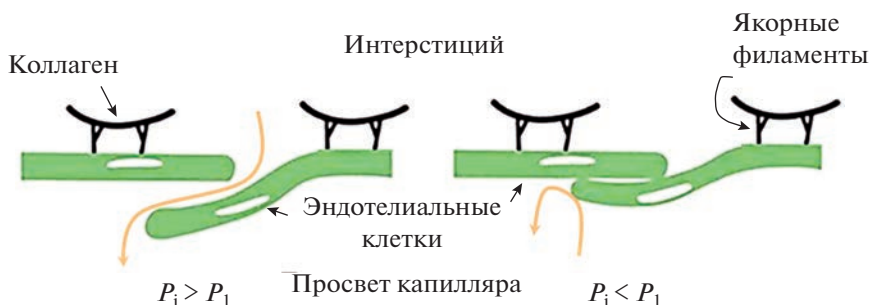


Рис. 2. Строение стенки лимфатического капилляра. Некоторые участки эндотелиальных клеток прикреплены друг к другу и фиксированы к окружающему матриксу “якорными филаментами”, другие не прикреплены и формируют “первичные лимфатические клапаны”. Свободные части эндотелиальных клеток могут отодвигаться внутрь капилляра при повышении давления интерстициальной жидкости и пропускать жидкость в просвет лимфатического капилляра (слева). При повышении давления в капилляре первичные клапаны закрываются и не пропускают лимфу в интерстициальное пространство (справа).

разование в ЛЭК аквапорина-2, что может повышать проницаемость ЛЭК для оптимизации дренажа тканей [84].

Недавно также были получены данные, свидетельствующие об активном участии ЛЭК в формировании лимфы. Так, при исследовании млечных сосудов кишечника в цитоплазме ЛЭК было обнаружено большое количество липидсодержащих везикул, которые перемещались в базально-апикальном направлении, что свидетельствует об участии активного транспорта в образовании лимфы [36]. В другой работе при исследовании ЛК кожи уха мыши после введения в кожу альбумина в цитоплазме ЛЭК было обнаружено большое количество экзогенного альбумина. Было показано, что поглощение альбумина происходило как кавеолами, так и везикулами, покрытыми клатрином [121]. Таким образом, в ЛК наряду с парацеллюлярным транспортом веществ, в основе которого лежат колебания интерстициального давления, функционирует и трансцеллюлярный транспорт: ЛЭК поглощают растворенные вещества из интерстициального пространства с помощью механизмов везикулярного транспорта. Все большее количество данных свидетельствует, что трансцеллюлярный транспорт жидкости и растворенных веществ, опосредованный внутриклеточными везикулами, является важным активным компонентом лимфообразования, т.е. образование лимфы в тканях может активно регулироваться ЛЭК ЛК [121].

Наличие “пуговичных” соединений между ЛЭК и способность первичных лимфатических клапанов к открыванию–закрыванию позволяет ЛК не только захватывать жидкость, но и рекрутировать иммунные клетки: активированные CCR7-позитивные ДК и Т-лимфоциты, а также моноциты, макрофаги и В-клетки, хотя и в меньшем количестве [105, 113]. В исследованиях на коже уха мыши было показано, что миграция ДК в тканях происходит случайным образом до тех пор, пока клетки не достигнут расстояния ~90 мкм от ЛК, после чего их миграция становится направленной

и постоянной [133]. Поступление ДК в ЛК длительное время считали пассивным процессом, в основном управляемым потоком. Однако недавние исследования, демонстрирующие участие ряда молекул, экспрессируемых ЛЕС, в миграции ДК к ЛУ, указывают на молекулярную регуляцию процесса проникновения [79]. За последние 15 лет было выявлено несколько медиаторов миграции ДК в ЛК, тем не менее, общепризнанно, что основной движущей силой интерстициальной миграции и трансмиграции ДК в состоянии покоя и воспаления является хемотаксис, создаваемый в первую очередь хемокином CCL21, секретируемым ЛЭК, и его рецептором на ДК, связанным с G-белком CCR7. Эта направленность движения обусловлена, как уже было описано ранее, гаптотактическим градиентом хемокина CCL21, зафиксированным на коллагене и гепарансульфатах в окружающем интерстициальном матриксе. Миграция ДК происходит за счет “амебоидного движения”, при котором CCL21 направляет перемещение ДК через трехмерный коллагеновый матрикс [87].

Анализ изображений с интервальной съемкой, проведенный в последние годы, предоставил новые важные сведения о процессе миграции ДК из тканей в ЛУ. В частности, эти исследования показали, что перемещение ДК из тканей в ЛУ происходит в несколько этапов, на каждом из которых проявляется действие градиента CCL21. Первый этап — это перемещение CCR7-экспрессирующих ДК к ЛК по иммобилизованному в интерстиции перилимфатическому градиенту CCL21 [133]. Необходимо отметить, что максимальная концентрация CCL21 создается на люминальной поверхности ЛЭК, которая при приближении ДК к ЛК способствует их переносу в просвет ЛК — трансмиграции ДК через стенку ЛК [99]. Размеры отверстий в первичных лимфатических клапанах (<3 мкм) и базальная мембрана с небольшими фенестрами представляют собой определенный барьер для ДК, что вынуждает их изменять свою форму при прохождении через порталы [91]. Бы-

ло отмечено, что мигрирующие ДК вступают в физический контакт с базальной мембраной и расширяют отверстия в базальной мембране до ~2 мкм [112]. После пересечения базальной мембраны мигрирующие ДК сталкиваются с ЛЭК и проходят через первичные клапаны в просвет ЛК [91]. Визуализация этого процесса с высоким разрешением в эксплантатах уха мыши показала, что проникновение ДК сопровождается деформацией как ДК, так и ЛЭК и изгибом участков мембраны ЛЭК внутрь ЛК. Установлено, что процесс взаимодействия ДК с ЛЭК и трансмиграции через стенку ЛК довольно длительный и занимает от 30 до 60 мин [91].

Оказавшись внутри ЛК, ДК длительное время активно ползают по внутренней поверхности стенок ЛК в разных направлениях (полунаправленное патрулирование), но преимущественно в сторону собирающих ЛС [112]. Расчеты показывают, что скорость тока лимфы в ЛК (5–8 мкм/мин) слишком низкая для поддержания пассивного перемещения ДК и Т-клеток в просвете ЛК. Эти клетки вместо лимфотока используют существующий на люминальной поверхности эндотелиоцитов хемотаксический градиент CCL21 [87]. Таким образом, был раскрыт еще один механизм, с помощью которого CCL21 способствует транспортировке ДК: он направляет внутрилимфатическую миграцию ДК из ЛК в ЛС и тем самым способствует более эффективному продвижению ДК по лимфатической сети [112]. Пассивный транспорт ДК с потоком лимфы наблюдается только в нижележащих собирающих ЛС, в которых пиковые скорости лимфотока достигают несколько миллиметров в минуту, т.е. на три порядка выше по сравнению с ЛК [37].

Синтез CCL21 заметно активируется в ЛЭК в ответ на воспаление, в результате чего хемокин накапливается во внутриклеточных запасных везикулах, готовых к секреции, особенно на базолатеральной поверхности эндотелия, где мигрируют лейкоциты [21]. Повышенная экспрессия в ЛЭК CCL21 способствует усилению миграции ДК в ЛК. Помимо CCL21, ЛЭК синтезируют множество других хемокинов, которые являются хемотаксическими для Т-клеток, ДК и моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих рецепторы, связанные с G-белком. Как и в случае с CCL21, все они активируются при воздействии на эндотелий воспалительных цитокинов или других воспалительных стимулов [65, 124]. Если в физиологических условиях ДК могут проникать в ЛК и мигрировать в ЛУ независимо от интегринов, то при воспалении в миграции ДК в ЛУ участвуют молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 [69, 128].

Несомненно, что и многие другие молекулы адгезии, расположенные внутри и вокруг пучков соединений ЛЭК, способствуют трансмиграции ДК. Имеются подтверждения, полученные в ходе различных исследований *in vitro* и *in vivo*, что маннозный рецептор, ALCAM

(CD166), L1CAM, 4-1BB (CD137), CD99 и CD31 (PECAM-1) вовлечены в этот процесс [116]. Однако точная функциональная роль, которую играет каждый из этих рецепторов, и то, как они индивидуально управляются в процессе трансмиграции ДК, еще предстоит выяснить.

Пройдя через стенку ЛК, мигрирующие ДК попадают в просвет сосуда и продолжают дальнейшее движение к дренирующим ЛУ. ДК перемещаются в ЛК со скоростью, лишь незначительно превышающей скорость их движения в интерстициальном пространстве. Полагают, что некоторое увеличение скорости перемещения ДК в ЛК связано с тем, что, в отличие от интерстиция, в просвете ЛК клеткам не нужно протискиваться через плотный внеклеточный матрикс [87]. Прижизненная визуализация показала, что ДК мигрируют в ЛК даже медленнее, чем сама лимфа, и что большинство трансмигрировавших ДК не переносятся пассивным потоком, а скорее ползут по люминальной поверхности ЛК [112]. Скорость и направление внутрипросветного ползания ДК не зависят от изменений лимфотока, ползание продолжается даже в его отсутствие [98].

Было установлено, что ползание ДК вызывает хемотаксисом, ДК перемещаются в соответствии с физическими градиентами CCL21, секвестрированным на поверхности ЛЭК, о чем свидетельствуют данные конфокальной и иммунной электронно-микроскопической визуализации ЛС дермы мыши [99]. Получается, что в ЛК поток лимфы не перемещает клетки за счет физического движения, а создает хемотаксические градиенты, в соответствии с которыми ДК ползают по ЛК. Необходимая сила для ползания обеспечивается интегрином $\beta 2$ и ICAM-1 на люминальной поверхности эндотелия, экспрессия которого значительно повышается при воспалении [87]. Также имеются данные, что такое неупорядоченное ползание регулируется взаимодействиями между расположенным на люминальной поверхности ЛЭК LYVE-1 и CD44, закрепленным на гликокаликсе ДК [63].

CCL21 является хемокином, управляющим входом в ЛК не только ДК, но и входом Т-клеток, в частности популяцией CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, которые выходят из кровеносных капилляров для патрулирования воспаленных тканей. Как правило, почти все Т-клетки, которые мигрируют в афферентную лимфу, экспрессируют CCR7 и хемотаксически реагируют на CCL21 [34]. Это группа мигрирующих CCR7⁺ Т-клеток, которые в конечном итоге могут повторно попасть в кровь через грудной проток, в отличие от других CCR7⁻ Т-лимфоцитов, которые остаются резидентными в тканях в качестве часовых. Для мигрирующих Т-клеток так же, как и для ДК, характерно полунаправленное ползание по внутренней поверхности ЛК. Отмечается, что скорость внутрипросветного ползания Т-клеток в стацио-

нарном состоянии составляет около 4 мкм/мин и заметно увеличивается (до 12 мкм/мин) в ЛК воспаленной кожи мышей. Увеличение скорости ползания Т-клеток поддерживается интегрин-опосредованными адгезивными взаимодействиями с ICAM-1 на внутренней поверхности эндотелия [57, 117]. Достигнув первых сокращающихся ЛС, Т-клетки начинают катиться со скоростью, достигающей 300 мкм/мин. В более крупных ЛС мигрирующие лейкоциты сталкиваются со значительным увеличением скорости тока лимфы (>1 мм/мин), что, вероятно, делает внутрипросветное ползание излишним, и они перемещаются с потоком лимфы. Переход к потоковому движению позволяет лейкоцитам ускоряться в сотни и тысячи раз и является ключевым моментом для своевременного поступления лейкоцитов в ЛУ [12].

Имеются данные, что нейтрофилы также используют механизм хемотаксиса CCL21 для проникновения в ЛК. Кроме этого, трансмиграция нейтрофилов регулируется с помощью CXCL8 на ЛЭК и его рецепторов CXCR1/2 на нейтрофилах [90]. При исследовании воспаленной кожи у мышей, популяция нейтрофилов, мигрирующих в ЛК, была идентифицирована исключительно как CCR7⁺, и при ингибировании CCL21 трансмиграция нейтрофилов практически прекращалась [21]. Нейтрофилы также ползают в просвете ЛК в основном вниз по течению к лимфатическим коллекторам и с примерно такими же скоростями (в среднем 6–13 мкм/мин), что и ДК и Т-клетки. Как и в случае с последними, было показано, что миграция нейтрофилов определяется гаптотактическим градиентом CCL21, секвестрированном на внутренней поверхности ЛК в направлении тока лимфы, силами, опосредованными интегрином $\beta 2$ и ICAM-1 [57].

В экспериментах с визуализацией ЛК было установлено, что ДК и Т-клетки, мигрирующие в дренирующие ЛУ, проводят много часов, ползая и задерживаясь в ЛК [99]. В это время клетки находятся в тесном контакте с эндотелием, что позволяет лейкоцитам и ЛЭК “общаться” и влиять друг на друга. Полученные недавно данные показывают, что период ползания ДК по поверхности ЛК сменяются остановками, порой довольно продолжительными [87]. Подобные остановки ДК в просвете ЛК представляются крайне важными, особенно в свете недавних сообщений о том, что ДК останавливаются во время такой миграции с целью формирования долгоживущих МНС-зависимых взаимодействий с антиген-специфическими Т-клетками [63]. Ранее сообщалось, что в ЛК людей были обнаружены клеточные агрегаты (кластеры), содержащие ДК и CD4⁺ Т-клетки [131]. Поскольку кластеризация и скопление Т-клеток являются характерными фазами активации Т-клеток в ЛУ, авторы исследования полагают, что в ЛК Т-клетки в составе кластеров могут взаимодействовать с ДК. Высказывается предпо-

ложение, что на поверхности ЛЭК в контакты с ДК вступают как CD4⁺ эффекторные Т-клетки, так и регуляторные Т-клетки, которые в интерстициальном пространстве не встретились с родственными антигенами. Авторы также наблюдали Т-клетки, которые выходили из ЛК обратно в окружающие ткани, количественная оценка показала, что в течение периода визуализации (45 мин) в общей сложности от 5 до 10% Т-клеток вышли из ЛК в интерстициальное пространство. Полагают, что контакт с родственным антигеном внутри ЛК позволяет Т-клетке активироваться и “получить указание выйти из ЛК обратно в окружающие ткани и продолжить поиски антигена”. Такое поведение способствует ускорению иммунологического надзора, поскольку эти клетки будут перемещаться по короткому пути, а не рециркулировать через ЛС, дренирующие ЛУ и кровь. При этом не было обнаружено ни одной ДК, выходящей из ЛК в интерстициальное пространство [46].

ЛЭК обладают несколькими механизмами регуляции взаимодействия ДК и Т-клеток. ЛЭК способны модулировать иммунный ответ как посредством прямого взаимодействия с иммунными клетками, включая ДК и Т-клетки, так и посредством секреции хемокинов и цитокинов. В физиологических условиях прямые взаимодействия ЛЭК и Т-клеток приводят к усилению апоптоза CD4⁺ Т-клеток и анергии и дисфункции CD8⁺ Т-клеток, что способствует толерантности. ЛЭК также активируют молекулы адгезии, молекулы МНС и другие факторы, которые помогают поддерживать популяции регуляторных Т-клеток и Т-клеток памяти и ингибируют созревание ДК. Во время воспаления ЛЭК могут продуцировать такой фактор, как NO, который ингибирует пролиферацию Т-клеток. После разрешения воспаления ЛЭК могут сохранять антигены в течение длительных периодов времени (явление, называемое архивированием антигенов) и передавать их ДК, тем самым способствуя поддержанию иммунологической памяти. Высказывается мнение, что ЛЭК в ЛК могут выполнять такие же иммуномодулирующие функции, как и в дренирующих ЛУ [56].

Таким образом, в ЛК осуществляются адаптивные взаимодействия ЛЭК, ДК и Т-клеток. ЛЭК ЛК способны различными способами модулировать иммунные функции: с одной стороны, они инициируют и облегчают адаптивные иммунные реакции, а с другой — устраняют воспаление, подавляют иммунитет или способствуют толерантности путем продукции различных иммуносупрессивных факторов, таких, например, как TGF- β и iNOS [29].

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ СОСУДЫ

ЛК переходят в посткапилляры, а последние — в ЛС, часто называемые лимфатическими коллекторами или собирательными сосудами. Эти

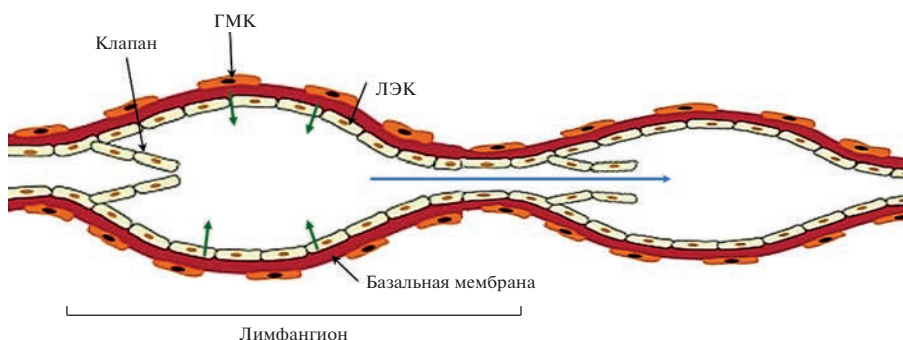


Рис. 3. Строение лимфатического сосуда. Сегмент лимфатического сосуда от одного клапанного участка до другого называется лимфангионом. ГМК — гладкомышечная клетка, ЛЭК — лимфатическая эндотелиальная клетка. Зеленые стрелки показывают направление силы, развиваемой ГМК лимфангиона при сокращении. Синяя стрелка показывает направление лимфотока при сокращении ГМК дистального лимфангиона.

сосуды собирают лимфу из ЛК и транспортируют ее вниз по течению к ЛУ. В отличие от стенки ЛК, имеющей прерывистую базальную мембрану и ЛЭК, которые неплотно соприкасаются друг с другом и формируют “пуговичные соединения”, пропускающие инерстициальную жидкость в ЛК, стенка ЛС имеет непрерывную базальную мембрану, поверх которой располагается слой гладкомышечных клеток (ГМК). Еще одно важное различие между этими двумя элементами лимфатического сосудистого русла имеется на уровне межклеточных соединений, ЛЭК ЛС формируют плотные контакты из соединительных молекул адгезии (CD31, VE-кадгерин и др.) по всему периметру (“застежки-молнии”). В физиологических условиях наличие подобных соединений и непрерывная базальная мембрана делают стенку ЛС непроницаемой для клеток и крупных молекул [107].

ЛС образуют сеть взаимосвязанных иерархических каналов, так что в итоге существуют магистрали, по которым в основном осуществляется лимфоток, и коллатерали, по которым ток лимфы в физиологических условиях незначителен или отсутствует. Основная функция ЛС заключается в транспорте лимфы в дренирующие ЛУ и, в конечном итоге, за пределы ЛУ в эфферентные ЛС. ЛС имеют внутрипросветные двустворчатые клапаны, которые разделяют ЛС на отдельные сегменты — лимфангионы, сокращающиеся, как правило, автономно и независимо от соседних лимфангионов (рис. 3) [4]. Клапаны предотвращают отток лимфы обратно к тканям после каждого цикла сокращения лимфангиона. Клапаны открываются и закрываются в зависимости от величин давления по обе стороны от створок клапана. Когда давление в дистальном лимфангионе выше, чем в проксимальном, створки открываются и лимфа перемещается в проксимальный лимфангион, а при изменении направления градиента давления створки клапана закрываются, что делает невозможным возврат лимфы в дистальный лимфангион [3].

В стенке крупных ЛС выделяют три слоя ГМК, которые являются высокоспециализированными и

уникальными, они экспрессируют смесь изоформ миозинов сердечных, скелетных и сосудистых гладких мышц, которые делают их способными не только изменять тонус, но и быстро сокращаться [5, 103]. При электронно-микроскопическом исследовании стенки ЛС хорошо видны многочисленные плотные контакты между ГМК, объединяющие их в пределах лимфангиона в структурно-функциональную единицу. В цитоплазме ГМК большое количество митохондрий, что свидетельствует о способности ГМК генерировать значительное количество энергии [2]. В пределах лимфангиона имеется группа ГМК, которые выполняют функцию пейсмекера, не только генерирующего потенциалы действия, но и активно реагирующего на величину трансмурального давления [74]. Благодаря наличию плотных контактов, ГМК лимфангиона, подобно кардиомиоцитам в сердце, сокращаются синхронно и способны развивать значительную силу: в эксперименте при окклюзии одиночные лимфангионы развивали давление до 60 см водн. ст. [3, 5]. ЛС фактически представляют собой цепочки лимфатических микросердец (лимфангионов), которые перекачивают лимфу на значительное расстояние, вплоть до впадения основного лимфатического коллектора организма — грудного протока в крупные вены шеи.

Литературные данные свидетельствуют, что собирательные ЛС не участвуют в иммунных реакциях. Если рассматривать ЛС с позиций иммунологии, то они являются всего лишь транспортными магистралями, обеспечивающими связь тканей с иммунной системой посредством переноса ДК, лимфоцитов, антигенов и цитокинов [132]. Характер перемещения ДК при переходе их из ЛК в ЛС изменяется принципиально. Показательная визуализация показывает, что если в ЛК иммунные клетки активно ползают по стенке ЛК, медленно перемещаясь к выходу из ЛК, то при переходе в первые сегменты собирательных ЛС ДК и лимфоциты отделяются от ЛЭК и увлекаются потоком лимфы, переходя от активного движения к пассивному за счет сокращений лимфанги-

онов. Скорость перемещения иммунных клеток существенно возрастает и в физиологических условиях достигает сотен микрометров и даже нескольких миллиметров (в крупных ЛС) в секунду [68]. Таким образом, переход ДК и лимфоцитов к пассивному перемещению в ЛС представляет собой решающий шаг, необходимый для своевременного прибытия клеток в дренирующие ЛУ.

В воспаленных тканях скорость лимфотока изменяется. Повышение проницаемости кровеносных капилляров и венул, наблюдающееся при воспалении, приводит к образованию значительных объемов лимфы, что сопровождается быстрым расширением ЛК и ЛС. При этом ауторегуляторные механизмы, характерные для ЛС [5], способствуют увеличению амплитуды сокращений ГМК лимфангионов, увеличению их систолического объема и, как следствие, увеличению лимфотока. Небольшое расширение ЛС способствует улучшению оттока избытка интерстициальной жидкости, в то же время чрезмерное растяжение может привести к нарушению транспорта жидкости и замедлению разрешения отека и воспаления. Имеются данные, что выраженное воспаление часто сопровождается урежением частоты и уменьшением амплитуды сокращений лимфангионов [1, 6]. Основными эффекторами, приводящими к нарушению прокачки лимфы, являются некоторые цитокины, реализующие свое действие посредством экспрессии индуцибельной NO-синтазы [13, 23]. Наблюдаемое в подобных случаях снижение лимфатического оттока приводит к накоплению в тканях медиаторов воспаления, которые в норме выводятся с лимфой и влияют на перенос иммунных клеток в ЛУ. Это может нарушать иммунные регулирующие пути, которые зависят от связи между тканью и ЛУ [123].

При воспалении макрофаги в тканях продуцируют VEGF-C, который стимулирует лимфангиогенез в ЛК и гипертрофию собирающих ЛС. Это облегчает иммунный ответ за счет мобилизации дендритных клеток и увеличения способности ЛС транспортировать большие объемы лимфы и, следовательно, способствует восстановлению тканевого гомеостаза и разрешению воспаления [82]. ЛС реагируют на воспаление не только гипертрофией, но и изменением проницаемости стенки ЛС. Классическим примером подобного ремоделирования являются изменения ЛС кишечника при болезни Крона. Стенка кишечника человека содержит четыре отдельных лимфатических капиллярных русла, которые берут начало в различных анатомических пространствах и дренируют их [94]. Эти лимфатические капиллярные сети реабсорбируют множество критических антигенов, а млечные сосуды ворсинок переносят пищевой жир, упакованный в хиломикроны. В итоге брыжеечные ЛС и ЛУ подвергаются периодическим высоким жировым нагрузкам, в которых помимо жирных кислот пищевого происхождения содер-

жатся и липиды, синтезированные бактериями кишечника. Еще в первых описаниях болезни Крона отмечалось, что болезнь характеризуется выраженным лимфангитом. Позднее было установлено, при болезни Крона в собирательных ЛС образуются третичные лимфоидные структуры, которые препятствуют току лимфы к дренирующим ЛУ. В результате – мигрирующие ДК не могут попасть в дренирующие ЛУ. Они накапливаются в афферентных ЛС и вместе с хиломикронами выходят через стенку ЛС, которые, в результате хронического воспаления, становятся негерметичными, в окружающий ЛС жир. Выходящие за пределы ЛС ДК и хиломикроны стимулируют воспалительный процесс в окружающих тканях, что дополнительно увеличивает проницаемость стенки ЛС, формируя, таким образом, порочный круг [110].

В физиологических условиях трансмиграция иммунных клеток через стенку собирательных ЛС не происходит. Однако недавние данные свидетельствуют, что повышенная проницаемость стенки коллекторных ЛС при воспалении создает условия для проникновения ДК из тканей в просвет ЛС. Методом покадровой визуализации было показано, что в воспаленной ткани ДК проникают в собирательные ЛС кожи, минуя этап медленного активного ползания в ЛК [15]. Исследования миграции *in vivo* показали, что проникновение ДК в ЛС при воспалении сокращает общее время, необходимое им для миграции из периферической ткани в ЛУ. Основной молекулой, обеспечивающей повышение проницаемости стенки ЛС, является VCAM-1, который при воспалении экспрессируется в ЛЭК ЛС в значительно большей степени по сравнению с ЛЭК ЛК [15]. При воспалении в процесс привлечения и переноса ДК через стенку ЛС вносят свой вклад также некоторые хемокины. Было показано, что два из них – а именно, CXCL12 и CX3CL1, при воспалении регулируют перемещение ДК к дренирующим ЛУ. При воспалении выраженная в ЛЭК ЛС экспрессия хемокинов CXCL12 и CX3CL1 оказывает на ДК такое же влияние, что и CCL21 в ЛК [15]. Попадая непосредственно в сегменты лимфатических коллекторов ДК, вероятно, избегают медленной активной миграции в капиллярах и быстрее достигают ЛУ, чем основная масса ДК, проникших через капилляры. Полагают, что этот эволюционно сформированный механизм позволяет значительно ускорить доставку ДК из очага воспаления в дренирующие ЛУ, что способствует ускорению развития иммунных реакций.

Вполне очевидно, что более быстрая доставка ДК в ЛУ и индукция адаптивного иммунитета может быть выгодным в отношении инфекций, вызываемых быстро размножающимися патогенами. Кроме того, все больше данных свидетельствует о том, что ЛЭК ЛК выполняют иммуномодулирующие функции и экспрессируют молекулы, которые могут подавлять созревание ДК [32]. Таким

образом, проникновение ДК в коллекторы позволяет не только избежать задержки в ЛК, но и уклоняться от иммуносупрессивного влияния ЛЭК ЛК. Этот путь миграции используется только частью ДК, в более поздние сроки основную массу ДК составляют клетки, проникшие через ЛК. Представляется интересным, что и некоторые регуляторные Т-клетки проникают в лимфатическую систему, используя этот, зависимый от VCAM-1, путь миграции [25].

Собираательные ЛС экспрессируют цитокиновые и толл-подобные рецепторы [43] и реагируют на воспалительные стимулы не только изменениями пролиферации и проницаемости [10]. ЛЭК периферических ЛС также могут влиять на миграцию лейкоцитов, модулируя доступность хемокинов посредством экспрессии атипичного хемокинового рецептора D6 (“поглотитель хемокинов”) [70]. Показано, что ЛЭК в ЛС кожи и кишечника человека экспрессируют значительное количество D6. Возрастание экспрессии D6 при воспалении, возможно, нейтрализует воспалительные β -хемокины и предотвращает индуцированную хемокинами прочную адгезию лейкоцитов к ЛЭК. Подобный антиадгезионный механизм улучшает перенос в ЛУ лейкоцитов, попавших в ЛС.

Одним из важнейших открытий последних лет в лимфологии и иммунологии является установление факта поглощения и архивирования антигенов ЛЭК ЛК и ЛС. Tamburini et al. показали, что поглощенные ЛЭК антигены длительное время сохраняются в ЛЭК с целью последующей передачи обратно в ДК или другим антигенпрезентирующим клеткам [129]. В стационарных условиях ЛЕС могут презентировать собственные антигены, чтобы вызвать толерантность Т-клеток либо посредством экспрессии антигенов периферических тканей, либо путем приобретения внеклеточных антигенов посредством фагоцитоза, а также посредством поглощения предварительно загруженных молекул МНС II из ДК [102]. Молекулярные механизмы, посредством которых ЛЭК захватывают и удерживают антиген, пока неясны. Однако известно, что в физиологических условиях ЛЕС экспрессируют молекулы МНС класса I и МНС класса II [97]. Какими бы ни были механизмы переноса антигена, понятно, что некоторые ДК, переносимые лимфой из периферических тканей, захватывают антиген из ЛЭК в процессе миграции по ЛК и ЛС и переносят его в ЛУ, где представляют лимфоцитам. Авторы исследования полагают, что лимфодренаж в физиологических условиях способствует периферической толерантности, доставляя собственные АГ к лимфоцитам, находящимся в ЛУ и обеспечивая постоянную экспозицию периферических антигенов ЛЭК, которые поддерживают толерогенную перекрестную презентацию таких антигенов [55]. Интересно, что подобный механизм используется не только для хранения собственных анти-

генов, но и для архивирования вирусных антигенов. Впоследствии эти антигены переносятся в ДК для стимуляции Т-клеток памяти и усиления защитного иммунитета [114].

ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ

Лимфа, перемещаемая по афферентным ЛС за счет ритмических сокращений лимфангионов, обязательно проходит через один или несколько ЛУ. У человека, по данным разных авторов, насчитывается от 500 до 800 ЛУ. В большинстве случаев ЛУ имеют округлую, несколько уплощенную форму, диаметром от нескольких мм до нескольких см. Снаружи ЛУ покрыт соединительнотканной капсулой, в которую включены пучки ГМК. Соединительная ткань из капсулы продолжается в трабекулы – внутренние перегородки ЛУ. Капсула и трабекулы в ЛУ выполняют функцию каркаса. В ЛУ представлена сложная сеть лимфатических синусов, окружающих и пронизывающих высокоорганизованную паренхиму, структурной основой которой являются стромальные клетки, создающие оптимальную среду для активации и протекания иммунных ответов [7, 80]. Ряд авторов рассматривают лимфатические синусы ЛУ как продолжение периферической лимфатической сети, хотя они сильно отличаются как от ЛК, так и от собирательных ЛС уникальными структурными и молекулярными особенностями. Распределенные по всему телу ЛУ являются вторичными лимфоидными органами, фильтрующими лимфу и играющими ключевую роль в адаптивном иммунитете. Они представляют собой важный перекресток, где резидентные и мигрирующие иммунные клетки взаимодействуют, чтобы инициировать антиген-специфические иммунные ответы [88].

В ЛУ принято выделять три зоны: кора, паракортикальная зона и мозговое вещество. Кора включает лимфоидную ткань, образующую лимфатические узелки (В-зависимые зоны) и межузелковые скопления клеток. Здесь имеются зародышевые центры, где В-клетки пролиферируют в плазматические клетки, секретирующие антитела. В этих областях также присутствуют макрофаги вместе с ДК. Макрофаги и ДК улавливают антигены и представляют их на своей поверхности В-клеткам.

Под корковым слоем находится паракортекс. Основными отличительными чертами паракортикальной зоны являются отсутствие лимфоидных узелков и большое количество Т-лимфоцитов ($CD4^+$ и $CD8^+$). Здесь происходит их антиген-зависимая пролиферация и дифференцировка с формированием различных субпопуляций. В паракортикальной зоне рядом с лабиринтами располагаются венулы с высоким эндотелием (HEV), через которые циркулирующие лимфоциты попадают в паренхиму узла. HEV экспрессируют аквапорин-1 и участвуют в поглощении воды из лимфы, поступающей по афферентным ЛС.

Мозговое вещество образовано ветвящимися и анастомозирующими тяжами лимфоидной ткани, между которыми располагаются мозговые синусы. В мозговой ткани представлено большое количество плазматических клеток, а также В-лимфоциты и макрофаги (в меньшем количестве). Плазматические клетки могут длительно находиться в мозговой ткани и активно секретировать антитела, часть этих клеток с лимфой поступает в кровоток.

Синусы ЛУ. Под капсулой ЛУ располагается *субкапсулярный синус (СКС)* — узкое пространство, сформированное ЛЭК ЛУ и пронизанное отростками ЛЭК и тонкими ретикулярными волокнами. В коре и паракорткесе расположены *трабекулярные синусы*, переходящие в мозговом веществе в *большой мозговой синус* (рис. 4). Все синусы имеют выстилку из ЛЭК, отростки ЛЭК и ретикулярных клеток формируют в просвете синусов сложную трехмерную сеть, поры которой имеют размеры, не превышающие размеры ДК и лимфоцитов, так что эти клетки, протискиваясь через поры сети, контактируют с большим количеством ЛЭК и макрофагов. Жидкость и мигрирующие клетки, прибывающие в ЛУ, проходят через ЛУ преимущественно в следующем порядке: СКС, трабекулярные синусы, мозговой синус. Часть лимфы и мигрирующих клеток также попадают в кору через отверстия в дне СКС.

Дно СКС выстлано слоем уплощенных ЛЭК. Синусоидальные ЛЭК имеют многочисленные поверхностные инвагинации, цитоплазматические везикулы, транспортные каналы и мультивезикулярные тельца, которые указывают на активные эндоцитозные процессы [59]. Проникновение частиц через ЛЭК дна СКС происходит очень быстро, у мышей введенные меченые молекулы массой около 150 кДа специфически окрашивают свои клетки-мишени в паренхиме дренирующих ЛУ через несколько секунд после инъекции. Было установлено, что перенос антител через ЛЭК пола СКС является независимым от макрофагов [66].

Между ЛЭК СКС располагаются многочисленные *макрофаги*. Макрофаги СКС имеют “головку”, которая выступает в просвет СКС, и длинные “хвостовые” отростки, которые простираются в нижележащий В-фолликул, при этом “шейка” плотно прилегает к ЛЭК дна СКС ЛУ (рис. 4Б). Дно СКС заселяют не только макрофаги СКС, но и некоторое количество ДК. Макрофаги СКС и ДК могут непосредственно захватывать патоген или частицы из лимфы, проходящей по СКС. Многофотонная прижизненная микроскопия показала, что расположенные на дне макрофаги СКС функционируют как “липучка” для захвата частиц вируса [64]. Функция “липучки” макрофагов дна СКС также проявляется и по отношению к бактериям, передающимся через лимфу [20, 64]. Макрофаги СКС захватывают поступающие с лимфой вирусы и иммунные комплексы своими “головками”, а затем перемещают

эти частицы в область “хвостов” для контакта с фолликулярными В-клетками. Фолликулярные В-клетки мигрируют между хвостовыми отростками макрофагов СКС, совершая “случайные блуждания” по фолликулу, и часто вступают в тесный контакт с макрофагами. Имеются данные, что В-клетки получают антиген непосредственно от макрофагов через их В-клеточный рецептор [64].

Макрофаги СКС, как и макрофаги других тканей, являются фагоцитирующими клетками, которые захватывают и разрушают частицы и патогены и высвобождают медиаторы, информирующие адаптивную иммунную систему об опасности [53]. Эти макрофаги захватывают свободно плавающие крупные и средние антигены в афферентной лимфе в течение нескольких минут после их появления в СКС, в то время как мелкие антигены могут проникать в кондуиты ЛУ, где они захватываются резидентными ДК ЛУ [75]. Установлено, что первая волна активации иммунных реакций в ЛУ происходит за несколько часов до того, как ДК тканевого происхождения, несущие антиген, попадают в ЛУ. Фактически, даже в отсутствие мигрирующих в тканях ДК резидентные ДК ЛУ способны генерировать защитный иммунный ответ против вторжения патогенов [45]. Таким образом, резидентные макрофаги ЛУ функционируют как передняя линия иммунной защиты от патогенов.

Макрофаги СКС имеют относительно низкую фагоцитарную активность и не могут уничтожать микробы напрямую [41], но обладают способностью продуцировать значительное количество цитокинов [86]. После активации макрофаги СКС функционируют, связываясь с другими резидентными клетками ЛУ или рекрутируя другие клетки в СКС, чтобы обеспечить быстрый и сильный антимикробный ответ на переносимые лимфой антигены. В этом случае натуральные киллеры становятся подвижными, мигрируют в СКС и задерживаются в нем на протяжении нескольких часов. Их число в течение первых трех суток после заражения возрастает в 10–15 раз [35, 54].

Макрофаги СКС в каждом конкретном случае продуцируют различные цитокины с целью запустить наиболее эффективные типы иммунных реакций, что приводит к рекрутированию различных иммунных клеток против разных патогенов, поступающих с лимфой. В ответ на переносимые лимфой вирусные возбудители макрофаги СКС продуцируют α -интерферон, в итоге они дополнительно рекрутируют плазматитоидные ДК в СКС для инициации противовирусного иммунитета. В случае бактериальной инфекции значительно возрастает продукция γ -интерферона. Дефицит макрофагов СКС сопровождается значительным снижением продукции цитокинов и ограничивает привлечение важных врожденных иммунных клеток [67]. Это также негативно влияет на инициацию адаптивного иммунитета.

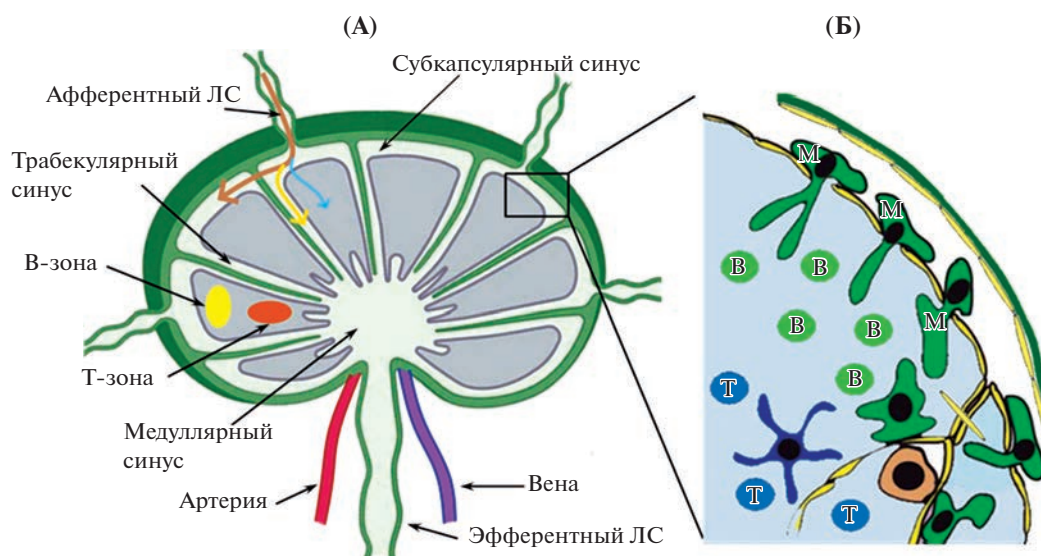


Рис. 4. Строение лимфатического узла: А — лимфатический узел в целом. Стрелками показаны потоки лимфы, поступающей в субкапсулярный синус лимфатического узла: *коричневая* — основной поток лимфы по субкапсулярному синусу, *желтая* — поток по трабекулярному синусу, *синяя* — поток низкомолекулярных частиц в фолликулы лимфатического узла. Б — увеличенный фрагмент лимфатического узла, субкапсулярный синус с ЛЭК, расположенными на капсуле (потолок) и ЛЭК, расположенными на паренхиме ЛУ (пол). Показаны В- и Т-лимфоциты и макрофаги субкапсулярного синуса (М), погруженные в паренхиму и выступающие в просвет субкапсулярного синуса.

Кортикальные синусы плотно заполнены выходящими лимфоцитами и, в отличие от СКС и медулярного синуса, содержат мало макрофагов. Поток лимфоцитов в разветвленной сети корковых синусов начинается в области слепых концов синусов. Многие корковые синусы расположены рядом с HEV и лимфоциты в физиологических условиях поступают в синусы в течение нескольких минут после попадания в ЛУ. Однако при воспалении лимфоциты быстро активируют CD69, что ограничивает их доступ к корковым синусам и вынуждает задерживаться в ЛУ, это ключевое событие для успешного иммунного надзора [64].

Медулярные синусы (МС) представляют собой многочисленные заполненные жидкостью пространства неправильной формы, выстланные ЛЭК и пересекаемые тонкими ретикулярными тяжами. Они содержат многочисленные макрофаги МС, которые прикрепляются к стенкам синусов и ретикулярным волокнам в просвете МС [81]. Медулярные макрофаги ЛУ известны своей способностью захватывать, фагоцитировать и уничтожать патогены, поступающие из очагов инфекции, что помогает предотвратить их системное распространение [41]. В первые часы после подкожной инъекции меченого антигена основным местом накопления метки в ЛУ является медулярная область, и меченый антиген выявляется в макрофагах МС. На основании морфологических особенностей (большие лизосомы и гетерогенные скопления везикул) и количества интернализованного меченого антигена эти клетки классифицируются как высокоактивные фагоциты [50].

МС также содержат лимфоциты, находящиеся в процессе выхода из ЛУ, и небольшое количество плазматических клеток. Мозговое вещество в состоянии покоя представляет собой небольшую часть ЛУ, но значительно увеличивается на пике реакции плазматических клеток. Полагают, что мозговое вещество ЛУ выполняет, по меньшей мере, три важнейших функции: 1) фагоцитоз и удаление патогенов и частиц антигенов из лимфы; 2) поддержание выживания короткоживущих плазматических клеток и 3) обеспечивает транспортную магистраль для выхода клеток и антител в эфферентную лимфу.

Стромальные клетки ЛУ. ЛУ имеют сложную высокоорганизованную архитектуру, сформированную стромальными клетками ЛУ и сформированную в субанатомически разделенные области, создающие оптимальные условия для индукции и протекания иммунных ответов [49]. Стромальные клетки формируют трехмерную сеть, которая является основой для миграции иммунных клеток. Имеются убедительные доказательства того, что стромальные клетки ЛУ обладают иммунологическими свойствами, которые имеют решающее значение для выживания и регуляции иммунных клеток, а также для поддержки структуры ЛУ. Лимфоциты, находящиеся в ЛУ, интенсивно взаимодействуют со стромальными клетками на протяжении всего времени их пребывания в ЛУ. Помимо обеспечения структурной поддержки, стромальные клетки также обеспечивают сигналы выживания, питательные вещества, растворимые факторы и антигены, которые в совокупности необходимы для иммунного

надзора, а также для генерации и контроля адаптивных иммунных ответов [30].

Стромальные клетки ЛУ представляют собой две основные популяции: это эндотелиальные клетки (кровеносных сосудов и лимфатические) и фибробластные ретикулярные клетки (ФРК). В ЛУ выявлено несколько подмножеств эндотелиальных клеток кровеносных сосудов: это артериальные ЭК, пять подвидов капиллярных ЭК, два подвида венозных ЭК и медуллярные ЭК (209). Каждая разновидность ЭК выполняет свои специфические функции. Особо необходимо отметить эндотелий венул HEV. Эти клетки секретируют CCL21 и создают градиент для привлечения в ЛУ из крови Т-лимфоцитов и ДК, а также экспрессируют аквапорин-1, что позволяет обеспечить переход значительного количества воды из лимфы в кровь [76].

Лимфатические эндотелиальные клетки (ЛЭК) в ЛУ довольно гетерогенны, в ЛУ человека выявлено шесть подвидов ЛЭК. В СКС ЛУ были идентифицированы две разновидности ЛЭК: потолочные ЛЭК (слой ЛЭК, обращенный к капсуле) и напольные ЛЭК (покрывают паренхиму), все они участвуют в трансмиграции лимфоцитов в ЛУ [127]. Отростки ЛЭК пересекают СКС от потолка ЛУ до пола, образуя трехмерное сито для фильтрации поступающих клеток и крупных частиц. На дне синуса ЛЭК экспрессируют TNFRSF9, CCL20 и CXCL5 и привлекают зрелые В-клетки, Т-клетки и ДК. ЛЭК потолка СКС выполняют важнейшую функцию нейтрофилизации CCL19, CCL21 и CCL25, они поглощают и инактивируют эти хемокины, способствуя тем самым миграции лимфоцитов в паренхиму ЛУ посредством транцитоза [119]. ЛЭК кортикальных и мозгового синусов экспрессируют CCL21 и SPHK1 (фермент, необходимый для производства сфингозин-1-фосфата (S1P), тем самым регулируя задержку или выход CCR7⁺ клеток из ЛУ [48]. CCL21 не только привлекает Т-лимфоциты, но и удерживает Т-клетки в ЛУ. В кортикальном синусе выход лимфоцитов регулируется с помощью ЛЭК, экспрессирующих S1P, который связывается с S1PR на Т-клетках. После клональной экспансии активированные Т-клетки подавляют CCR7 и активируют S1PR1, способствуя тем самым миграции в корковые синусы и в дальнейшем в МС и эфферентные ЛС [106]. В МС ЛЭК в сотрудничестве с макрофагами привлекают нейтрофилы во время развития инфекционного процесса [28]. ЛЭК МС также регулируют адгезию нейтрофилов в мозговом веществе ЛУ, что предотвращает распространение патогенов через ЛУ.

Как уже упоминалось ранее, не все антигены поглощаются ДК, часть их поступает в ЛУ в свободном виде. Свободные антигены, поступающие в СКС, имеют возможность перемещаться дальше как минимум четырьмя путями: 1) транцитоз через ЛЭК пола СКС, 2) попадание в кондуиты

ЛУ 3) поглощение макрофагами СКС и ДК, 4) медленная доставка в МС через трабекулярные синусы, без проникновения в паренхиму ЛУ. ЛЭК СКС играют центральную роль при сортировке антигенов, содержащихся в лимфе.

ЛЭК ЛУ экспрессируют эндоцитарные рецепторы и могут поглощать различные материалы, иногда в больших количествах. Например, наночастицы оксида железа, покрытые кремнеземом, преимущественно поглощались ЛЭК, выстилающими СКС, а не макрофагами, а вирусные частицы были обнаружены преимущественно в ЛЭК, выстилающих медуллярный синус [64]. Вирусные и вакцинные антигены обнаруживаются в ЛЭК ЛУ в течение как минимум 5 нед. после воздействия, т.е. ЛЭК ЛУ могут выполнять функцию резервуара для антигенов (архивирование антигена), облегчая индукцию защитных иммунных ответов при вакцинации и вирусной инфекции [122]. Хранение антигена может сопровождаться его медленным внутриузловым высвобождением даже после того, как острое воздействие периферического антигена прекратится. Подобный процесс представляет собой механизм, который может иметь особое значение для формирования долговременных иммунологических ответов. Предполагается, что ЛЭК ЛУ представляют антигены напрямую, но также возможно, что они индуцируют толерантность косвенно, перенося антигены в ДК или получая антигенные комплексы от ДК [38]. ЛЭК ЛУ также действуют как непрофессиональные антигенпрезентирующие клетки, экспрессируя МНС класса I и II, но не экспрессируя костимулирующие молекулы [78].

Недавно было показано, что ЛЭК ЛУ служат также петлей отрицательной обратной связи иммунной системы для противодействия чрезмерной активации Т-клеток. В частности, в воспаленных ЛУ ЛЭК ингибируют пролиферацию Т-клеток посредством секреции NO [241], тем самым контролируя пул активированных Т-клеток в ЛУ. Кроме этого ЛЭК могут ингибировать деление Т-клеток посредством экспрессии индолмин-2,3-диоксигеназы (IDO) [129].

Вторую группу стромальных клеток ЛУ составляют *фибробластные ретикулярные клетки (ФРК)*. ФРК являются иммунологически специализированными миофибробластами, они составляют в ЛУ до 50% всех клеток негематопоезического происхождения [39]. Они формируют в ЛУ трехмерную сеть с многочисленными межклеточными контактами, по которой мигрируют лейкоциты. ФРК продуцируют ретикулярные волокна и создают сеть проводников (кондуитов), по которой растворимые антигены и сигнальные молекулы быстро транспортируются глубоко в паренхиму ЛУ [96]. В ЛУ описано не менее 5 разновидностей ФРК, отличающихся по их расположению и экспрессии функциональных маркеров. ФРК обеспечивают прочность ЛУ и способность к быстрому измене-

нию размеров, а также формируют компартментализацию В- и Т-клеток, направляя движение лейкоцитов с помощью секреции хемокинов. Т-клетки и ДК находятся в постоянном контакте с ФРК, мигрируя по сети и сканируя друг друга на предмет антиген-специфического сродства.

ФРК паракортикальной зоны секретируют CCL19 и CCL21, привлекая тем самым CCR7⁺ наивные Т-клетки и ДК, которые перемещаются по сети ФРК в поисках антиген-специфических взаимодействий, оставаясь при этом в основном в паракортексе. ФРК также секретируют IL-7, который способствует выживанию Т-клеток [73]. ФРК обеспечивают поддержку ДК и их миграцию. Перемещение ДК является активным процессом, требующим амeboидного движения и наличия структуры, по которой можно ползать. ФРК создают такую структуру, а продуцируемый ими подопланин регулирует образование мембранных выпячиваний и подвижность ДК [9].

В настоящее время общепризнано, что лимфоидный компартмент ЛУ представляет собой структуру, экранированную от лимфы и крови, при этом клетки могут проходить через слой ЛЭК в кору ЛУ. Уникальная организация лимфоидного компартмента ЛУ создает среду с минимальным количеством жидкости, в которой плотно упакованные лимфоциты, перемещаясь по сети ФРК, могут взаимодействовать с ДК.

Единственное движение жидкости в этом отделе происходит в системе *кондуитов*, которая транспортирует часть поступающей лимфы из СКС непосредственно в кровеносную систему (НЕУ). Эта проводящая система состоит из сети трубчатых коллагеновых волокон, покрытых отростками ФРК, начинается между ЛЭК дна СКС, проходит по всему паракортексу и достигает фолликулов В-клеток. Волокна синтезируются ФРК, которые соединены друг с другом отростками, образуя трехмерную сеть, а лимфоциты заполняют пространства этой сети. Ретикулярные волокна спускаются от слоя ЛЭК СКС в направлении НЕУ, где иммунные клетки крови попадают в паренхиму ЛУ. Система канальцев выполняет функцию молекулярного сита, ограничивая размеры транспортируемых молекул (менее 70 кДа), вместе с тем она обеспечивает их быстрый транспорт из СКС к НЕУ, где заканчивается большинство кондуитов [11]. Таким образом, система кондуитов обеспечивает перекрестное взаимодействие между компонентами лимфы и кровью [99].

Существует мнение, что кондуиты могут действовать как система быстрой доставки информации, обеспечивая транспорт сигнальных молекул, таких как хемокины и цитокины, из ткани, дренируемой конкретным ЛУ к порту входа лимфоцитов — НЕУ. Хемокины, продуцируемые в месте воспаления, достигают ЛУ с афферентной лимфой и быстро транспортируются в НЕУ через систему кондуитов [11]. Эта модель, известная,

как функция дистанционного управления, предполагает, что иммунная система может ощущать начало воспаления в отдаленной области (дренируемой ЛУ), и способна направлять соответствующие типы клеток в конкретный ЛУ, где должен быть инициирован иммунный ответ. ФРК не только транспортируют хемокины через свою проводниковую систему, но также активно продуцируют гомеостатические хемокины CCL19 и CCL21 для привлечения наивных Т-клеток [103]. Эти хемокины поддерживают Т-клетки в активном миграционном состоянии, благодаря чему они непрерывно перемещаются вдоль ФРК и ассоциированных ДК.

Что касается возможного проникновения в кондуиты антигенов, то известно, что в систему каналов лимфоидного компартмента проникают только антигены с молекулярной массой менее 70 кДа. Т-клетки в Т-клеточной зоне не имеют доступа к антигену, поскольку он экранирован от них внутри кондуита. Только резидентные ДК, связанные с кондуитом, могут получить доступ к содержимому кондуита, пересекая базальную мембрану своими отростками. Они могут контактировать с антигенами в кондуите и представлять их находящимся рядом Т-клеткам. Быстрое обнаружение антигенов и хемокинов, поступающих из дренируемой области периферической ткани через кондуит приводит к немедленной активации иммунных реакций в ЛУ, что может способствовать более раннему развитию иммунного ответа. Позднее, через нескольких часов, в ЛУ прибывают ДК из тканей и развивается полноценный иммунный ответ [60].

Высокоорганизованная система фильтрации афферентной лимфы на уровне кондуитов эффективно предотвращает попадание патогенов, таких как бактерии и вирусы, в кровоток. Любая крупная частица, поступающая в составе лимфы в СКС, обязательно захватывается одним из многих макрофагов в СКС и МС. Кроме того, ДК, расположенные на дне синуса, активно поглощают и обрабатывают крупные антигены.

Отличительной чертой инициации адаптивного иммунного ответа является быстрое *ремоделирование* (увеличение) ЛУ, необходимое для размещения привлекаемых и подвергающихся клональной экспансии Т- и В-лимфоцитов. Сеть ФРК способна к значительной пролиферации в ответ на инфекцию или воспаление ЛУ. Время, необходимое для пролиферации, по-видимому, зависит от используемого стимула и варьируется от 24 ч до 12 дней. При некоторых видах воспаления объем ЛУ может увеличиваться в 15–20 раз с сохранением оригинальной структуры ЛУ [33]. Разрешение воспаления сопровождается выходом и сокращением популяций лимфоцитов и возвращением размеров ЛУ к их гомеостатическому значению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфатическая система играет определяющую роль в иммунитете, выходящую далеко за рамки простого формирования каналов для перемещения лейкоцитов и антигенов из очага воспаления в ЛУ. ЛЭК в различных отделах лимфатической системы отличаются, и высоко специализированы для выполнения строго определенных ролей в иммунитете.

ЛК непрерывно собирают иммунологическую информацию (антигены, иммунные клетки и растворимые медиаторы) о текущем состоянии периферических тканей. ЛЭК ЛК имеют особые межклеточные соединения для эффективного поглощения интерстициальной жидкости и макромолекул. Они экспрессируют хемокин CCL21, выделяют его в интерстициальное пространство и формируют в нем гаптотактический градиент хемокина CCL21 с максимальной концентрацией вблизи стенки ЛК, благодаря которому мигрирующие CCR7⁺ иммунные клетки (ДК, Т-лимфоциты и моноциты) находят путь к порталам ЛК. Высокая концентрация CCL21 на люминальной поверхности ЛК обеспечивает возможность трансмиграции иммунных клеток в просвет ЛК. Оказавшись в просвете ЛК, ДК и Т-клетки активно ползают по люминальной поверхности ЛЭК и взаимодействуют друг с другом, обмениваясь информацией. ЛЭК ЛК являются платформой для взаимодействия ДК и Т-клеток и способны “архивировать” антиген. При воспалении или инфекции ЛЭК ЛК продуцируют растворимые факторы и оказывают тем самым “дистанционное управление” на ЛУ, модулируя миграцию лейкоцитов через венулы с высоким эндотелием из крови в паренхиму дренирующих ЛУ.

ЛС опосредуют транспорт антигена и иммунных клеток к дренирующим ЛУ, служа тем самым иммунологическими коммуникационными магистральями между периферическими тканями и ЛУ. ЛС активно транспортируют лимфу и под действием различных сигнальных молекул способны значительно изменять силу и частоту сокращений, модулируя скорость доставки с периферии в ЛУ антигенов, иммунных клеток и различных цитокинов. В гомеостатических условиях стенка ЛС непроницаема для макромолекул и клеток, однако при воспалении под действием медиаторов воспаления и высвобождаемых из клеток ферментов проницаемость стенки ЛС возрастает и ДК могут поступать из воспаленной ткани в просвет ЛС, минуя ЛК, что значительно ускоряет доставку антигена в ЛУ.

ЛУ являются высокоорганизованными структурами, расположенными в критических местах для исследования антигенов из периферических тканей, создавая оптимальные условия для встречи антигенпрезентирующих клеток и лимфоцитов. Внутри ЛУ стромальные клетки (ЛЭК и ФРК)

формируют изолированные компартменты, благодаря которым иммунные клетки располагаются в строго определенных местах, что позволяет им эффективно реагировать на информацию, доставляемую лимфой, и либо способствовать иммунному гомеостазу, либо обеспечивать защитные иммунные ответы. Эти ответы включают активацию и функциональное сотрудничество нескольких различных типов клеток и адаптированы к конкретным воспалительным состояниям. ЛЭК и ФРК ЛУ создают маршруты для клеток и молекул в различных компартментах ЛУ. ЛЭК ЛУ совместно с ДК принимают участие в презентации антигенов, а ЛЭК кортикальных и медуллярного синусов активно регулируют вход и выход лимфоцитов из ЛУ. Еще одной ключевой функцией ЛЭК в ЛУ является продукция разнообразных хемокинов, что позволяет направлять ДК и Т-лимфоциты в строго определенные области ЛУ. Кроме того, они продуцируют факторы, способствующие выживанию поступающих иммунных клеток.

ФРК, активно реагируя на различные сигнальные молекулы в процессе воспаления, способствуют ремоделированию ЛУ, что сопровождается его гипертрофией с сохранением строго организованной структуры.

Макрофаги СКС ЛУ непосредственно подвергаются воздействию антигенов афферентной лимфы, фагоцитируют антигены и прямо или косвенно стимулируют другие клетки врожденного иммунитета ЛУ для борьбы с патогенами, а также активируют Т-клетки и В-клетки для развития адаптивного иммунитета.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдрешов С.Н., Балхыбекова А.О., Демченко Г.А., Лобов Г.И. Лимфодинамика и адренергическая иннервация почки и почечных лимфатических узлов при токсическом гепатите // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020. № 19(3). С. 73–79. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-73-79>
2. Борисов А.В. Функциональная анатомия лимфангиона // Морфология. 2005. Т. 128. № 6. С. 18–27.
3. Лобов Г.И. Лимфатическая система в норме и при патологии // Успехи физиологических наук. 2022. Т. 53. № 2. С. 15–38. <https://doi.org/10.31857/S0301179822020060>
4. Лобов Г.И. Электрофизиологические свойства мембраны гладкомышечных клеток лимфатических сосудов // Доклады Академии наук СССР. 1984. Т. 277. № 1. С. 244–247.
5. Лобов Г.И., Орлов Р.С. Саморегуляция насосной функции лимфангиона // Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 1988. Т. 74. № 7. С. 977–988.

6. Лобов Г.И., Унт Д.В. Дексаметазон предотвращает сепсис-индуцированное угнетение сократительной функции лимфатических сосудов и узлов посредством ингибирования индуцибельной NO-синтазы и циклооксигеназы-2 // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2019. Т. 105. № 1. С. 76–88. <https://doi.org/10.1134/S0869813919010059>
7. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Лимфатическая система и ее роль в иммунных процессах. М.: Медицинская книга, 2014. 40 с.
8. Abadie V., Badell E., Douillard P., Ensergueix D. et al. Neutrophils rapidly migrate via lymphatics after *Mycobacterium bovis* BCG intradermal vaccination and shuttle live bacilli to the draining lymph nodes // *Blood*. 2005. V. 106. P. 1843–1850. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1281>
9. Acton S.E., Astarita J.L., Malhotra D. et al. Podoplanin-rich stromal networks induce dendritic cell motility via activation of the C-type lectin receptor CLEC-2 // *Immunity*. 2012. V. 37(2). P. 276–289. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.05.022>
10. Aebischer D., Iolyeva M., Halin C. The inflammatory response of lymphatic endothelium // *Angiogenesis*. 2014. V. 17(2). P. 383–393. <https://doi.org/10.1007/s10456-013-9404-3>
11. Ager A. High endothelial venules and other blood vessels: critical regulators of lymphoid organ development and function // *Front. Immunol.* 2017. 8. 45. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00045>
12. Akl T.J., Nagai T., Cote G.L., Gashev A.A. Mesenteric lymph flow in adult and aged rats // *Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011. V. 301(5). P. H1828–H1840. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00538.2011>
13. Aldrich M.B., Sevic-Muraca E.M. Cytokines are systemic effectors of lymphatic function in acute inflammation // *Cytokine*. 2013. V. 64(1). P. 362–369. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.05.015>
14. Alrumaihi F. The Multi-Functional Roles of CCR7 in Human Immunology and as a Promising Therapeutic Target for Cancer Therapeutics // *Front Mol. Biosci.* 2022. V. 9. 834149. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.834149>
15. Arasa J., Collado-Diaz V., Kritikos I. et al. Upregulation of VCAM-1 in lymphatic collectors supports dendritic cell entry and rapid migration to lymph nodes in inflammation // *J. Exp. Med.* 2021. V. 218:e20201413. <https://doi.org/10.1084/jem.20201413>
16. Arasa J., Collado-Diaz V., Halin C. Structure and Immune Function of Afferent Lymphatics and Their Mechanistic Contribution to Dendritic Cell and T Cell Trafficking // *Cells*. 2021. V. 10(5). 1269. <https://doi.org/10.3390/cells10051269>
17. Arokiasamy S., Zakian C., Dilliway J. et al. Endogenous TNF α orchestrates the trafficking of neutrophils into and within lymphatic vessels during acute inflammation // *Sci. Rep.* 2017 V. 7:44189. <https://doi.org/10.1038/srep44189>
18. Aukland K., Reed R.K. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume // *Physiol. Rev.* 1993. V. 73(1). P. 1–78. <https://doi.org/10.1152/physrev.1993.73.1.1>
19. Baluk P., Fuxe J., Hashizume H. et al. Functionally specialized junctions between endothelial cells of lymphatic vessels // *J. Exp. Med.* 2007. V. 204(10). P. 2349–2362. <https://doi.org/10.1084/jem.20062596>
20. Barral P., Polzella P., Bruckbauer A. et al. CD169(+) macrophages present lipid antigens to mediate early activation of iNKT cells in lymph nodes // *Nat. Immunol.* 2010. V. 11. P. 303–312. <https://doi.org/10.1038/ni.1853>
21. Beauvillain C., Cunin P., Doni A. et al. CCR7 is involved in the migration of neutrophils to lymph nodes // *Blood*. 2011. V. 117. P. 1196–1204. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-254490>
22. Billaud M., Lohman A.W., Johnstone S.R. et al. Regulation of Cellular Communication by Signaling Microdomains in the Blood Vessel Wall // *Pharmacol. Rev.* 2014. V. 66(2). P. 513–569. <https://doi.org/10.1124/pr.112.007351>
23. Bouta E.M., Wood R.W., Brown E.B. et al. In vivo quantification of lymph viscosity and pressure in lymphatic vessels and draining lymph nodes of arthritic joints in mice // *J. Physiol.* 2014. V. 592. P. 1213–1223. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.266700>
24. Breslin J.W. ROCK and cAMP promote lymphatic endothelial cell barrier integrity and modulate histamine and thrombin-induced barrier dysfunction // *Lymphat. Res. Biol.* 2011/V. 9. P. 3–11. <https://doi.org/10.1089/lrb.2010.0016>
25. Brinkman C.C., Iwami D., Hritzo M.K. et al. Treg engage lymphotoxin beta receptor for afferent lymphatic transendothelial migration // *Nat. Commun.* 2016. V. 7. 12021. <https://doi.org/10.1038/ncomms12021>
26. Brown M.N., Fintushel S.R., Lee M.H. et al. Chemoattractant receptors and lymphocyte egress from extralymphoid tissue: changing requirements during the course of inflammation // *J. Immunol.* 2010. V. 185:4873–82. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000676>
27. Brulois K., Rajaraman A., Szade A. et al. A molecular map of murine lymph node blood vascular endothelium at single cell resolution // *Nat. Commun.* 2020. V. 11. 3798. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17291-5>
28. Camara A., Cordeiro O.G., Alloush F. et al. Lymph node mesenchymal and endothelial stromal cells cooperate via the RANK–RANKL cytokine axis to shape the sinusoidal macrophage niche // *Immunity*. 2019. V. 50. P. 1467–1481. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.05.008>
29. Card C.M., Yu S.S., Swartz M.A. Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity // *J. Clin. Invest.* 2014. V. 124. P. 943–952. <https://doi.org/10.1172/JCI173316>
30. Chang J.E., Turley S.J. Stromal infrastructure of the lymph node and coordination of immunity // *Trends Immunol.* 2015. V. 36(1). P. 30–39. <https://doi.org/10.1016/j.it.2014.11.003>
31. Chen H., Ye F., Guo G. Revolutionizing immunology with single-cell RNA sequencing // *Cell Mol. Immunol.* 2019. V. 16(3). P. 242–249. <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0214-4>
32. Christiansen A.J., Dieterich L.C., Ohs I. et al. Lymphatic endothelial cells attenuate inflammation via suppression of dendritic cell maturation // *Oncotarget*. 2016. V. 7. P. 39421–39435. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9820>

33. Collin M., Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update // *Immunology*. 2018. V. 154(1). P. 3–20. <https://doi.org/10.1111/imm.12888>
34. Debes G.F., Arnold C.N., Young A.J. et al. Chemokine receptor CCR7 required for T lymphocyte exit from peripheral tissues // *Nat. Immunol.* 2005. V. 6. P. 889–894. <https://doi.org/10.1038/ni1238>
35. Detienne S., Welsby I., Collignon C. et al. Central role of CD169+ lymph node resident macrophages in the adjuvanticity of the QS-21 component of AS01 // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. 39475. <https://doi.org/10.1038/srep39475>
36. Dixon J.B., Raghunathan S., Swartz M.A. A tissue-engineered model of the intestinal lacteal for evaluating lipid transport by lymphatics // *Biotechnol. Bioeng.* 2009. V. 103. P. 1224–1235. <https://doi.org/10.1002/bit.22337>
37. Dixon J.B., Zawieja D.C., Gashev A.A., Côté G.L. Measuring microlymphatic flow using fast video microscopy // *Biomed. Opt.* 2005. V. 10(6). 064016. <https://doi.org/10.1117/1.2135791>
38. Dubrot J., Duraes F.V., Potin L. et al. Lymph node stromal cells acquire peptide-MHCII complexes from dendritic cells and induce antigen-specific CD4(+) T cell tolerance // *J. Exp. Med.* 2014. V. 211. 1153–1166. <https://doi.org/10.1084/jem.20132000>
39. Fletcher A.L., Malhotra D., Acton S.E. et al. Reproducible isolation of lymph node stromal cells reveals site-dependent differences in fibroblastic reticular cells // *Front. Immunol.* 2011. V. 2. 35. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2011.00035>
40. Forster R., Davalos-Misslitz A.C., Rot A. CCR7 and its ligands: balancing immunity and tolerance // *Nat. Rev. Immunol.* 2008. V. 8. P. 362–71. <https://doi.org/10.1038/nri2297>
41. Fossum S. The architecture of rat lymph nodes. IV. Distribution of ferritin and colloidal carbon in the draining lymph nodes after foot-pad injection // *Scand. J. Immunol.* 1980. V. 12. P. 433–441. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1980.tb00087.x>
42. Garnier L., Gkoutidi A.O., Hugues S. Tumor-Associated Lymphatic Vessel Features and Immunomodulatory Functions // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. 720. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00720>
43. Garrafa E., Imberti L., Tiberio G. et al. Heterogeneous expression of toll-like receptors in lymphatic endothelial cells derived from different tissues // *Immunol. Cell Biol.* 2011. V. 89. P. 475–481. <https://doi.org/10.1038/icb.2010.111>
44. Gascoigne N.R.J., Rybakina V., Acuto O., Brzostek J. TCR signal strength and T cell development // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2016. V. 32. P. 327–348. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-111315-125324>
45. Gerner M.Y., Torabi-Parizi P., Germain R.N. Strategically localized dendritic cells promote rapid T cell responses to lymph-borne particulate antigens // *Immunity*. 2015. V. 42. P. 172–185. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.12.024>
46. Ghani S., Feuerer M., Doebeis C. et al. T cells as pioneers: antigen-specific T cells condition inflamed sites for high-rate antigen-non-specific effector cell recruitment // *Immunology*. 2009. V. 128. e870–e880. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03096.x>
47. Ginhoux F., Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis // *Nat. Rev. Immunol.* 2014. V. 14. P. 392–404. <https://doi.org/10.1038/nri3671>
48. Gómez D., Diehl M.C., Crosby E.J. et al. Effector T cell egress via afferent lymph modulates local tissue inflammation // *J. Immunol.* 2015. V. 195. P. 3531–3536. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500626>
49. Grasso C., Pierie C., Mebius R.E., van Baarsen L.G.M. Lymph node stromal cells: subsets and functions in health and disease // *Trends Immunol.* 2021. V. 42(10). P. 920–936. <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.08.009>
50. Gray E.E., Jason G., Cyster J.G. Lymph Node Macrophages // *J. Innate. Immun.* 2012. V. 4(5–6). P. 424–436. <https://doi.org/10.1159/000337007>
51. Guyton A.C., Taylor A.E., Brace R.A. A synthesis of interstitial fluid regulation and lymph formation // *Fed. Proc.* 1976. V. 35(8). P. 1881–1885.
52. Hampton H.R., Chtanova T. Lymphatic Migration of Immune Cells // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. 1168. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01168>
53. Hashimoto D., Miller J., Merad M. Dendritic cell and macrophage heterogeneity in vivo // *Immunity*. 2011. V. 35. P. 323–335. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.09.007>
54. Heesters B.A., van der Poel C.E., Das A., Carroll M.C. Antigen presentation to B cells // *Trends Immunol.* 2016. V. 37. P. 844–854. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.10.003>
55. Hirosue S., Vokali E., Raghavan V.R. et al. Steady-state antigen snging, cross-presentation, and CD8+ T cell priming: a new role for lymphatic endothelial cells // *J. Immunol.* 2014. V. 192. P. 5002–5011. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302492>
56. Hunter M.C., Teixeira A., Montecchi R. et al. Dendritic Cells and T Cells Interact Within Murine Afferent Lymphatic Capillaries // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. 520. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00520>
57. Jackson D.G. Leucocyte Trafficking via the Lymphatic Vasculature- Mechanisms and Consequences // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. 471. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00471>
58. Jakubzick C., Gautier E.L., Gibbins S.L. et al. Minimal differentiation of classical monocytes as they survey steady-state tissues and transport antigen to lymph nodes // *Immunity*. 2013. V. 39. P. 599–610. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.007>
59. Jalkanen S., Salmi M. Lymphatic endothelial cells of the lymph node // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. V. 20(9). 566–578. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0281-x>
60. Johnson L.A. In Sickness and in Health: The Immunological Roles of the Lymphatic System // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22(9). P. 4458. <https://doi.org/10.3390/ijms2209445>
61. Johnson L.A., Jackson D.G. Inflammation-induced secretion of CCL21 in lymphatic endothelium is a key regulator of integrin-mediated dendritic cell transmigration // *Int. Immunol.* 2010. V. 22(10). P. 839–49. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxq435>
62. Johnson L.A., Clasper S., Holt A.P. et al. An inflammation-induced mechanism for leukocyte transmigration across lymphatic vessel endothelium // *J. Exp. Med.* 2006. V. 203(12). P. 2763–2777. <https://doi.org/10.1084/jem.20051759>

63. Johnson L.A., Banerji S., Lagerholm B.C., Jackson D.G. Dendritic cell entry to lymphatic capillaries is orchestrated by CD44 and the hyaluronan glyocalyx // *Life Sci. Alliance*. 2021. V. 4(5). e202000908. <https://doi.org/10.26508/lsa.202000908>
64. Junt T., Moseman E.A., Iannacone M. et al. Subcapsular sinus macrophages in lymph nodes clear lymph-borne viruses and present them to antiviral B cells // *Nature*. 2007. V. 450. P. 110–114. <https://doi.org/10.1038/nature06287>
65. Kabashima K., Shiraishi N., Sugita K. et al. CXCL12-CXCR4 engagement is required for migration of cutaneous dendritic cells // *Am. J. Pathol.* 2007. V. 171. P. 1249–1257. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070225>
66. Kähäri L., Fair-Mäkelä R., Auvinen K. et al. Transcytosis route mediates rapid delivery of intact antibodies to draining lymph nodes // *J. Clin. Invest.* 2019. V. 129. P. 3086–3102. <https://doi.org/10.1172/JCI125740>
67. Kastenmüller W., Torabi-Parizi P., Subramanian N. et al. A spatially-organized multicellular innate immune response in lymph nodes limits systemic pathogen spread // *Cell*. 2012. V. 150. P. 1235–1248. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.07.021>
68. Kim H., Kataru R.P., Koh G.Y. Regulation and implications of inflammatory lymphangiogenesis // *Trends Immunol.* 2012. V. 33(7). P. 350–356. <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.03.006>
69. Lammernann T., Bader B.L., Monkley S.J. et al. Rapid leukocyte migration by integrin-independent flowing and squeezing // *Nature*. 2008. V. 453. P. 51–55. <https://doi.org/10.1038/nature06887>
70. Lee K.M., McKimmie C.S., Gilchrist D.S. et al. D6 facilitates cellular migration and fluid flow to lymph nodes by suppressing lymphatic congestion // *Blood*. 2011. V. 118. P. 6220–6229. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-344044>
71. Leirião P., del Fresno C., Ardavin C. Monocytes as effector cells: activated Ly-6C(high) mouse monocytes migrate to the lymph nodes through the lymph and cross-present antigens to CD8+ T cells // *Eur. J. Immunol.* 2012. V. 42. P. 2042–2051. <https://doi.org/10.1002/eji.201142166>
72. Levick J.R., Michel C.C. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle // *Cardiovasc. Res.* 2010. V. 87. P. 198–210. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq062>
73. Link A., Vogt T.K., Favre S. et al. Fibroblastic reticular cells in lymph nodes regulate the homeostasis of naive T cells // *Nat. Immunol.* 2007. V. 8. P. 1255–1265. <https://doi.org/10.1038/ni1513>
74. Lobov G.I. Location and properties of the pacemaker cells of the lymphangion // *Doklady Biological Sciences*. 1987. V. 294(2). P. 503–506.
75. Louie D.A.P., Liao S. Lymph Node Subcapsular Sinus Macrophages as the Frontline of Lymphatic Immune Defense // *Front. Immunol.* 2019. V. 28(10). 347. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00347>
76. Low S., Hirakawa J., Hoshino H. et al. Role of MAdCAM-1-expressing high endothelial venule-like vessels in colitis induced in mice lacking sulfotransferases catalyzing I-selectin ligand biosynthesis // *J. Histochem. Cytochem.* 2018. V. 66. P. 415–425. <https://doi.org/10.1369/0022155417753363>
77. Lukacs-Kornek V., Malhotra D., Fletcher A.L. et al. Regulated release of nitric oxide by nonhematopoietic stroma controls expansion of the activated T cell pool in lymph nodes // *Nat. Immunol.* 2011. V. 12. P. 1096–1104. <https://doi.org/10.1038/ni.2112>
78. Ma Q., Dieterich L.C., Detmar M. Multiple roles of lymphatic vessels in tumor progression // *Curr. Opin. Immunol.* 2018. V. 53. P. 7–12. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.03.018>
79. Maddaluno L., Verbrugge S.E., Martinoli C. et al. The adhesion molecule L1 regulates transendothelial migration and trafficking of dendritic cells // *J. Exp. Med.* 2009. V. 206. P. 623–635. <https://doi.org/10.1084/jem.20081211>
80. Malhotra D., Fletcher A.L., Turley S.J. Stromal and hematopoietic cells in secondary lymphoid organs: partners in immunity // *Immunol. Rev.* 2013. V. 251. P. 160–176. <https://doi.org/10.1111/imr.12023>
81. Martens J.H., Kzhyshkowska J., Falkowski-Hansen M. et al. Differential expression of a gene signature for scavenger/lectin receptors by endothelial cells and macrophages in human lymph node sinuses, the primary sites of regional metastasis // *J. Pathol.* 2006. V. 208. P. 574–589. <https://doi.org/10.1002/path.1921>
82. Mazzone M., Bergers G. Regulation of blood and lymphatic vessels by immune cells in tumors and metastasis // *Ann. Rev. Physiol.* 2019. V. 81. P. 535–560. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114721>
83. Michel C.C., Nanjee M.N., Olszewski W.L., Miller N.E. LDL and HDL transfer rates across peripheral microvascular endothelium agree with those predicted for passive ultrafiltration in humans // *J. Lipid Res.* 2015. V. 56. P. 122–128. <https://doi.org/10.1194/jlr.M055053>
84. Miteva D.O., Rutkowski J.M., Dixon J.B. et al. Transmural flow modulates cell and fluid transport functions of lymphatic endothelium // *Circ. Res.* 2010. V. 106. P. 920–931. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.207274>
85. Mehta D., Malik A.B. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability // *Physiol. Rev.* 2006. V. 86(1). P. 279–367. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2005>
86. Moseman E.A., Iannacone M., Bosurgi L. et al. B cell maintenance of subcapsular sinus macrophages protects against a fatal viral infection independent of adaptive immunity // *Immunity*. 2012. V. 36. P. 415–426. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.01.013>
87. Nitschké M., Aebischer D., Abadier M. et al. Differential requirement for ROCK in dendritic cell migration within lymphatic capillaries in steady-state and inflammation // *Blood*. 2012. V. 120(11). P. 2249–2258. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-417923>
88. Ohtani O., Ohtani Y. Structure and function of rat lymph nodes // *Arch. Histol. Cytol.* 2008. V. 71(2). P. 69–76. <https://doi.org/10.1679/aohc.71.6>
89. Palframan R.T., Jung S., Cheng G. et al. Inflammatory chemokine transport and presentation in HEV: a remote control mechanism for monocyte recruitment to lymph nodes in inflamed tissues // *J. Exp. Med.* 2001. V. 194 P. 1361–1373. <https://doi.org/10.1084/jem.194.9.1361>

90. *Permanyer M., Bošnjak B., Förster R.* Dendritic cells, T cells and lymphatics: dialogues in migration and beyond // *Curr. Opin. Immunol.* 2018. V. 53. P. 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2018.05.004>
91. *Pflicke H., Sixt M.* Preformed portals facilitate dendritic cell entry into afferent lymphatic vessels // *J. Exp. Med.* 2009. V. 206. P. 2925–2935. <https://doi.org/10.1084/jem.20091739>
92. *Poirot J., Medvedovic J., Trichot C., Soumelis V.* Compartmentalized multicellular crosstalk in lymph nodes coordinates the generation of potent cellular and humoral immune responses // *Eur. J. Immunol.* 2021. V. 51(12). P. 3146–3160. <https://doi.org/10.1002/eji.202048977>
93. *Quast T., Zölzer K., Guu D. et al.* A Stable Chemokine Gradient Controls Directional Persistence of Migrating Dendritic Cells // *Front. Cell Dev. Biol.* 2022. V. 10. 943041. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.943041>
94. *Randolph G.J., Bala S., Rahier J.F. et al.* Lymphoid aggregates remodel lymphatic collecting vessels that serve mesenteric lymph nodes in Crohn disease // *Am. J. Pathol.* 2016. V. 186(12). P. 3066–3073. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.07.026>
95. *Reed R.K., Rubin K.* Transcapillary exchange: role and importance of the interstitial fluid pressure and the extracellular matrix // *Cardiovasc. Res.* 2010. V. 87(2). P. 211–217. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq143>
96. *Roozendaal R., Mempel T.R., Pitcher L.A. et al.* Conduits mediate transport of low-molecular-weight antigen to lymph node follicles // *Immunity.* 2009. V. 30. P. 264–276. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.12.014>
97. *Rouhani S.J., Eccles J.D., Riccardi P. et al.* Roles of lymphatic endothelial cells expressing peripheral tissue antigens in CD4 T-cell tolerance induction // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. 6771. <https://doi.org/10.1038/ncomms7771>
98. *Russo E., Nitschké M., Halin C.* Dendritic cell interactions with lymphatic endothelium // *Lymphat. Res. Biol.* 2013. V. 11(3). P. 172–82. <https://doi.org/10.1089/lrb.2013.0008>
99. *Russo E., Teixeira A., Vaahtomeri K. et al.* Intralymphatic CCL21 promotes tissue egress of dendritic cells through afferent lymphatic vessels // *Cell Rep.* 2016. V. 14. P. 1723–1734. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.01.048>
100. *Sagris M., Theofilis P., Antonopoulos A.S. et al.* Inflammation in Coronary Microvascular Dysfunction // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22(24). 13471. <https://doi.org/10.3390/ijms222413471>
101. *Santambrogio L.* The Lymphatic Fluid // *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2018. V. 337. P. 111–133. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2017.12.002>
102. *Santambrogio L., Berendam S.J., Engelhard V.H.* The Antigen Processing and Presentation Machinery in Lymphatic Endothelial Cells // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. 1033. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01033>
103. *Saxena V., Li L., Paluskievycz C., Kasinath V. et al.* Role of lymph node stroma and microenvironment in T cell tolerance // *Immunol. Rev.* 2019. V. 292(1). P. 9–23. <https://doi.org/10.1111/imr.12799>
104. *Schineis P., Runge P., Halin C.* Cellular traffic through afferent lymphatic vessels // *Vascul. Pharmacol.* 2019. V. 112. P. 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.08.001>
105. *Schmid-Schönbein G.W.* Microlymphatics and lymph flow // *Physiol. Rev.* 1990. V. 70(4). P. 987–1028. <https://doi.org/10.1152/physrev.1990.70.4.987>
106. *Schwab S.R., Cyster J.G.* Finding a way out: lymphocyte egress from lymphoid organs // *Nat. Immunol.* 2007. V. 8(12). P. 1295–1301. <https://doi.org/10.1038/ni1545>
107. *Schwager S., Detmar M.* Inflammation and Lymphatic Function // *Front. Immunol.* 2019. V. 10. 308. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00308>
108. *Shields J.D., Fleury M.E., Yong C. et al.* Autologous chemotaxis as a mechanism of tumor cell homing to lymphatics via interstitial flow and autocrine CCR7 signaling // *Cancer Cell.* 2007. V. 11. P. 526–538. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.04.020>
109. *Stewart R.H.* A Modern View of the Interstitial Space in Health and Disease // *Front. Vet. Sci.* 2020. V. 7. 609583. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.609583>
110. *Sura R., Colombel J.F., Van Kruiningen H.J.* Lymphatics, tertiary lymphoid organs and the granulomas of Crohn's disease: an immunohistochemical study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. V. 33(8). P. 930–939. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04605.x>
111. *Swartz M.A., Fleury M.E.* Interstitial Flow and Its Effects in Soft Tissues // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2007. V. 9. P. 229–256. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151850>
112. *Ta O., Lim H.Y., Gurevich I. et al.* DC mobilization from the skin requires docking to immobilized CCL21 on lymphatic endothelium and intralymphatic crawling // *J. Exp. Med.* 2011. V. 208. P. 2141–2153. <https://doi.org/10.1084/jem.20102392>
113. *Talsma D.T., Katta K., Boersema M. et al.* Increased migration of antigen presenting cells to newly-formed lymphatic vessels in transplanted kidneys by glycol-split heparin // *PLoS One.* 2017. V. 12(6). e0180206. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180206>
114. *Tamburini B.A., Burchill M.A., Kedl R.M.* Antigen capture and archiving by lymphatic endothelial cells following vaccination or viral infection // *Nat. Commun.* 2014. V. 5. 3989. <https://doi.org/10.1038/ncomms4989>
115. *Tecchio C., Micheletti A., Cassatella M.A.* Neutrophil-derived cytokines: facts beyond expression // *Front. Immunol.* 2014. V. 5. 508. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00508>
116. *Teixeira A., Palazon A., Garasa S. et al.* CD137 on inflamed lymphatic endothelial cells enhances CCL21-guided migration of dendritic cells // *FASEB J.* 2012. V. 26. P. 3380–3392. <https://doi.org/10.1096/fj.11-201061>
117. *Teixeira A., Hunter M.C., Russo E. et al.* T cell migration from inflamed skin to draining lymph nodes requires intralymphatic crawling supported by ICAM-1/LFA-1 interactions // *Cell Rep.* 2017. V. 18. P. 857–865. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.12.078>
118. *Theocharis A.D., Manou D., Karamanos N.K.* The extracellular matrix as a multitasking player in disease //

- FEBS J. 2019. V. 286(15). P. 2830–2869.
https://doi.org/10.1111/febs.14818
119. Thomson C.A., van de Pavert S.A., Stakenborg M. et al. Expression of the atypical chemokine receptor ACKR4 identifies a novel population of intestinal submucosal fibroblasts that preferentially expresses endothelial cell regulators // *J. Immunol.* 2018. V. 201. P. 215–229.
https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700967
 120. Tomura M., Honda T., Tanizaki H. et al. Activated regulatory T cells are the major T cell type emigrating from the skin during a cutaneous immune response in mice // *J. Clin. Invest.* 2010. V. 120. P. 883–93.
https://doi.org/10.1172/JCI40926
 121. Triacca V., Guc E., Kilarski W.W., Pisano M., Swartz M.A. Transcellular pathways in lymphatic endothelial cells regulate changes in solute transport by fluid stress // *Circ. Res.* 2017. V. 120. P. 1440–1452.
https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309828
 122. Ueno H., Klechevsky E., Morita R. et al. Dendritic cell subsets in health and disease // *Immunol. Rev.* 2007. V. 219. P. 118–142.
https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2007.00551.x
 123. Ulymar M.H., Mäkinen T. Heterogeneity in the lymphatic vascular system and its origin // *Cardiovasc. Res.* 2016. V. 111(4). P. 310–321.
https://doi.org/10.1093/cvr/cvw175
 124. Vigl B., Aebischer D., Nitschke M., Iolyeva M. et al. Tissue inflammation modulates gene expression of lymphatic endothelial cells and dendritic cell migration in a stimulus-dependent manner // *Blood.* 2011. V. 118. P. 205–215.
https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-326447
 125. Weber M., Hauschild R., Schwarz J. et al. Interstitial dendritic cell guidance by haptotactic chemokine gradients // *Science.* 2013. V. 339(6117). P. 328–332.
https://doi.org/10.1126/science.1228456
 126. Wiig H., Swartz M.A. Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer // *Physiol. Rev.* 2012. V. 92(3). P. 1005–1060.
https://doi.org/10.1152/physrev.00037.201
 127. Xiang M., Grosso R.A., Takeda A. et al. A single-cell transcriptional roadmap of the mouse and human lymph node lymphatic vasculature // *Front. Cardiovasc. Med.* 2020. V. 7. 52.
https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00052
 128. Xu H., Guan H., Zu G., Bullard D. et al. The role of ICAM-1 molecule in the migration of Langerhans cells in the skin and regional lymph node // *Eur. J. Immunol.* 2001. V. 31. P. 3085–3093.
https://doi.org/10.1002/1521-4141(2001010)31:10<3085::aid-immu3085>3.0.co;2-b
 129. Yan Y., Zhang G.X., Gran B., Fallarino F. et al. IDO up-regulates regulatory T cells via tryptophan catabolite and suppresses encephalitogenic T cell responses in experimental autoimmune encephalomyelitis // *J. Immunol.* 2010. V. 185(10). P. 5953–5961.
https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001628
 130. Yanagawa Y., Onoe K. CCR7 ligands induce rapid endocytosis in mature dendritic cells with concomitant up-regulation of Cdc42 and Rac activities // *Blood.* 2003. V. 101. P. 4923–4929.
https://doi.org/10.1182/blood-2002-11-3474
 131. Yawalkar N., Hunger R.E., Pichler W.J. et al. Human afferent lymph from normal skin contains an increased number of mainly memory / effector CD4(+) T cells expressing activation, adhesion and co-stimulatory molecules // *Eur. J. Immunol.* 2000. V. 30. P. 491–497.
https://doi.org/10.1002/1521-4141(200002)30:2<491::AID-IMMU491>3.0.CO;2-H
 132. Zawieja D.C., Thangaswamy S., Wang W. et al. Lymphatic Cannulation for Lymph Sampling and Molecular Delivery // *J. Immunol.* 2019. V. 203(8). P. 2339–2350.
https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900375
 133. Zhu J., Yamane H., Paul W.E. Differentiation of effector CD4 T cell populations // *Annu. Rev. Immunol.* 2010. V. 28. P. 445–489.
https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101212

Immune Function of the Lymphatic System

G. I. Lobov*

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

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

Abstract—The lymphatic system plays a critical role in immunity, going far beyond the simple transport of immune cells and antigens. The endothelial cells in the various parts of this vasculature are highly specialized to perform various specific functions. Lymphatic capillaries express chemokines and adhesion molecules that in tissues promote the recruitment and transmigration of immune cells. Signaling molecules produced by endothelial cells of lymphatic capillaries during inflammation modulate the migration of lymphocytes through venules with high endothelium from the blood into the parenchyma of lymph nodes. Lymphatic vessels provide active regulated transport of immune cells and antigens to the lymph nodes. In the lymph nodes, with their complex structure organized by stromal cells, optimal conditions are created for the contacts of antigen-presenting cells with lymphocytes. Different subpopulations of lymph node endothelial cells perform specific functions according to lymph node location and contribute to both innate and adaptive immune responses through antigen presentation, lymph node remodeling, and regulation of leukocyte entry and exit.

Keywords: lymphatic endothelial cells, lymphatic vessels, lymph nodes, sinuses, lymphocytes, dendritic cells

УДК 616.12-611.127-616.127-616.12-0008.46

КОМПЕНСАТОРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РАССЛАБИМОСТИ И РАСТЯЖИМОСТИ МИОКАРДА ПРИ ОСЛАБЛЕНИИ ЕГО СОКРАТИМОСТИ

© 2023 г. В. И. Капелько*

Институт экспериментальной кардиологии им. акад. В.Н. Смирнова, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова, Москва, 121552 Россия

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

Поступила в редакцию 08.03.2023 г.

После доработки 10.03.2023 г.

Принята к публикации 12.03.2023 г.

Сократительная функция сердца осуществляется за счет согласованного взаимодействия основных свойств миокарда — растяжимости, сократимости и расслабимости. Нарушение сократимости миокарда по каким-либо причинам создает ситуацию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Выраженность ХСН определяется способностью кровеносной системы в определенной степени компенсировать ослабление сократимости сердца, критерием которой является величина фракции выброса. Форма ХСН с сохраненной фракцией выброса определяется как диастолическая дисфункция. Это первый этап ХСН, его отличительными особенностями являются замедленное расслабление и повышенное диастолическое давление в левом желудочке. Обзор посвящен рассмотрению структуры диастолы при 4 типах ХСН — ишемической болезни сердца при инфаркте миокарда или микроинфарктах, вызванных изопротеренолом, повреждении миокарда, индуцированном доксорубицином и сахарном диабете 1 типа. Общим признаком всех видов ХСН является повышение растяжимости миокарда и замедление расслабления. Показано, что в их основе лежит изменение свойств коннектина (титина) — саркомерного белка, соединяющего концы миофибрилл с границами саркомера. Его свойства определяют растяжение и расслабление миокарда, и эти изменения лежат в основе первичной компенсаторной реакции сердца на ослабление его сократимости. Также мобилизуются механизмы, увеличивающие приток к сердцу и снижающие периферическое сопротивление. Степень их мобилизации зависит от степени снижения сократимости миокарда. Наряду с этим, каждая форма ХСН имеет свою специфику, которую необходимо учитывать при выборе средств терапии.

Ключевые слова: сократительная функция сердца, свойства миокарда, хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, коннектин (титин), компенсаторные механизмы

DOI: 10.31857/S0301179823030025, **EDN:** OWYEDT

ВВЕДЕНИЕ

Сердце — уникальный орган, от непрерывной функции которого зависит жизнь организма в течение нескольких, а иногда и многих, десятилетий. Это возможно благодаря генетически детерминированному самообновлению его структур и умению приспосабливаться к возросшим потребностям организма. Благодаря этим механизмам функция сердца и всей системы кровообращения эволюционно приспособлена к выполнению основной нагрузки — обеспечению кровоснабжения мышечной работы. Способность сердца обеспечить возрастание объема крови, проходящей через сердце, в несколько раз определяет физические возможности человека, а иногда и его выживание.

Минутный объем — величина крови, проходящей через сердце за минуту, может возрастать с нормальной величины, оставляющей около 5 л/мин, в 5–6 раз у спортсменов, адаптированных к длительным нагрузкам — велосипедистов, лыжников, главным образом за счет увеличенной частоты сокращений. При этом ударный объем, т.е. количество крови, выталкиваемое левым желудочком (ЛЖ) в аорту, сохраняется почти на прежнем уровне, несмотря на значительное уменьшение длительности диастолической паузы. Эта возможность определяется изменением основных свойств миокарда.

СВОЙСТВА МИОКАРДА

Еще со времен Starling известно, что наполнение сердца определяет его выброс, отток должен

быть равен притоку. В основе этой закономерности лежит теория скользящих нитей, созданная А. Nuxley, Н. Nuxley и J. Hanson — степень растяжения саркомеров определяет силу (или степень) сокращения мышцы. При данной степени растяжения сила сокращения может варьировать в зависимости от степени активации миофибрилл ионами Ca^{2+} . Таким образом появилось понятие “сократимость” (contractility), определяемая главным образом действующей концентрацией Ca^{2+} в миоплазме. Также выяснилось, что при данной растягивающей силе (или объеме желудочка) степень растяжения миокарда может быть различной. Так появился термин “растяжимость” (distensibility). Дезактивация миофибрилл происходит благодаря удалению из них ионов Ca^{2+} преимущественно в саркоплазматический ретикулум, возникает расслабление. Поскольку при равной степени активации скорость расслабления может быть различной, логично определять это свойство термином “расслабимость” (relaxability). Таким образом, в основе сократительной функции сердца лежат три свойства — растяжимость, сократимость и расслабимость. Каждое из этих свойств имеет собственную систему регуляции.

ФОРМЫ ХСН

Утрата способности сердца обеспечивать должный минутный объем определяется как хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Она может развиваться как следствие причин, возникших в самом сердце — инфаркт миокарда, клапанные пороки, аритмии, — а также из-за изменений в системе кровообращения — гипертонии, атеросклероза, диабета, воздействия токсических веществ на систему кровообращения. И тогда работоспособность и жизнь организма зависят от совершенства адаптационных реакций сердца и системы кровообращения в целом. Эти реакции формировались в процессе эволюции.

Определение степени ХСН базируется на общих клинических симптомах, а также на состоянии сократительной способности сердца. В качестве показателя сократимости миокарда было предложено использовать фракцию изгнания, т.е. количество крови, изгоняемой при систоле и отнесенной к начальному объему ЛЖ. Эта величина у человека примерно равна 60%. Но далее выяснилось, что клиническая картина ХСН может наблюдаться при нормальной фракции изгнания. Поэтому на рубеже веков было выдвинуто понятие о диастолической сердечной недостаточности [1]. Ее отличительными признаками являются замедленное расслабление и повышенное диастолическое давление в ЛЖ. Эту форму ХСН, обозначенную как “диастолическая дисфункция” уже тогда стали считать начальной фазой ХСН [1]. С тех пор доля диастолической дис-

функции в общей структуре ХСН непрерывно росла и в настоящее время составляет более половины всех случаев ХСН.

Кардиологи различают ХСН с сохраненной и сниженной фракцией выброса. Эти состояния существенно отличаются по своему клиническому течению и применяемой терапии. Однако следует иметь в виду, что фракция выброса, широко принятая в настоящее время для классификации различных форм ХСН, имеет существенное ограничение — она недостаточно специфична для характеристики сократимости миокарда [23, 30, 42], весьма чувствительна к постнагрузке, не коррелирует с другими клиническими симптомами, а скорее отражает взаимоотношения между желудочком и артериальным сопротивлением. Для понимания сути диастолической дисфункции целесообразно подробнее рассмотреть механизм диастолы.

СТРУКТУРА ДИАСТОЛЫ

“Диастола занимает центральное место в гомеостазе сердечно-сосудистой системы” [39]. При всей категоричности такого утверждения нельзя не признать, что именно в ней определяется степень растяжения саркомеров миофибрилл, контролирующая ударный объем по механизму Старлинга — главному регуляторному механизму сократимости.

Принято деление диастолы на две фазы — активную — расслабление и пассивную — наполнение камеры желудочка. Расслабление действительно уже давно принято считать активным процессом, поскольку он требует затраты энергии на перемещение ионов Ca^{2+} из миофибрилл в структуры саркоплазматического ретикулума против концентрационного градиента. Ранее считалось, что после завершения расслабления миофибриллы пассивно растягиваются под влиянием давления, создаваемого в ЛЖ при его наполнении. Однако эксперименты на изолированных кардиомиоцитах, лишенных всяких связей с окружающими структурами, показали, что они способны возвратиться к исходной длине после завершения сокращения. Следовательно, в самих саркомерах существует механизм, возвращающий миофибриллы к исходному положению, которое они занимали перед началом сокращения.

Выяснилось, что эту функцию выполняет пружиноподобный белок коннектин, открытый в 1976 г. [41] и чаще называемый титином. Это гигантский белок, имеющий массу более 3 МДа — самый крупный белок у млекопитающих. Он связывает концы миофибриллярных нитей с границами саркомера. Его пружиноподобная структура растягивается при наполнении желудочка, складывается при укорочении саркомеров, распрямляется

по мере удаления Ca^{2+} из миофибрилл и таким образом обеспечивает возврат саркомеров к прежней длине (обзор в [7]). Наиболее весомым аргументом в пользу участия коннектина в процессе расслабления является феномен эластической отдачи (elastic recoil), наблюдавшейся в изолированных сердцах [14, 37, 54, 60]. Детальное изучение функции коннектина позволило обосновать представление о “восстанавливающей силе” [35, 46, 54], мобилизуемой при усиленном сжатии миофибрилл. Согласно расчетам, в кардиомиоцитах крысы в пределах длины саркомеров 1.6–2.1 мкм коннектин ответственен за 90% пассивной силы и по крайней мере за 60% восстанавливающей силы [32, 35, 46]. Особенно это важно для сердец мелких животных с высокой частотой сокращений сердца и укороченной диастолической паузой.

В кардиомиоцитах экспрессируются две изоформы коннектина: N2B и N2BA. Изоформа N2BA является более длинной и более растяжимой, а изоформа N2B — более упругой. Увеличение содержания N2BA сочетается с увеличением растяжимости миокарда. Соотношение N2BA/N2B варьирует в сердцах взрослых млекопитающих, оно возрастает в следующем порядке: кролик < овца < человек = свинья < кошка < корова [17]. В сердцах мелких животных, в частности крыс, оно составляет примерно 20/80% [19]. В процессе онтогенеза происходит постепенное изменение этого соотношения — доля более упругой формы N2B уменьшается, а доля более растяжимой формы N2BA возрастает. Это обусловлено необходимостью увеличения камер сердца и минутного объема.

Изоформы коннектина принимают различное участие в осуществлении расслабления и растяжения ЛЖ. Более упругая изоформа N2B, сжатая при сокращении, по-видимому начинает распрямляться уже в ходе удаления Ca^{2+} из миофибрилл, а более податливая изоформа N2BA участвует в процессе растяжения по мере заполнения камеры ЛЖ. Именно эта изоформа определяет степень растяжения саркомеров [19].

Регуляция свойств коннектина осуществляется путем фосфорилирования его изоформ. Фосфорилирование коннектина происходит при активации протеинкиназ A [27] или G [29], а также агонистов бета-адренорецепторов, оксида азота и натрий-уретических пептидов [27]. В основном фосфорилируется преобладающая изоформа N2B, при этом ее упругость снижается, а упругость N2BA повышается [29]. Фосфорилирование коннектина протеинкиназой G увеличивает податливость миокарда, а именно эта протеинкиназа активируется под влиянием цГМФ, образуемого гуанилатциклазой под влиянием нитроксида. Таким образом, повышенное образование нитроксида при увеличенном наполнении сердца способствует растяжению

коннектина и саркомера. Общим следствием является увеличение растяжимости миокарда.

Все эти данные позволили заключить, что упругость коннектина является главным регулятором сократительной активности поперечно-полосатых мышц [32–34]. Данный компонент расслабления миокарда нельзя считать чисто пассивным, поскольку фосфорилирование коннектина требует участия ферментов, использующих энергию АТФ. В свете данных о растяжимости изоформ N2B и N2BA очевидно, что обе изоформы участвуют в создании пассивного напряжения миокарда при его растяжении, но в разной степени [57]. Сердца животных, характеризующихся различным соотношением N2BA/N2B, обнаруживают различное пассивное напряжение. Сердца крупных животных, в которых преобладает изоформа N2BA, характеризуются меньшим напряжением при наполнении желудочка [17], т.е. сниженной диастолической упругостью миокарда.

В поддержании пассивного напряжения, кроме коннектина, участвуют и структуры коллагена. В физиологическом диапазоне длины саркомеров (1.9–2.1 мк) основным компонентом оказывается коннектин, а при длине 2.2–2.3 мк основное сопротивление оказывают коллагены внеклеточного матрикса [32]. Хотя обе структуры реагируют одинаково на растяжение, вклад коллагена относительно “запаздывает” по сравнению со включением коннектина, т.е. он включается при большей длине саркомеров.

Наполнение ЛЖ, как показывают данные ЭхоКГ, происходит в три фазы. Первая фаза начинается сразу после открытия атриовентрикулярных клапанов, и скорость наполнения определяется градиентом давления между легочными венами и ЛЖ. Далее наступает фаза диастаза, когда наполнение происходит при примерно равном давлении в венах и ЛЖ, а конечная фаза определяется сокращением предсердий.

В данном обзоре на 4 моделях хронической сердечной недостаточности (ХСН) будут рассмотрены изменения диастолы и свойств миокарда, а также идентифицированы механизмы, используемые сердцем и системой кровообращения для компенсации ослабленной сократительной функции, являющейся базисом любой ХСН.

МОДЕЛИ ХСН

Причины сниженной сократимости миокарда многообразны, ими могут быть ишемия миокарда, окислительный стресс, дефектный синтез сократительных белков, разрастание внеклеточного матрикса [фиброз], действие лекарственных препаратов и др. Независимо от причины, ослабление сократительной способности ЛЖ заставляет

систему кровообращения перестраиваться, приспособляться к новым условиям.

Возможности клинического изучения ранних стадий ХСН ограничены, поэтому используют различные модели воспроизведения ХСН у животных. Эти работы были начаты еще в прошлом веке, но интерес к ним возрос в последние годы в связи с совершенствованием аппаратов для исследования и возможностью получения новой информации. Легче всего воспроизвести инфаркт миокарда посредством перевязки левой нисходящей артерии, хотя с самого начала применения этой методики было ясно, что эта модель не может полностью воспроизвести клиническую картину хотя бы потому, что у человека инфаркт возникает на фоне уже измененного метаболизма миокарда.

Другой моделью, в основе которой лежит ишемическое повреждение сердца, является использование изопротеренола — неселективного агониста бета-адренорецепторов миокарда. Работы Rona и Beznak в 1959—1962 гг. показали, что двукратная инъекция изопротеренола крысам с разрывом в сутки вызывает множественные микро-некрозы миокарда и нарушение сократительной функции сердца [13, 48]. Последующие исследования показали мультифакторный генез этих изменений — нарушение микроциркуляции с развитием локальных зон ишемии, действие продуктов окисления катехоламинов [14], перегрузка кардиомиоцитов ионами Ca^{2+} с развитием локальных контрактур кардиомиоцитов [11]. В течение 2—4 нед. возникает кардиомиопатия со снижением фракции выброса [6, 15, 25, 56].

Диабет является распространенным заболеванием, действующим фактором которого служит нарушение использования глюкозы клетками. Диабет 1 типа легко воспроизводится в результате инъекции стрептозотоцина, повреждающего клетки поджелудочной железы, продуцирующие инсулин. В результате уже через неделю уровень глюкозы в крови возрастает в несколько раз. В наших опытах, выполненных через 2 нед. после введения стрептозотоцина (60 мг/кг), уровень глюкозы в крови возрос с 5.4 ± 0.1 ммоль/л до 31.0 ± 1.4 ммоль/л [9].

Наиболее близкой к клинической ситуации является поражение сердца доксорубицином — антибиотиком, эффективно применяемым для лечения онкологических больных. Его еженедельные инъекции могут вызвать кардиомиопатию и ХСН при превышении определенной кумулятивной дозы. По мнению большинства исследователей, повреждающее действие доксорубицина реализуется посредством активации свободнорадикального окисления [31, 44]. Митохондрии, отличающиеся высокой интенсивностью окислительных процессов, являются основной клеточной мишенью доксорубицина [21, 31, 50]. Обилие ненасыщенных

жирных кислот во внутренней мембране митохондрий благоприятствует перекисному окислению с нарушением работы электронно-транспортной цепи [36].

Эти модели ХСН у крыс были предметом исследования нашей лаборатории в последнее десятилетие. Для исследования насосной функции сердца применяли эхокардиографию (ЭхоКГ, аппарат фирмы VUJIFILM Visual Sonic модель Vevo 1100). Использовали линейный датчик 24—13 МГц, с максимальной глубиной лоцирования 30 мм. Инвазивное исследование сократительной функции сердца выполняли при помощи стандартного PV-катетера FTH-1912B-8018, вводимого в ЛЖ через правую сонную артерию и измерявшего одновременно давление и объем ЛЖ, и усилителя-преобразователя ADV500 (Transonic). Измерение сигналов в исходном состоянии осуществляли по фрагменту записи с многократной (от 400 до 800 раз) записью параметров, на основании которых программа LabChart 8.1 (ADInstruments) автоматически вычисляла средние величины более 20 параметров, характеризующих функцию сердца. Серию опытов с введением изопротеренола выполняли с использованием Милларовского прецизионного микроманометра (SciSense Instruments, Канада) и тензотметрического усилителя Hugo Sachs Elektronik (Германия). Данные представлены в виде $M \pm SEM$. Статистическая обработка проводилась с использованием t критерия Стьюдента при $p < 0.05$.

Рассчитывали традиционные показатели сократимости — максимальную скорость развития давления ($+dP/dt_{\max}$) и индекс сократимости ($+dP/dt_{\max}/P$ — давление в момент достижения максимума $+dP/dt$). Для характеристики процесса расслабления использовали максимальную скорость снижения давления ($-dP/dt_{\min}$), а также константу времени изоволюмического расслабления (τ) [26].

НАСОСНАЯ И СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ ХСН

Применение ЭхоКГ при исследовании каждой модели патологии позволило разделить изучаемый контингент крыс на подгруппы систолической и диастолической дисфункции. Критерием служила величина фракции выброса. При каждом виде патологии число крыс с систолической дисфункцией возрастало по мере увеличения дозы препаратов и срока исследования. Поскольку основной задачей данного обзора является исследование механизмов компенсации, основное внимание далее будет уделено рассмотрению подгруппы диастолической дисфункции, в которой действие этих механизмов проявляется прежде всего.

Таблица 1. Эхокардиографические показатели насосной функции сердца с диастолической дисфункцией

	Кон.	ИЗО	Кон.	ДОК	Кон.	СТР	Кон.	ИНФ
Число	36	11	15	17	29	11	8	7
МО, мл/мин	97 ± 4	88 ± 5	118 ± 9	105 ± 10	156 ± 6	176 ± 11	99 ± 7	116 ± 13
ЧСС/мин	385 ± 8	383 ± 14	380 ± 12	364 ± 14	453 ± 9	448 ± 15	329 ± 7	314 ± 18
КДО ЛЖ, мл	0.84 ± 0.05	0.92 ± 0.09	0.41 ± 0.02	0.37 ± 0.01	0.43 ± 0.02	0.49 ± 0.02	0.41 ± 0.03	0.59 ± 0.02***
ФВ, %	84 ± 1	78 ± 3	74 ± 2	73 ± 2	79 ± 1	79 ± 2	71 ± 3	68 ± 3

Примечания: кон. — контроль, ИЗО — изопротеренол, ДОК — доксорубин, СТР — стрептозотоцин, ИНФ — инфаркт; МО — минутный объем, ЧСС — частота сердечных сокращений, КДО — конечный диастолический объем, ФВ — фракция выброса.
*** $P < 0.001$

Таблица 2. Инвазивные показатели насосной функции сердца с диастолической дисфункцией

	Кон.	ДОК	Кон.	СТР	Кон.	ИНФ
Число	7	7	10	9	5	5
МО, мл/мин	118 ± 9	105 ± 10	112 ± 6	84 ± 7*	95 ± 9	105 ± 16
ЧСС/мин	430 ± 9	412 ± 12	355 ± 7	327 ± 8	334 ± 11	304 ± 24
КДО ЛЖ, мл	0.41 ± 0.03	0.47 ± 0.02	0.50 ± 0.03	0.36 ± 0.02*	0.47 ± 0.03	0.56 ± 0.02
ФВ, %	63 ± 2	57 ± 4	73 ± 2	71 ± 2	63 ± 3	63 ± 2
МСВ, мл/с	15.5 ± 2.7	9.3 ± 1.4	11.1 ± 0.9	7.6 ± 0.5**	9.5 ± 1.2	16.4 ± 3.1
МСН, мл/с	10.5 ± 2.8	10.2 ± 1.0	11.4 ± 0.7	9.0 ± 0.7	8.7 ± 1.1	21.5 ± 3.7*
ИАУ (Еа), мм рт. ст./мкл	0.54 ± 0.04	0.48 ± 0.04	0.32 ± 0.02	0.49 ± 0.04**	0.40 ± 0.04	0.36 ± 0.04

Обозначения серий как в табл. 1; МСВ — максимальная скорость выброса, МСН — максимальная скорость наполнения, ИАУ — индекс артериальной упругости; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

Данные табл. 1 свидетельствуют, что диастолическая дисфункция сочетается с нормальным минутным объемом и величиной конечного диастолического объема (КДО), за исключением серии с инфарктом миокарда, в которой отмечали значительное увеличение КДО. Серии были выполнены в различное время, поэтому для каждой серии был свой контроль.

Те же показатели насосной функции были определены при инвазивном исследовании (табл. 2). Фракция выброса осталась в пределах контрольных значений, как и минутный объем, за исключением серии с введением стрептозотоцина, в которой минутный объем был снижен на 25% из-за примерно такого же по степени уменьшения КДО. Значительно снижена также была максимальная скорость выброса вероятно из-за повышенной в 1.5 раза артериальной ригидности. Максимальная скорость выброса из ЛЖ прямо коррелировала с величиной КДО ($r = 0.59$) и обратно — с индексом артериальной упругости ($r = -0.69$).

Исследование сократительной функции сердца выявило значительно более существенные различия. Диастолическая дисфункция, возникшая под влиянием изопротеренола, доксорубина или инфаркта, характеризовалась значительным снижением индекса сократимости на 20–30% (табл. 3). Еще более значительным было замедле-

ние расслабления — константа времени изоволюмического расслабления возрастала на 40–60%. Но при диабете 1 типа показатели сократимости и расслабимости миокарда оставались в нормальных пределах, повышено было только диастолическое давление в ЛЖ.

МЕХАНИЗМЫ КОМПЕНСАЦИИ

Анализ этих результатов показывает, что диастолическая дисфункция при исследованных моделях имеет различные черты, поэтому целесообразно рассмотреть их в отдельности. Снижение сократительной способности ЛЖ характерно для действия изопротеренола, доксорубина и инфаркта, но причиной диастолической дисфункции при действии изопротеренола или доксорубина является снижение сократимости миокарда, в то время как при инфаркте — уменьшение числа действующих кардиомиоцитов. При диабете 1 типа сократимость миокарда не изменялась. Включение компенсаторных факторов при каждом виде патологии происходит на органном и системном уровне.

При действии изопротеренола или доксорубина в миокарде возникает окислительный стресс, который сопровождается нарушением функции митохондрий, снижением скорости синтеза АТФ

Таблица 3. Показатели сократительной функции сердца с диастолической дисфункцией

	Кон.	ИЗО	Кон.	ДОК	Кон.	СТР	Кон.	ИНФ
Число	7	7	7	7	10	9	8	7
МСРД ЛЖ, мм рт. ст./с	23 180 ± 612	16 170 ± 1880**	15 190 ± 1353	9690 ± 755**	11 010 ± 788	9770 ± 840	9970 ± 379	8080 ± 1059
ИС с ⁻¹	260 ± 10	208 ± 5***	147 ± 8	113 ± 5***	116 ± 7	113 ± 9	117 ± 5	82 ± 8**
МССД ЛЖ, мм рт. ст./с	13440 ± 429	10560 ± 1967	12240 ± 870	6950 ± 541***	9360 ± 393	9740 ± 972	8200 ± 542	5274 ± 819*
КВР, мс	7.5 ± 0.5	11.1 ± 1.5*	8.0 ± 0.04	11.2 ± 0.03***	7.6 ± 0.4	7.9 ± 0.5	7.8 ± 0.4	12.5 ± 1.1**
НДД ЛЖ, мм рт. ст.	—	—	1.1 ± 0.3	3.2 ± 1.1	0.4 ± 0.3	2.2 ± 0.7*	0.4 ± 0.4	9.1 ± 4.5
КДД ЛЖ, мм рт. ст.	3 ± 1	5 ± 3	4.9 ± 0.7	7.2 ± 2.0	3.3 ± 0.4	4.9 ± 0.6*	4.5 ± 0.5	15.5 ± 5.2

МСРД — максимальная скорость развития давления в ЛЖ; ИС — индекс сократимости; МССД — максимальная скорость снижения давления; КВР — константа времени расслабления; НДД — начальное диастолическое давление в ЛЖ; КДД — конечное диастолическое давление в ЛЖ; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ по сравнению с контролем

[21, 31]. Это создает ситуацию близкую к той, которая возникает при остром нарушении энергообразования [3, 4]. Исследование функции изолированного сердца показало замедление расслабления при неизменном развиваемом давлении [43]. При этом авторы нашли значительное уменьшение экспрессии белков, участвующих в кальциевом транспорте — Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума, фосфоламбана, а также Na^{+} - K^{+} -АТФазы. Также и при другой экспериментальной патологии сердца — перевязке коронарной артерии — изоволюмическое расслабление миокарда было замедлено во всех сердцах независимо от наличия или отсутствия ХСН [4].

Замедление расслабления миокарда является закономерной реакцией кардиомиоцитов на недостаточное энергоснажение акта сокращения. Фракция Ca^{2+} , выходящая из саркоплазматического ретикулума и активирующая миофибриллы, находится под постоянным контролем митохондрий, регулирующих выход Ca^{2+} через посредство активных форм кислорода (обзор в [5]). При сниженном энергообразовании уменьшение этой фракции будет в меньшей степени активировать механизм захвата, что выразится в замедленном извлечении Ca^{2+} из миофибрилл.

Ослабление сократимости миокарда, наблюдаемое при изопротереноловой и доксорубициновой кардиомиопатии, в значительной мере может компенсироваться за счет включения миокардиальных и системных механизмов. На уровне кардиомиоцитов прежде всего изменяется диастола — замедляется расслабление и увеличивается растяжение миокарда. Компенсаторный характер замедленного расслабления проявляется в увеличении времени систолы, т.е. поддержании более длительного активного состояния миофибрилл (рис. 1). Кроме то-

го, ослабляется действие “восстанавливающей силы”, и открытие атриовентрикулярных клапанов возникает при еще незавершенном расслаблении, в результате чего повышается давление в начале диастолы ЛЖ.

Еще более очевидный вклад в компенсаторное изменение диастолы вносит повышение растяжимости миокарда, включающее механизм Старлинга, — увеличение растяжения миофибрилл. Это происходит за счет изменения свойств коннектина. В наших экспериментах свойства коннектина были исследованы у крыс, получавших доксорубицин (2 мг/кг) раз в неделю в течение 4-х нед. [8]. Содержание более податливой изоформы коннектина N2BA к упругой изоформе N2B в контрольных опытах составляло 14/86%. В миокарде доксорубициновых крыс оно было изменено в сторону преобладания податливой N2BA-изоформы; ее содержание составило $26 \pm 2\%$. Общий уровень фосфорилирования коннектина был увеличен на $60 \pm 18\%$ по сравнению с контролем. Степень фосфорилирования коннектина обратно коррелировала ($r = -0.94$) с содержанием упругой изоформы N2B, а как известно, фосфорилирование этой изоформы снижает ее жесткость, следовательно, увеличивается растяжимость миокарда, способствуя лучшему наполнению камеры желудочка [34]. В свою очередь, снижение упругости молекул коннектина замедляет расслабление, т.е. восстановление исходной длины саркомеров.

Анализ приведенных данных показывает, что основные изменения происходят в энергозависимых системах кардиомиоцитов, требующих либо расхода АТФ, либо фосфорилирования. Это кальциевая АТФаза саркоплазматического ретикулума — SERCA2a, фосфорилирование фосфоламбана и коннектина. Это позволяет предполагать первичность нарушений системы энергообра-

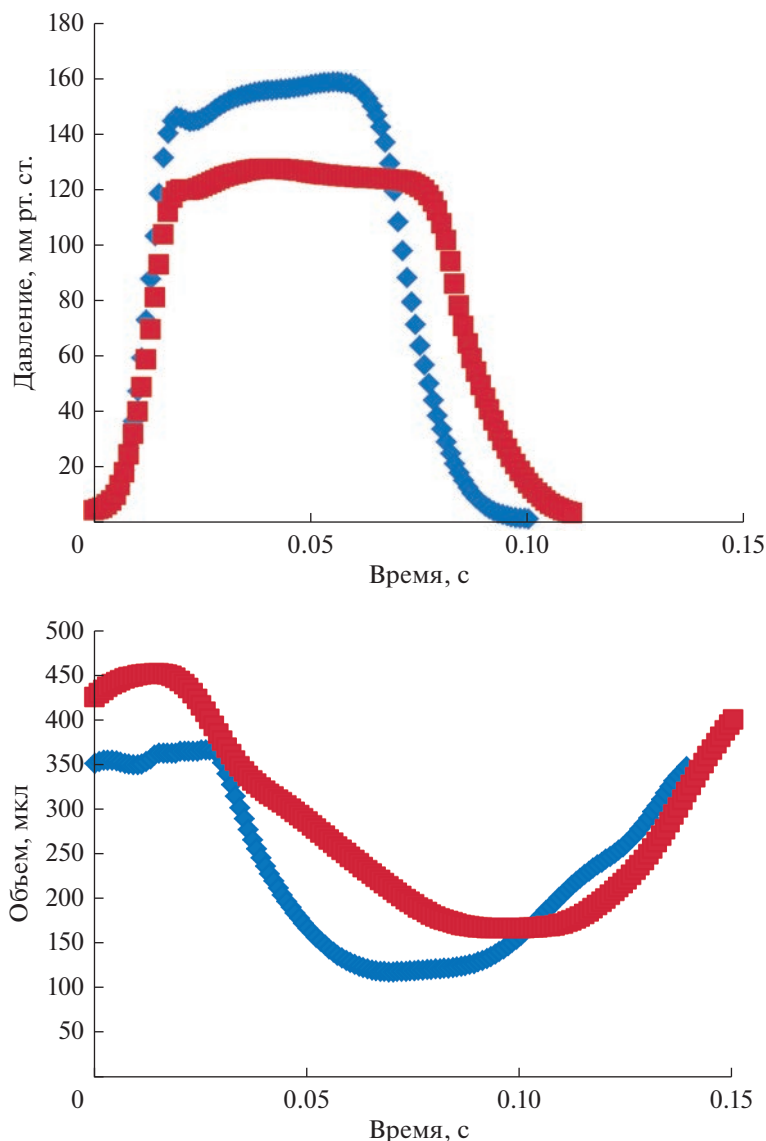


Рис. 1. Типичные кривые давления в ЛЖ (вверху) и динамика изгнания ударного объема (внизу) в контроле и при доксорубициновой ХСН. Контроль — синие кривые, доксорубицин — красные.

зования в кардиомиоцитах как основы последующего развития диастолической и систолической дисфункции при данных формах ХСН.

Об этом свидетельствуют результаты, полученные при исследовании энергетического метаболизма в миокарде доксорубициновых крыс [10]. Общее содержание адениннуклеотидов было весьма близко к контрольным показателям, но отношение фосфокреатина к АТФ, являющееся одним из основных показателей состояния энергетического обмена, было достоверно снижено на 37% за счет сниженного уровня фосфокреатина. Эти нарушения энергетического обеспечения кардиомиоцитов, отмеченные при систолической дисфункции, сочетались со значительным увеличением содержания лактата в миокарде. При диастоли-

ческой дисфункции изменения энергетического метаболизма были гораздо скромнее — повышалось лишь содержание лактата более чем в 5 раз [8].

Системный уровень компенсации направлен на увеличение притока к ЛЖ и уменьшение периферического сопротивления для облегчения выброса. В результате при доксорубициновой и изопроterenоловой кардиомиопатии артериальное давление было умеренно сниженным. Одновременно для увеличения притока к сердцу мобилизуется рефлекс Парина — («снижение периферического сопротивления в большом круге сопровождается реципрокным повышением давления в малом круге»). Это проявляется в повышении максимальной скорости наполнения ЛЖ (табл. 2). Скорость быстрого наполнения ЛЖ оставалась на

уровне, близком к нормальному, несмотря на повышение начального диастолического давления в ЛЖ, что позволяет предполагать наличие повышенного давления в малом круге. Легочная гипертензия в клинике является практически обязательным симптомом для больных с диастолической или систолической дисфункцией ЛЖ [24, 40, 58]. Непосредственное сопоставление инвазивных и эхокардиографических данных в исследовании на 85 пациентах [59] показало высокую корреляцию величины пикового наполнения ЛЖ с константой времени изоволюмического расслабления ($r = 0.80$) и максимальной скоростью снижения давления в ЛЖ ($r = -0.64$). Авторы заключили, что константа изоволюмического расслабления является главным детерминантом пикового наполнения ЛЖ.

Вторым важным компенсаторным фактором является снижение периферического сопротивления, признаками которого являются сниженные величины давления в ЛЖ в начале и конце фазы изгнания, а также сниженная артериальная упругость (E_a – elasticity of arteries) [55]. Далее было установлено, что E_a может быть определена простым отношением конечного систолического давления и ударного объема [38]. Снижение постнагрузки является одним из первых факторов, включаемых системой при ослаблении сократимости миокарда. Так система кровообращения подстраивается под сниженные сократительные возможности ЛЖ.

У всех крыс, получавших доксорубицин, было отмечено достоверное снижение максимальной скорости подъема давления в аорте, характеризующей выброс из ЛЖ. По степени снижения эта величина (около 20%) точно совпадала со степенью снижения максимальной скорости развития давления в ЛЖ. Это привлекает внимание к изучению скорости подъема АД при неинвазивном исследовании в качестве маркера сократительной способности миокарда.

СПЕЦИФИКА ФОРМ ХСН

Компенсация сниженной насосной функции при инфаркте миокарда также включает сердечный и системный уровни. Выпадение из акта сокращения части кардиомиоцитов требует их восполнения, но, поскольку кардиомиоциты не делятся, происходит их утолщение и удлинение в интактной части ЛЖ – развивается гипертрофия стенок. Одновременно развивается заместительный фиброз, закрывающий потенциально опасный для разрыва поврежденный участок миокарда. При этом повышается упругость стенки ЛЖ, что способствует более эффективному развитию напряжения стенки и развитию давления при сокращении.

Системный уровень компенсации при инфаркте прежде всего реализуется за счет повышения давления в малом круге. Оно повышается уже в первые минуты развития инфаркта, когда из-за ослабленного выброса в камеру ЛЖ значительно повышается диастолическое давление. В результате при стабилизации диастолической дисфункции скорость наполнения ЛЖ возрастает более чем вдвое, а наличие увеличенной камеры ЛЖ способствует значительному повышению скорости выброса из ЛЖ (табл. 2). При этом важно отметить, что артериальная упругость сохраняется на нормальном уровне при условии, что реактивный фиброз не распространится на стенку аорты.

Диабет 1 типа значительно отличается от рассмотренных выше видов диастолической дисфункции. Сократимость миокарда остается нормальной, несмотря на некоторые изменения энергетического метаболизма. В миокарде диабетических крыс установлено снижение суммы адениннуклеотидов на 21% и содержания АТФ на 29% [9]. Было нарушено также образование фосфокреатина, о чем свидетельствует сниженное более чем вдвое отношение фосфокреатина к свободному креатину – при диабете оно составляло $9 \pm 3\%$, а в контроле $22 \pm 4\%$ ($p < 0.05$). Таким образом, несмотря на достаточное снабжение миокарда кислородом и энергетическим субстратом в виде свободных жирных кислот, энергетический метаболизм кардиомиоцитов при диабете 1 типа изменен и не всегда достаточен. Причина несомненно связана с состоянием митохондрий в кардиомиоцитах, этот аспект подробно рассмотрен в обзоре [20]. Они оказываются менее эффективны и продуцируют меньшее количество АТФ при достаточном кислородном снабжении [16, 45], и характеризуются более высокой продукцией АФК и МДА [52]. Это особенно ярко проявляется в митохондриальных мембранах, в которых нарушается и транспорт жирных кислот в митохондрии, и количество белков цикла Кребса [12], и снижение содержания кардиолипина в мембранах с последующим нарушением синтеза АТФ [22].

При данной патологии действующим фактором патогенеза по-видимому является повышенная артериальная ригидность (табл. 2). Она является проявлением тотального повреждения сосудов продуктами гликирования глюкозы – глиоксалем и метилглиоксалем. Повышенная ригидность артерий развивается под влиянием гипергликемии практически сразу – при перфузии изолированного сердца раствором с высоким содержанием глюкозы (33 мМ) значительно возрастает тонус коронарных сосудов [18]. Непосредственной причиной вероятно является резкое повышение содержания активных форм кислорода [61]. В условиях постоянной гипергликемии в системе кровообращения нарушается функция эндотелия и повышается чувствительность сократительного аппарата гладкомы-

шечных клеток к Ca^{2+} [2]. В результате повышенный тонус сосудов стабилизируется, что создает определенное затруднение выбросу из сердца. В сердце возникает кальцификация коронарных сосудов и снижение их реактивности [51], что проявляется уменьшением коронарного резерва у пациентов [53].

В этих условиях включение сердечного механизма компенсации помогает мобилизовать механизм Старлинга посредством повышения растяжимости миокарда. Исследование свойств коннектина при диабете 1 типа показало увеличение содержания менее упругой (более эластичной) N2BA-изоформы: ее содержание возросло с $21 \pm 1.1\%$ в контроле до $27 \pm 1.0\%$ в группе диабета ($p < 0.001$). Степень фосфорилирования коннектина возросла на $30 + 7.5\%$ ($p < 0.05$) в основном за счет изоформ N2B (+15%) и NT (+12%). Таким образом, были обнаружены изменения, подобные наблюдавшимся при доксорубициновой кардиомиопатии, они также направлены на увеличение растяжимости миокарда для облегчения наполнения ЛЖ и повышенной мобилизации длины саркомеров. Вместе с тем интересно отметить, что повышенная ригидность аорты способствует повышению давления в коронарных сосудах, которые также характеризуются повышенной упругостью. Таким образом, данный компонент может рассматриваться не только как патогенетический, но и как компенсаторный.

Каждый из перечисленных компенсаторных факторов имеет ограниченный ресурс, используемый главным образом вегетативной нервной системой. Степень ее мобилизации, а также общее состояние организма в значительной мере определяют развитие диастолической или систолической дисфункции при ХСН.

Материалы данного обзора свидетельствуют, что понятие “диастолическая дисфункция” объединяет весьма разные формы ХСН. Каждая из них имеет свою специфику, и мобилизующиеся компенсаторные факторы должны учитываться при выборе средств терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность 2000. Т. 1. С. 40.
- Болеева Г.С., Мочалов С.В., Тарасова О.С. Функциональные изменения артериальных сосудов при экспериментальном сахарном диабете 1 типа // Успехи физиологических наук, 2014. Т. 45. № 2. С. 20.
- Капелько В.И., Горина М.С., Новикова Н.А. Сравнительная оценка сокращения и расслабления сердечной мышцы при уменьшении концентрации кальция в перфузате, ацидозе и метаболической блокаде // В сб. “Метаболизм миокарда”. М.: Медицина, 1983. С. 45.
- Капелько В.И., Новикова Н.А. Функциональные признаки энергодифицитной и гипокальциевого недостаточности сердца // В сб. “Новое в кардиологии” (ред. Чазов Е.И.). М.: Медицина, 1985. С. 90.
- Капелько В.И. Редокс-регуляция ритма сердца // Биохимия. 2012. Т. 77. № 11. С. 1491.
- Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Лукошкова Е.В. и др. Систематическое исследование сердца крыс при поражении изопроterenолом // Кардиология. 2014. Т. 54. № 3. С. 46.
- Капелько В.И. Роль титина в сократительной функции сердца (обзор) // Успехи физиологических наук. 2022. Т. 53. № 2. С. 1.
- Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Студнева И.М. и др. Ранние изменения энергетического метаболизма и изоформного состава и уровня фосфорилирования титина при диастолической дисфункции // Кардиология. 2020. Т. 60. № 2. С. 4.
- Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Лукошкова Е.В., Капелько В.И. Гемодинамика и сократительная функция сердца при диабете 1 типа // Кардиология. 2022. Т. 62. № 8. С.33.
- Студнева И.М., Лакомкин В.Л., Просвирнин А.В. и др. Энергетический статус миокарда при систолической дисфункции // Кардиологический вестник. 2018. № 3. С. 31.
- Allawadhi P., Khurana A., Sayed N., Kumari P., Godugu C. Isoproterenol-induced cardiac ischemia and fibrosis: Plant-based approaches for intervention // Phytother. Res. 2018. V. 32. № 106. P. 1908. <https://doi.org/10.1002/ptr.6152>
- Baseler W.A., Dabkowski E.R., Williamson C.L. et al. Proteomic alterations of distinct mitochondrial subpopulations in the type 1 diabetic heart: Contribution of protein import dysfunction // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2011. V. 300. P. R186. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00423.2010>
- Beznak M., Hacker P. Hemodynamics during the chronic stage of myocardial damage caused by isoproterenol // Can. J. Physiol. Pharmacol. 1964. V. 42. P. 269.
- Brecher G.A. Experimental evidence of ventricular diastolic suction // Circ. Res. 1956. V. 4. P. 513. <https://doi.org/10.1161/01.res.4.5.513>
- Brooks W.W., Conrad C.H. Isoproterenol-Induced Myocardial Injury and Diastolic Dysfunction in Mice: Structural and Functional Correlates // Comp. Med. 2009. V. 59. № 4. P. 339.
- Bugger H., Chen D., Riehle C. et al. Tissue-specific remodeling of the mitochondrial proteome in type 1 diabetic akita mice // Diabetes. 2009. V. 58. P. 1986. <https://doi.org/10.2337/db09-0259>
- Cazorla O., Freiburg A., Helmes M. et al. Differential expression of cardiac titin isoforms and modulation of cellular stiffness // Circ. Res. 2000. V. 86. № 1. P. 59.
- Ceriello A., Quagliaro L., D'Amico M. et al. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat // Diabetes 2002. V. 51. № 4. P. 1076. PMID: . <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.4.107611916928>
- Chung C.S., Granzier H.L. Contribution of titin and extracellular matrix to passive pressure and measurement

- of sarcomere length in the mouse left ventricle // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2011. V. 50. № 4. P. 731.
<https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.01.005>
20. Cieluch A., Uruska A., Zozulinska-Ziolkiewicz D. Can We Prevent Mitochondrial Dysfunction and Diabetic Cardiomyopathy in Type 1 Diabetes Mellitus? Pathophysiology and Treatment Options // *International Journal of Molecular Sciences* 2020. V. 21. P. 2852.
<https://doi.org/10.3390/ijms21082852>
 21. Clementi M.E., Giardina B., Di Stasio E., Mordente A., Misiti F. Doxorubicin-derived metabolites induce release of cytochrome C and inhibition of respiration on cardiac isolated mitochondria // *Anticancer Res.* 2003. V. 23. P. 2445. PMID: 12894526
 22. Croston T.L., Shepherd D.L., Thapa D. et al. Evaluation of the cardiolipin biosynthetic pathway and its interactions in the diabetic heart // *Life Sci.* 2013. V. 93. P. 313.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.07.005>
 23. Eskander M., Kern M.J. Invasive Hemodynamics of Myocardial Disease: Systolic and Diastolic Dysfunction (and Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy) // *Interv. Cardiol. Clin.* 2017. V. 6. № 3. P. 297.
<https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.03.001>
 24. Farr G., Shah K., Markley R. et al. Development of Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010. V. 59. № 1. P. 52.
<https://doi.org/10.1016/j.pcad.2016.06.002>
 25. Feng W., Li W. The study of ISO induced heart failure rat model // *Exp. Mol. Pathol.* V. 2010. № 88. P. 299.
<https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2009.10.011>
 26. Frederiksen J.W., Weiss J.L., Weisfeldt M.L. Time constant of isovolumic pressure fall: determinants in the working left ventricle // *Am. J. Physiol.* 1978. V. 235. P. H701.
 27. Fujita H., Labeit D., Gerull B., Labeit S., Granzier H.L. Titin isoform-dependent effect of calcium on passive myocardial tension // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2004. V. 287. № 6. P. H2528.
 28. Fukuda N., Sasaki D., Ishiwata S., Kurihara S. Length dependence of tension generation in rat skinned cardiac muscle: role of titin in the Frank-Starling mechanism of the heart // *Circulation.* 2001. V. 104. P. 1639.
 29. Fukuda N., Wu Y., Nair P., Granzier H.L. Phosphorylation of titin modulates passive stiffness of cardiac muscle in a titin isoform dependent manner // *J. Gen. Physiol.* 2005. V. 125. P. 257. PMID: 15738048
 30. Gerber Y., Weston S.A., Berardi C. et al. Contemporary trends in heart failure with reduced and preserved ejection fraction after myocardial infarction: a community study // *Am. J. Epidemiol.* 2013. V. 178. P. 1272.
 31. Gille L., Nohl H. Analyses of the molecular mechanism of adriamycin-induced cardiotoxicity // *Free Radic. Biol. Med.* 1997. V. 23. P. 775.
[https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(97\)00025-7](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(97)00025-7)
 32. Granzier H.L., Irving T.C. Passive Tension in Cardiac Muscle: Contribution of Collagen, Titin, Microtubules, and Intermediate Filaments // *Biophysical Journal.* 1995. V. 68. P. 1027.
 33. Granzier H., Helmes M., Trombitas K. Nonuniform Elasticity of Titin in Cardiac Myocytes: A Study Using Immunoelectron Microscopy and Cellular Mechanics // *Bio-physical Journal.* 1996. V. 70. P. 430.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(96\)79586-3](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(96)79586-3)
 34. Granzier H.L., Labeit S. The giant protein titin: a major player in myocardial mechanics, signaling, and disease // *Circ. Res.* 2004. V. 94. P. 284.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000117769.88862.F8>
 35. Helmes M., Trombitas K., Granzier H. Titin develops restoring force in rat cardiac myocytes // *Circ. Res.* 1996. V. 79. P. 619.
<https://doi.org/10.1161/01.res.79.3.619>
 36. Hershko C., Pinson A., Link G. Prevention of anthracycline cardiotoxicity by iron chelation // *Acta Haematol.* 1996. V. 95. P. 87.
<https://doi.org/10.1159/000203954>
 37. Katz L.N. The role played by the ventricular relaxation process in filling the ventricle // *Am. J. Physiol.* 1930. V. 95. P. 542.
 38. Kelly R.P., Ting C.T., Yang T.M. et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans // *Circulation.* 1992. V. 86. № 2. P. 513. PubMed: 16387199
 39. Ladeiras-Lopes R., Ferreira-Martins J., Leite-Moreira A.F. Acute neurohumoral modulation of diastolic function // *Peptides.* 2009. V. 30. P. 419.
 40. Lam C.S., Roger V.L., Rodeheffer R.J. et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. V. 53. № 13. P. 1119.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.11.051>
 41. Maruyama K., Natori R., Nonomura Y. New Elastic Protein From Muscle // *Nature.* 1976. V. 262. № 5563. P. 58.
<https://doi.org/10.1038/262058a0>
 42. Marwick T.H. Ejection Fraction Pros and Cons: JACC State-of-the-Art Review // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. V. 72. № 19. P. 2360.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2162>
 43. Matsuyoshi Y.N., Nishiyama A., Takaki M. et al. Left ventricular function of isoproterenol-induced hypertrophied rat hearts perfused with blood: mechanical work and energetics // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009. V. 297. P. H1736.
 44. Olson R.D., Mushlin P.S. Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses // *FASEB J.* 1992. V. 4. P. 3076. PMID: 2210154
 45. Pham T., Loiselle D., Power A., Hickey A.J. Mitochondrial inefficiencies and anoxic ATP hydrolysis capacities in diabetic rat heart // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2014. V. 307. P. C499.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00006.2014>
 46. Preetha N., Yiming W., Helmes M. et al. Restoring force development by titin/connectin and assessment of Ig domain unfolding // *J. Muscle Res. Cell Motil.* 2005. V. 26. P. 307.
<https://doi.org/10.1007/s10974-005-9037-2>
 47. Prunier F., Gaertner R., Louedec L. et al. Doppler echocardiographic estimation of left ventricular end-diastolic pressure after MI in rats // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. V. 283. P. H346.
 48. Rona G., Chappel G.I., Balazs T., Gaudry R. An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations

- produced by isoproterenol in the rat // *Arch. Pathol.* 1959. V. 67. P. 443.
49. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1985. V. 17. № 4. P. 291. PMID: [https://doi.org/10.1016/s0022-2828\(85\)80130-9](https://doi.org/10.1016/s0022-2828(85)80130-9) 93894676
 50. Sarvazyan N. Visualization of doxorubicin-induced oxidative stress in isolated cardiac myocytes // *Am. J. Physiol.* 1996. V. 271. P. H2079. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1996.271.5.H2079>
 51. Schnell O., Cappuccio F., Genovese S. et al. Type 1 diabetes and cardiovascular disease // *Cardiovasc Diabetol.* 2013. V. 28. № 12. P. 156. PMID: PMC3816572 <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-15624165454>
 52. Semaming Y., Kumfu S., Pannangpetch P., Chattipakorn S.C., Chattipakorn N. Protocatechuic acid exerts a cardioprotective effect in type 1 diabetic rats // *J. Endocrinol.* 2014. V. 223. P. 13. <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0273>
 53. Shivu G.N., Phan T.T., Abozguia K. et al. Relationship between coronary microvascular dysfunction and cardiac energetics impairment in type 1 diabetes mellitus // *Circulation.* 2010. V. 121. № 10. P. 1209. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.873273>
 54. Suga H., Goto Y., Igarashi Y. et al. Ventricular suction under zero source pressure for filling // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1986. V. 251. P. H47. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1986.251.1.H47>
 55. Sunagawa K., Maughan W.L., Burkhoff D., Sagawa K. Left ventricular interaction with arterial load studied in isolated canine ventricle // *Am. J. Physiol.* 1983. V. 245. № 5. Pt. 1. P. H773. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1983.245.5.H773>
 56. Takaki M. Cardiac mechanoenergetics for understanding isoproterenol-induced rat heart failure // *Pathophysiology.* 2012. V. 19. № 3. P. 163. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2012.04.004>
 57. Trombitas K., Freiburg A., Centner T., Labeit S., Granzier H. Molecular Dissection of N2B Cardiac Titin's Extensibility // *Biophysical Journal.* 1999. V. 77. P. 3189.
 58. Vachiéry J.L., Adir Y., Barberà J.A. et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases // *J. Am. Coll Cardiol.* 2013. V. 62. № 25. Suppl. P. 100. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.033>
 59. Wakami K., Ohte N., Sakata S., Kimura G. Myocardial radial strain in early diastole is useful for assessing left ventricular early diastolic function: comparison with invasive parameters // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008. V. 21. № 5. P. 446. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.08.002>
 60. Yellin E.L., Hori M., Yoran C. et al. Left ventricular relaxation in the filling and non-filling intact canine heart // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1986. V. 250. P. H620. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1986.250.4.H620>
 61. Xia S., Bornfeldt K.E. Mouse models for studies of cardiovascular complications of type 1 diabetes // *Ann. N Y Acad. Sci.* 2007. V. 1103. P. 202. PMID: <https://doi.org/10.1196/annals.1394.00417376839>

The Compensatory Alterations of the Relaxability and Distensibility of the Myocardium at Weakening of Its Contractility

V. I. Kapelko*

Smirnov Institute of Experimental Cardiology, Chazov National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, 121552 Russia

*e-mail: valk69@yandex.ru

Abstract—The contractile function of the heart is carried out due to the coordinated interaction of the basic properties of the myocardium — distensibility, contractility and relaxability. Violation of myocardial contractility due to any reason creates a situation of chronic heart failure (CHF). The severity of CHF is determined by the ability of the circulatory system to a certain extent to compensate for the weakening of the contractility of the heart, the criterion of which is the value of the ejection fraction. The form of CHF with preserved ejection fraction is defined as diastolic dysfunction. It is the first stage of CHF, its distinctive features are delayed relaxation and increased diastolic pressure in the left ventricle. The review is devoted to the consideration of the structure of diastole in 4 types of CHF — ischemic heart disease in myocardial infarction or microinfarctions caused by isoproterenol, myocardial damage induced by doxorubicin and type 1 diabetes. A common sign of all types of CHF is an increase in myocardial extensibility and a slowdown in relaxation. It has been shown that they are based on a change in the properties of connectin (titin) — a sacromeric protein that connects the ends of myosin filaments with the boundaries of the sarcomere. Its properties determine the distensibility and relaxation of the myocardium, and these changes underlie the primary compensatory reaction of the heart at weakening its contractility. Also mechanisms are mobilized that increase the inflow to the heart and reduce peripheral resistance. The degree of their mobilization depends on the degree of reduction in myocardial contractility. Along with this, each form of CHF has its own specifics, which must be taken into account when choosing the means of therapy.

Keywords: contractile function of the heart, properties of the myocardium, chronic heart failure, diastolic dysfunction, connectin (titin), compensatory mechanisms

ЗЕБРАДАНИО КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ МОДЕЛЬ В ТРАНСЛЯЦИОННОЙ НЕЙРОБИОЛОГИИ И БИОМЕДИЦИНЕ

© 2023 г. Т. О. Колесникова^{а, *}, Н. П. Ильин^{б, с, d}, М. М. Котова^а, А. В. Калусев^{а, б, с, d}

^аНаправление “Нейробиология”, Научный центр Генетики и Наук о жизни, Научно-технологический университет “Сириус”, пгт Сириус, Краснодарский край, 354340 Россия

^бИнститут экспериментальной медицины, ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России, Санкт-Петербург, 197341 Россия

^сИнститут трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия

^dФГБУ РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова Минздрава России, Санкт-Петербург, 197758 Россия

*e-mail: philimontani@yandex.ru

Поступила в редакцию 20.12.2022 г.

После доработки 15.01.2023 г.

Принята к публикации 18.03.2023 г.

Широкое распространение заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) требует непрерывного поиска методов и средств их фармакологической коррекции. Основные подходы экспериментального моделирования данных заболеваний включают использование грызунов, недостатками которых является стоимость проводимых исследований, сложность содержания, ухода и долгий рост организма. Использование альтернативных модельных организмов, таких как рыба зебраданио (*Danio rerio*, zebrafish), в трансляционной нейробиологии и медицине позволяет проводить быстрые экспериментальные работы на фоне простоты содержания и манипуляций, а также ускоренного онтогенеза. Зебраданио также чувствительны к основным классам фармакологических препаратов, что делает данную модель незаменимой для доклинических исследований широкого спектра физиологически активных веществ. Сходство нейрохимических систем, высокая физиологическая и генетическая гомология с человеком, возможность проведения исследований на личинках и взрослых особях, легкость генетических манипуляций, прозрачность эмбрионов и ряд других биологических особенностей открывают широкий спектр возможностей использования зебраданио для моделирования различных патологий ЦНС.

Ключевые слова: зебраданио, zebrafish, *Danio rerio*, нейробиология, модельный организм, трансляционная медицина

DOI: 10.31857/S0301179823030037, **EDN:** OXCWKU

ВВЕДЕНИЕ: ЗЕБРАДАНИО КАК МОДЕЛЬ В НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Нейробиология зебраданио

Небольшие пресноводные костные рыбы, зебраданио (zebrafish, *Danio rerio*, рис. 1), были описаны Ф. Гамильтоном в 1822 г. [62]. Ареал их обитания включает северо-восточные, южные и западные районы Индии, Пакистана и Непала, а также Бангладеш и Мьянму [9, 48, 179], в основном — в небольших реках и прудах [48, 178]. В природе зебраданио питаются личинками и взрослыми насекомыми, ракообразными и водорослями [118, 177], а их естественными врагами являются хищные рыбы, птицы и личинки стре-

коз [48]. Зебраданио — стайные социальные животные с четкой иерархией [48, 49]. Сезон размножения зебраданио приурочен к сезону дождей, однако в лабораторных условиях они размножаются круглый год [19, 57]. Зебраданио демонстрируют сложные формы стереотипного брачного поведения [40, 77, 174], а самки обнаруживают высокую плодовитость и могут откладывать до нескольких сотен яиц в день [180].

Внутрипопуляционная изменчивость зебраданио хорошо выражена как у диких, так и у лабораторных популяций [24, 30, 128, 198, 207]. Зебраданио также обладают выраженным половым диморфизмом: самцы длиннее, стройнее и желтее, а самки — полнее и серебристее [21]. Механизм

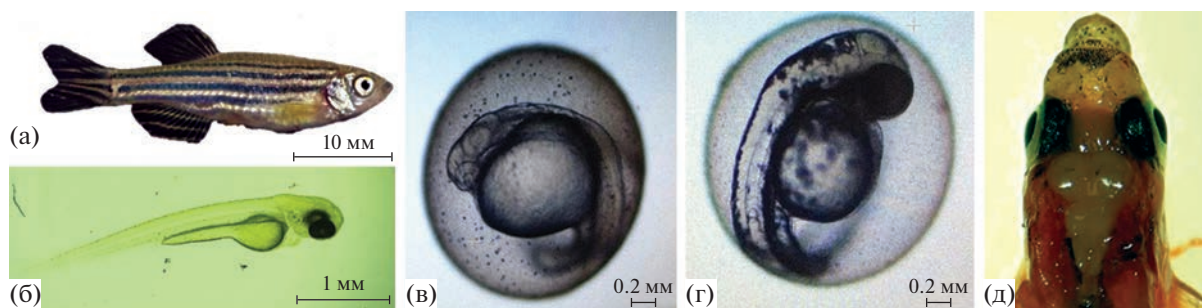


Рис. 1. Костная рыба зебраданио (*Danio rerio*), используемая как модель в трансляционной биологии и медицине. (а) — взрослая особь зебраданио, (б) — личинка зебраданио на 3-й день после вылупления, (в) и (г) — стадии развития эмбрионов зебраданио, (д) — мозг взрослой рыбы (черепная коробка вскрыта, хорошо видны обонятельные луковицы, зрительные бугры, теленцефалон (конечный мозг) и ствол мозга). Следует обратить внимание например, на прозрачность личинок и эмбрионов зебраданио, что обеспечивает простоту экспериментальных манипуляций (микроинъекций) при использовании данного модельного организма.

определения пола у зебраданио имеет полигенную природу и выражается в многочисленных сцепленных с полом локусов генов-кандидатов (например, в 4, 5 и 16 хромосомах) [98, 127]. Изначально у зебраданио развиваются яичнико-подобные гонады независимо от хромосомного фона. Определение пола самца начинается с исчезновения ооцитов и разрушения полости яичника [196]. За гормональную регуляцию у рыб отвечают гены мозговой ароматазы (*cyp19a1b*), простагландин-3 α -синтазы (*ptges3a*) и простагландин-редуктазы 1 (*ptgr1*), которые демонстрируют половые диморфные паттерны экспрессии в ЦНС [95]. Белок-продукт гена *Cyp19* ферментативно превращает тестостерон в 17-бета-эстрадиол, и его ингибирование приводит к смене пола зебраданио с мужского на женский [201]. Гены семейства *FTZ-F1* у зебраданио участвуют в регуляции развития интерренальной железы, таким образом контролируя биосинтез стероидов [201].

Помимо экспрессии генов, на определение пола самца влияют экологические и гормональные факторы [197]. Например, введение андрогенов маскулинизирует поведение рыб за счет активизации генов гидроксистероидной 11-бета-дегидрогеназы 2 (*hsd11b2*), дейодиназы йодтиронина типа II (*dio2*), гонадотропин-высвобождающих гормонов 2 и 3 (*gnrh2*, *gnrh3*), модулирующих синтез 11-кетотестостерона, трийодтиронина и гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в мозге зебраданио [95]. Зебраданио также демонстрирует половые отличия в поведении [193] и выраженности агрессии. Так, хронический стресс повышает агрессию [156] и оборот серотонина, но снижает уровень дофамина в переднем мозге [37] у самцов, но не рыб-самок. Описаны также половые различия в ответах зебраданио на введение физиологически активных нейротропных веществ [200].

Строение и физиология центральной нервной системы (ЦНС) зебраданио достаточно эволюционно консервативны, и сходны с таковыми у млекопитающих [75]. Например, медиальный паллиум,

активация которого наблюдается при тревожных расстройствах [158, 175], гомологичен миндалевидному телу млекопитающих [114, 124, 153, 202], что подтверждается повышением экспрессии белка Fos в данной структуре после введения D-амфетамина [202]. Нейрохимические механизмы функционирования ЦНС зебраданио основаны на сходстве основных нейротрансмиттеров, рецепторов, ферментов и переносчиков у млекопитающих и рыб [5, 140, 184]. Помимо структурной и функциональной гомологии ЦНС с человеком, зебраданио обладает чувствительностью к основным классам физиологически активных нейротропных агентов, в т.ч. психостимуляторам [133], опиатам [94], этанолу [192], галлюциногенам [129], анксиолитикам [17], антидепрессантам [183] и антипсихотикам (нейролептикам) [25].

Изменения в нейроэндокринной системе при различных патологиях мозга человека, таких как депрессия [64, 67], тревожные расстройства [63, 90], зависимость [80, 102] и болезнь Альцгеймера (БА) [16, 203], также могут быть успешно смоделированы на зебраданио. В частности, активация гипоталамо-гипофизарно-интерренальной системы (ГГИ) у зебраданио высвобождает стресс-гормон кортизол, который действует на рецепторы глюкокортикоидов (ГР), аналогично оси гипоталамус—гипофиз—надпочечниковая железа (ГГН) человека [4, 60, 145].

Нейроэндокринную систему зебраданио возможно модулировать с помощью различных экспериментальных (в том числе фармакологических и генетических) манипуляций [28]. Например, мутация гена ГР (*grs357*) у взрослых зебраданио нарушает отрицательную обратную связь и передачу сигналов кортизола путем отмены транскрипционной активности ГР при связывании кортизола [212]. Это приводит к повышению уровня кортизола в крови и вызывает характерные aberrantные поведенческие фенотипы — замирание (фризлинг), снижение исследовательского поведения и нарушение габитуации. Большинство из этих эф-

фектов устраняются введением традиционного антистрессорного нейротропного препарата — селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) флуоксетина, тем самым еще раз подчеркивая эволюционную консервативность нейроэндокринной физиологии зебраданио и человека [60, 212].

Глутамат — основной возбуждающий нейротрансмиттер, участвующий в патогенезе шизофрении и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), сигнализация которого контролируется везикулярными переносчиками глутамата (*VGLUT1* и *VGLUT2*) [52], метаботропными (mGluRs) и ионотропными (iGluRs) рецепторами, включая каинатные, N-метил-D-аспаратные (NMDA) и α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионатные (AMPA) рецепторы. Ген *VGLUT2* экспрессируется у эмбрионов зебраданио начиная с 20–24 ч после оплодотворения (hpf) в нейронах Rohon Beard и в медиодорсальном домене спинного мозга [65]. По мере развития происходит увеличение областей экспрессии, а также образование локусов по всему спинному мозгу. К 4–5 дню после оплодотворения (dpf) гены *VGLUT1* и *VGLUT2* обнаруживаются в большей части среднего, заднего и спинного мозга [65]. Зебраданио также имеют высокоаффинные переносчики возбуждающих аминокислот (excitatory amino acid transporters, EAATs), которые регулируют уровень глутамата в мозге и предотвращают его эксайтотоксичность. Четыре из пяти EAAT генов были обнаружены в геноме зебраданио, включая три паралога *EAAT1*, *EAAT2*, *EAAT3* и две последовательности *EAAT5* [163].

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является основным тормозным нейротрансмиттером в мозге, который также регулирует развитие нервной системы. Изменения в функционировании ГАМК и декарбоксилазы глутаминовой кислоты (ДГК, фермента синтеза ГАМК из глутамата) наблюдаются при многих заболеваниях мозга, включая биполярное и главное депрессивное расстройство [18, 23, 46]. У эмбрионов зебраданио ГАМК-реактивные клетки можно обнаружить на очень раннем этапе развития. К 16 dpf они видны в телеэнцефалоне, ядре тракта постоптической спайки, ядре медиального продольного пучка и по всему заднему и спинному мозгу [44]. Через 24 ч после оплодотворения число иммунореактивных клеток в дорсомедиальном ядре задней комиссуры и зачатке гипоталамуса увеличивается. По мере развития зебраданио, ГАМК-ергические аксональные проекции включают супраоптический тракт, тракт постоптической спайки и медиальный продольный пучок. К 3 dpf распределение ГАМК-ергических нейронов в мозге зебраданио очень схоже с таковым у млекопитающих на соответствующей стадии развития [126].

ГАМК-иммунореактивные клетки широко распространены и локализуются в обонятельной

луковице, субпаллиуме, задней преоптической области, базальной пластинке промежуточного мозга, центральной оптической покрывке, вентральной мезэнцефальной покрывке, клапане мозжечка и продолговатом мозге [65, 126]. У взрослых зебраданио ГАМК локализуется во внутреннем клеточном слое обонятельной луковицы [86], во всех областях субпаллиума, а также в преоптических, претектальных, вентральных, таламических, гипоталамических, прегломерулярных и задних туберкулезных ядрах, теле мозжечка и вестибулолаторных долях [42, 125].

Дофамин и норадреналин являются ключевыми катехоламинами мозга. Дофамин играет важную роль в регуляции процессов обучения, памяти, контроля за движениями, потребления пищи и мотивации, а его дефицит приводит к развитию биполярного расстройства, шизофрении, СДВГ и зависимости. Дофаминергическая система рыб сходна с таковой у млекопитающих [20]: у личинок зебраданио дофаминовые нейроны сначала формируются в конечном (обонятельная луковица и субпаллиум) и промежуточном мозге (преоптическая область, претектум, вентральный таламус, задний бугорок и гипоталамус) [68, 119], а у взрослых рыб изоформы гена тирозин-гидроксилазы (фермента, ответственного за образование предшественника дофамина) экспрессируются в конечном мозге, вентральном таламусе и претектуме (*th1*), гипоталамусе (*th2*), а также заднем бугорке и преоптической области (*th1* и *th2*) [210]. Некоторые различия между зебраданио и млекопитающими включают отсутствие у рыб группы дофаминергических клеток в среднем мозге [68, 78] и вентральной части среднего мозга [189], а также наличие дополнительной претектальной группы нейронов [52].

Норадренергические нейроны выполняют важную функцию в нервной системе, регулируя процессы внимания, возбуждения и вознаграждения, а также патогенез депрессии и шизофрении. Норадренергическая система достаточно похожа у зебраданио и млекопитающих, а ее нейроны локализуются в голубом пятне, продолговатом мозге и области постrema [109, 110].

Гистамин играет ключевую роль в регуляции высших когнитивных функций, циркадных ритмов, двигательной активности и работы других аминергических систем человека и животных. Гистаминергическая система зебраданио сходна с другими позвоночными, и включает L-гистидин-декарбоксилазу и три рецептора гистамина (H1, H2 и H3) [146]. Первые гистаминергические нейроны зебраданио выявляются в вентральном гипоталамусе примерно через 85 hpf, а через 90 hpf — в дорсальном конечном мозге [50]. У взрослых зебраданио гистамин-позитивные нейроны обнаруживаются в вентрокаудальной области гипоталамуса, окружающей задний карман [187], и иннервируют все основные области мозга, кроме мозжечка [78].

Серотонин (5-HT) опосредует возбуждающую и тормозную нейротрансмиссию, играя важную роль в эмоциях, обучении, памяти, настроении и сне организма. Дисбаланс уровня серотонина во время развития ЦНС связано с тревожными расстройствами, шизофренией и депрессией [106]. У зебраданио обнаружено четыре гена серотониновых рецепторов (*htr1aa*, *htr1ab*, *htr1bd* и *htr2c*) [135, 168]. Серотониновые нейроны обнаруживаются в спинном мозге эмбрионов зебраданио к 1 dpf, а дополнительные кластеры распределяются по всему мозгу (включая конечный и задний мозг) на 5 dpf [45, 119]. У взрослых особей эти нейроны в основном расположены в ядре шва с проекцией нейронов в конечном, промежуточном мозге, покрывке, заднем мозге и спинном мозге [99]. Дополнительные группы анатомически различных скоплений серотонин-реактивных клеток также обнаруживаются в шишковидном теле, претектальной области, заднем бугорке и гипоталамусе, ретикулярной формации, постремальной области и спинном мозге [78, 99, 164].

Ацетилхолин играет ведущую роль в процессах сна, обучения/памяти и внимания, а также при ряде патологий (шизофрении, болезни Альцгеймера, СДВГ и депрессии). Холинергическая система зебраданио в целом сходна с таковой у других позвоночных и имеет как классические мускариновые [70], так и полный набор никотиновых рецепторов [87, 141]. Распределение холинергических нейронов в головном мозге зебраданио описано путем картирования холинацетилтрансферазы (ХАТ) и ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Холинергические иммунореактивные нейроны впервые появляются сразу после вылупления в тектуме зрительного нерва эмбрионов зебраданио. Через 60 ч после оплодотворения в преоптической области и покрывке видны дополнительные клетки, а к завершению эмбриональной стадии дополнительная реактивность наблюдается в истмической области и продолговатом мозге [8]. У взрослых зебраданио широко распространены как ХАТ, так и АХЭ. АХЭ-реактивные нейроны обнаруживаются в преоптической области, перивентрикулярном слое зрительной покрывки, ретрохальных покрывочных, глазодвигательных, блоковых ядрах мезэнцефальной покрывки, истмической области и двигательных ядрах черепно-мозговых нервов [29]. Напротив, ХАТ-реактивные нейроны располагаются в претектуме и тектуме, за исключением маргинального слоя, мезэнцефальной покрывки, истмической области, в клетках Пуркинье и гранулярных клетках мозжечка и по всему продолговатому мозгу.

Оксид азота (NO) образуется эндогенной NO-синтазой (NOC) и участвует во многих нормальных и патофизиологических процессах [35, 123]. NO представляет собой свободный радикал, который образуется из L-аргинина в тканях при действии трех основных изоформ NOC, включая

нейрональную NOC (nNOS), эндотелиальную NOC (eNOC) и индуцируемую NOC (иNOC), с использованием никотинамид адениндинуклеотидфосфата (НАДФ) в качестве ко-фактора [2]. У костных рыб NO участвует в развитии ЦНС на эмбриональной и постэмбриональной стадиях жизни [54]. Клеточные популяции, экспрессирующие мРНК nNOC, тесно связаны с зонами пролиферации, генерирующими новые клетки на протяжении всей жизни, включающие вентрикулярные области конечного, промежуточного и среднего мозга [66]. Экспрессия NOC у эмбрионов зебраданио обнаружена через 16 ч после оплодотворения в гипоталамусе и присутствует в отдельных областях ЦНС уже через 3 дня после оплодотворения [151]. Поскольку исследований функциональной роли NO на зебраданио немного, необходимо дальнейшее изучение изменений в этой сигнальной системе, вызванных физиологически активными и токсическими агентами.

Наконец, следует отметить частичное удвоение генома костных рыб, которое произошло около 450 млн лет назад [154], и привело к экспрессии большего количества рецепторов нейротрансмиттеров, чем у других видов. Например, у зебраданио имеется примерно 122 рецептора, связанных с G-белком, для биогенных аминов (серотонин, норадреналин, дофамин, гистамин, адреналин и следовые амины) по сравнению с 57 рецепторами у мышей и 44 рецепторами у человека [53]. Многие физиологические свойства рецепторов зебраданио еще недостаточно изучены на данный момент [139]. При этом, однако, достаточно хорошо охарактеризованы альфа-2-адренорецепторы (*adra2*) рыб. Геном зебраданио содержит пять рецепторов *adra2*, три из которых (*adra2a*, *adra2b* и *adra2c*) аналогичны таковым у млекопитающих [166], а два других (*adra2da* и *adra2d*) специфичны для зебраданио. Несмотря на довольно низкую гомологию нуклеотидных последовательностей (около 55% в целом, но ~75% в трансмембранных доменах) генов, адренорецепторы человека и зебраданио демонстрируют сходные профили связывания физиологически активных лигандов [166].

Генетические особенности зебраданио

Зебраданио произошли от общего предка костных рыб примерно 340 млн лет назад [6], претерпев дополнительный цикл дупликации генома [120]. В частности, для 71% гомологичных человеческих генов у зебраданио имеется по крайней мере один ортолог, а 47% генов человека имеют однозначный ортолог в геноме зебраданио [6]. Из генов, для которых у зебраданио есть более одного ортолога, изучены и функционально охарактеризованы лишь некоторые, и поэтому непонимание многих ортологов человеческих генов у зебраданио является потенциальной проблемой,

возникающей при использовании данной модели в трансляционной нейробиологии. Например, у человека есть три гена *Period (Per)*: *Per1*, *Per2* и *Per3* [204], кодирующие регуляторные элементы циркадных часов, которые также отвечают за рост, переход в состояние покоя и выработку ряда гормонов [38, 136, 199]. У зебрании присутствуют два гена *per1* (*per1a* и *per1b*), но только один *per2* и один *per3* [204]. Гены *per1a* и *per1b* демонстрируют различия во временной и пространственной экспрессии, однако их роль в регуляции циркадных ритмов остается мало изученной. У зебрании также дуплицированы гены серотонинового транспортера (*sert*) *serta* и *sertb*, похожие между собой физиологически и обладающие высокой гомологией с геном этого транспортера у млекопитающих [206]. Таким образом, несмотря на дополнительную дубликацию генома, зебрания как модельный объект в целом пригодны для использования в нейробиологических и физиологических исследованиях, что дает возможность поиска ключевых эволюционно-консервативных механизмов патогенеза болезней мозга, а также молекулярных взаимодействий физиологически активных веществ, в том числе новых лекарств и их потенциальных мишеней.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС НА ЗЕБРАДАНИО

Важное преимущество водных лабораторных животных для моделирования патологий ЦНС — это очевидная практическая простота экспериментальных (в том числе генетических, физиологических и фармакологических) манипуляций. Кроме того, поведенческие фенотипы, генетические факторы риска и чувствительность зебрании к физиологически активным соединениям часто демонстрируют высокую степень сходства у рыб с грызунами и человеком.

Стресс является частым фактором риска развития аффективных заболеваний, включая депрессию [104, 186] и тревожные расстройства [26]. У млекопитающих реакция на стресс опосредуется гипоталамусом, гипофизом и надпочечниками, которые вместе образуют ось ГГН [176]. Продолжительный стресс и гиперактивация оси ГГН могут снизить экспрессию ГР, в конечном итоге снижая способность адаптироваться и справляться со стрессом [69], в том числе вызывая депрессию [211]. Тревожные расстройства являются серьезными психическими заболеваниями, распространенность которых (~30%) выше, чем у любых других расстройств мозга [82, 83]. Существует несколько типов тревожных расстройств, включая паническое, ПТСР, генерализованное тревожное расстройство и специфические фобии [10]. Отличительным признаком тревожных расстройств является непреодолимое и преувеличенное чувство беспокойства в ответ на предполагаемые

угрозы [10], резко снижающее качество жизни пациентов и производительность труда. Первичным лечением тревожных расстройств обычно является прием СИОЗС или когнитивно-поведенческая терапия [26], а резистентным пациентам назначают бензодиазепины, селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗСН) или трициклические антидепрессанты [26]. В то же время, терапия тревожных расстройств зачастую неэффективна, и требует новых подходов и препаратов, лишенных ограничений по эффективности и переносимости пациентами [59].

Поскольку эта задача требует идентификации биохимических и генетических мишеней действия и этиологии тревожных расстройств [26, 59, 72], необходимо также наличие эффективных тестов и моделей данных заболеваний на животных. Например, зебрании хорошо подходят для высокопроизводительного скрининга анксиолитических физиологически активных препаратов [108], в том числе на личинках, которые вылупляются к 3 dpf и демонстрируют широкий спектр поведенческих фенотипов к 5 dpf [160]. В частности, пребывание на периферии арены (тигмотаксис) отражает тревожное поведение и усиливается после воздействия анксиогенных стимулов или препаратов [181]. У взрослых рыб параметры, отражающие уровень тревожности, включают латентное время выхода в верхнюю часть аквариума или увеличение времени нахождения на дне в тесте нового аквариума (рис. 2) [181]. Наоборот, при действии анксиолитических препаратов или манипуляций (например, выращивание в обогащенной среде) зебрании активнее исследуют потенциально более опасную верхнюю зону теста, чем контрольные рыбы [181].

В тесте черно-белой камеры, рыба исследует ярко освещенную светлую и темную части арены, обычно проводя больше времени в темноте (скототаксис, рис. 2). Такой фенотип свидетельствует о тревожно-подобной реакции, на которую можно двусторонне влиять нейротропными (в первую очередь — анксиолитическими или анксиогенными) препаратами [74]. Например, при действии анксиолитических препаратов зебрании будут охотнее исследовать потенциально более опасный светлый отсек, чем контроль. В тесте построения косяка (рис. 2) оценивается стабильность (*shoaling*) зебрании по степени скупенности группы (обычно из 5–8 рыб) по среднему расстоянию между членами группы, а также по размеру формируемого косяка. Для оценки таких показателей активно используются компьютерные программы, позволяющие отслеживать одновременно всех особей косяка в рамках одного теста. При действии анксиолитиков стабильность рыб обычно нарушается, а анксиогенные препараты или воздействия вызывают формирование более плотного, компактного косяка. Наконец, также имеются интересные генетические модели



Рис. 2. Примеры основных тестов, используемых для оценки поведения и активности взрослых рыб зебраданио. Тесты на тревожность включают тест нового аквариума, тест построения косяка и тест черно-белой камеры. Для исследования памяти рыб используются У-образный и Т-образный лабиринты. Аналогичные, но меньшие по размерам, тесты могут применяться для тестирования личинок зебраданио.

тревожности у зебраданио, в том числе нокдаун гена везикулярного транспортера моноаминов 2 (*VMAT2*), который вызывает тревогу со сниженной исследовательской активностью [205].

Модели депрессии широко изучались на грызунах с использованием стрессоров [56, 173], физиологически активных нейротропных препаратов [14], селекции и генной инженерии [43]. Некоторые характерные симптомы депрессии (например, низкую самооценку и подавленное настроение) трудно оценить у животных экспериментально [43]. Напротив, другие фенотипы, включая ангедонию, коморбидную тревожность, нарушения сна и нейроэндокринные патологии, можно легко смоделировать на животных [152, 172]. Депрессивные состояния у зебраданио могут быть вызваны действием хронических непредсказуемых мягких стрессоров (ХНМС), применяемых в течение 1–8 недель [55, 113, 149]. Например, взрослые зебраданио, подвергшиеся воздействию ХНМС в течение 7–14 дней, демонстрируют снижение общей локомоции, изменение социального поведения и обычной окраски тела [58]. Выращенные в условиях социальной изоляции зебраданио в моделях хронического стресса демонстрируют повышение уровня тревоги в тесте нового аквариума и снижение массы тела и уровня дофамина в мозге, по сравнению с рыбами, выращенными в группах [55]. Эффекты ХНМС на исследовательское и групповое поведение нивелируются СИОЗС флуоксетином и бензодиазепином бромзапапом [113]. Другой физиологически активный нейротропный препарат, резерпин, снижает дофаминергическую передачу и вызывает у зебраданио продепрессивные реакции, в том числе нарушение социального поведения, гипотивность и повышенный базовый уровень кортизола, которые согласуются с клиническими симптомами депрессии [132]. Также существуют генетические модели депрессии на зебраданио,

включающие зебраданио-мутантов по гену ГР (*gr/s357*) [60].

Наконец, отмеченное ранее сходство систем нейротрансмиттеров у рыб и млекопитающих подтверждается и тем, что зебраданио демонстрируют высокую чувствительность к различным классам физиологически активных нейротропных препаратов [139, 140], что подчеркивает применимость данного организма для поиска новых терапевтических подходов и доклинического скрининга химических соединений. Например, эффекты пентилентетразола (коразола, ПТЗ) — одного из классических просудорожных ГАМК-литических средств у человека, грызунов и зебраданио, подавляется широким спектром противоэпилептических препаратов [36]. ПТЗ-индуцированные судороги являются эффективным способом скрининга новых противоэпилептических препаратов [15, 36]. ПТЗ также увеличивает экспрессию гена *c-fos* в мозге зебраданио, которая ослабляется классическими противосудорожными средствами [15]. Помимо ПТЗ, также используют для моделирования судорог на зебраданио и другие препараты [209], в том числе каиновую кислоту (КК) [3]. Антагонисты глутаматных рецепторов уменьшают судороги, вызванные КК у рыб, что подчеркивает ценность зебраданио для изучения глутаматергической возбуждающей нейротрансмиссии. Сочетание генетических манипуляций с действием физиологически активных нейротропных препаратов широко применяется для моделирования эпилепсии у рыб [36]. Например, клемизол (антагонист гистаминовых рецепторов) эффективен при лечении припадков в генетических моделях эпилепсии у зебраданио (мутация гена *scn1lab*) [61] и модели синдрома Драве [12].

Нейролептики первого поколения (типичные нейролептики) являются препаратами с высоким сродством к рецепторам дофамина D2. Хотя они наиболее эффективны для лечения психозов [97],

данные препараты имеют серьезные побочные эффекты — тремор, паранойю и тревогу [122]. “Атипичные” нейролептики второго поколения демонстрируют более низкое сродство к D2 рецепторам и меньшее количество побочных эффектов [76]. Тем не менее, по-прежнему существует потребность в идентификации новых методов и препаратов для лечения психозов, и зебраданию могут быть очень полезной моделью для данных исследований. Например, введение антагониста NMDA рецепторов дизоципина (МК-801) вызывает у зебраданию гиперлокомоцию (напоминающая психомоторное возбуждение — характерный симптом шизофрении [170]), а также социальные и когнитивные нарушения [171]. Вызываемые у рыб МК-801 локомоторные эффекты устраняются типичными (галоперидол) и атипичными (оланзапин и сульпирид) антипсихотиками [170], в то время как вызванные МК-801 социальные и когнитивные нарушения — только атипичными препаратами [171].

Важно отметить, что атипичные нейролептики имеют сродство к дофамин-, серотонин-, глутамат-ергическим и другим рецепторам мозга. Например, рисперидон действует через рецепторы дофамина D2 и серотонина 5-HT₂, и является перспективным анксиолитическим средством [71]. Стрессированные рыбы после введения рисперидона проводят больше времени в верхней части в тесте нового аквариума, реже переходят в темноту в тесте черно-белой камеры [111] и демонстрируют более низкий уровень кортизола [71]. Пуринергическая система также вовлечена в патогенез шизофрении, поскольку аденозин, конечный продукт каскада эктонуклеотидазы, модулирует дофамин и глутамат [93]. У зебраданию галоперидол снижает гидролиз АТФ и дезаминирование аденозина, тем самым снижая уровни синаптического аденозина, указывая на внеклеточный механизм действия на физиологические мишени [169].

Аддиктивное поведение (зависимость), вызванное употреблением ряда психоактивных веществ, также может быть смоделировано на личинках и взрослых зебраданию [182]. Например, тест условно-рефлекторного предпочтения (УРПМ) может применяться для изучения механизмов зависимости, толерантности и формирования абстинентного синдрома (отмены) [31, 32, 116]. Этот тест широко используется на зебраданию, грызунах и других организмах для исследования эффектов психоактивных соединений на ассоциативное обучение [105]. У рыб классический аддиктивный препарат этанол оказывает характерное дозозависимое действие на поведение, в низких дозах (<0.5%) увеличивая общую локомоцию, скорость плавания и среднее расстояние между особями в тесте на построение косяка [58]. Острое 20-минутное воздействие 1% этанола оказывает анксиолитическое действие на зебраданию, тогда как более длительное воздействие той

же дозы (или более высоких доз) угнетает локомоцию и вызывает седативный эффект [58, 137, 165, 194]. Поведенческие эффекты этанола на зебраданию в тесте УРПМ наблюдаются после однократного воздействия доз 0.25–1.5% [32, 115]. Длительное применение УРПМ (например, ежедневная габитуация в течение 4 недель) обеспечивает устойчивые поведенческие ответы зебраданию, которые сохраняются после отмены вещества, что указывает на возникновение аддиктивного поведения [84]. Отмена нейротропных препаратов после хронического воздействия вызывает стойкие физиологические симптомы синдрома отмены у взрослых зебраданию, включающие тревожное поведение и повышенный уровень кортизола [27].

Зебраданию также демонстрируют широкий спектр дозозависимых ответов на никотин [27, 84], который в дозах от низких до умеренных (3–300 мкМ) вызывает анксиолитические реакции в тесте нового аквариума [96] и УРПМ [84]. Поведенческие эффекты никотина также сопровождаются геномными изменениями, что позволяет идентифицировать гены-кандидаты, участвующие в формировании никотиновой зависимости у человека [148], например, гены кальциневрина В и рецептора гипокретина, которые связаны с синаптической пластичностью и модуляцией нейротрансмиссии [84].

Острые дозы кокаина (5, 10 и 15 мг/л) вызывают устойчивые состояния возбуждения, у рыб проявляясь как медленное движение по кругу, нахождение вблизи дна и агрессивное поведение [39]. Отмена кокаина вызывает у зебраданию симптомы синдрома отмены в течение 72 ч, притом животные демонстрируют тревожное поведение и гиперлокомоцию [101]. Кокаин также вызывает дозозависимые ответы в тесте УРПМ, притом доза 10 мг/л вызывает наиболее устойчивый ответ [39]. Метамфетамин является мощным психостимулятором с высоким риском вызова зависимости, а также тревоги и депрессии [1]. Его острое введение рыбам вызывает избегание и увеличивает скорость плавания [121]. Холинергическая система также может играть роль в модуляции эффектов различных нейротропных препаратов, а генетическое нарушение АХЭ снижает амфетамин-индуцированный ответ в тесте УРПМ у взрослых зебраданию [134]. Таким образом, зебраданию демонстрируют чувствительность к психостимуляторам и могут стать полезной моделью для изучения препаратов для лечения зависимости от них [121].

Галлюциногенные агенты включают классические серотониновые психоделики, диссоциативные средства (которые действуют как антагонисты NMDA рецепторов), делирианты (которые действуют как холинолитики), и опиоиды [92]. Классические психоделики, например, диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД), мескалин и псилоцибин, изменяют общую локомоцию, стайное и тревожное поведение у зебраданию, а также

уровень кортизола в организме [92]. Кетамин, как диссоциативный галлюциноген, вызывает дозозависимый анксиолитический эффект у зебраданио и снижает уровень кортизола [41]. Тилетамин, обладающий опиоидными эффектами на ЦНС, в дозах 5 и 10 мг/л оказывает сильное дозозависимое седативное действие на зебраданио [88]. Делириантный галлюциноген атропин влияет на холинергическую нервную активность у зебраданио [142], вызывая тревожно-подобное действие на поведение рыб. Хотя эффекты галлюциногенов на зебраданио изучены еще недостаточно, можно ожидать, что чувствительность данного организма к этим веществам позволит обнаружить новые мишени для терапии, что является особенно актуальным с учетом растущего в последнее время интереса как к злоупотреблению галлюциногенными агентами, так и к их потенциалу для терапии [92].

Седативные средства активно используют для лечения тревожных расстройств, в основном модулируя гистамин-, ГАМК- и адренергическую системы мозга [89]. Зебраданио имеют сходное строение субъединиц ГАМК-А и ГАМК-В рецепторов и рецептора гистамина Н1 с млекопитающими [159] и очень чувствительны к широкому спектру седативных средств. Например, высокие дозы хлордиазепоксида значительно снижают скорость плавания, в то время как диазепам оказывает двухфазное действие на тревожность зебраданио, в низких и умеренных дозах снижая пребывание на дне, а в более высоких — вызывая седацию [17]. Хроническое двухнедельное воздействие диазепамы после отмены вызывает у зебраданио симптомы, похожие на абстинентный синдром, в том числе тревогу в тесте черно-белой камеры [27].

ПЕРСПЕКТИВЫ СКРИНИНГА МАЛЫХ НЕЙРОТРОПНЫХ МОЛЕКУЛ НА ЗЕБРАДАНИО

Зебраданио хорошо подходят для поведенческого, геномного и протеомного тестирования [73, 155], поскольку сочетают в себе относительную простоту нервной системы и сложность поведения, достаточную для изучения поведенческих процессов. Специальное программное обеспечение для видеонаблюдения может анализировать широкий спектр показателей поведения зебраданио, включая скорость, пройденное расстояние, предпочтение места (например, верх или низ аквариума) и определенные паттерны (например, стереотипное кружение на месте) [34, 147]. Также возможно одновременно регистрировать поведение всех особей зебраданио в стае, чтобы извлекать обширные массивы данные о тревожности на основании анализа среднего расстояния между рыбами, их поляризации и плотности стаи [183]. Помимо автоматической регистрации поведения, существуют автоматизированные системы введения препаратов и компьютеризация предъявления стимулов —

например, в моделях введения нейротропных веществ или предъявления хищника [167], что в совокупности повышает стандартизацию процедур тестирования и обеспечивает эффективный сбор и надежную воспроизводимость данных, полученных на рыбах [103, 184].

Поведенческие параметры зебраданио (в отличие от грызунов) также возможно отслеживать в трехмерном пространстве — в формате 3D [185]. Например, траектории плавания по осям *X*, *Y* и *Z* могут отслеживаться двумя камерами, создавая два файла с двухмерными траекториями, интегрированными для создания трехмерного изображения траектории движения рыбы, которое может помочь идентифицировать уникальные фенотипические профили, вызванные воздействием физиологически активных нейротропных агентов [183, 185]. Помимо траектории движения, программное обеспечение может различать хвост, середину тела и нос зебраданио, что может использоваться для определения специфических движений и фенотипов, таких как преследование и укус оппонента в тестах на агрессию, или брачное поведение [74, 184]. Использование данного подхода для анализа сложного поведения зебраданио особенно полезно в исследованиях с применением физиологически активных препаратов, которые действуют сразу на несколько молекулярных мишеней, или их комбинации [117].

Поскольку многие расстройства ЦНС связаны с дефицитом нескольких нейротрансмиттерных систем и имеют мультигенную этиологию [81, 138], использование зебраданио для выявления потенциальных молекулярных мишеней имеет большое практическое и экспериментальное значение. Комбинация методов поведенческого фенотипирования, включая нейрофенотипирование отдельных соединений *in vivo* в формате 2D или 3D, создание и анализ их уникальных траекторий плавания (тигмотаксис, скототаксис, средняя скорость плавания и т.д.), определение соединений, которые воспроизводят поведенческий фенотип зебраданио, и их последующий углубленный анализ с помощью алгоритмов, которые предсказывают их биологическую мишень, представляет собой современный и наиболее комплексный подход к поиску и разработке новых нейротропных лекарственных средств [117].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЗЕБРАДАНИО ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ПАМЯТИ

Зебраданио широко используются для изучения процессов обучения, памяти и патологий, связанных с нарушениями данных функций. Большинство когнитивных тестов, используемых для грызунов, были адаптированы для рыб, позволяя оценить габитуацию (привыкание), УРПМ, пассивное и активное избегание, а также пространственное ориентирование и визуальное различение сигнала

лов, форм и цветов [11]. Например, габитуация возникает, когда реакция организма на раздражитель становится менее вероятной или выраженной после повторного предъявления стимула [157, 190]. Она является одной из форм активного научения, поскольку информация о реакции на предыдущий стимул используется в формировании ответа на последующий. Для оценки габитуации зебраданию адаптированы поведенческие тесты, использовавшиеся для грызунов. Так, например, реакция испуга (startle) при резком звуке, постукивании или прикосновении широко используется для оценки эффектов нейроактивных соединений как на личинках, так и взрослых особях зебраданию [47, 100, 112].

УРПМ предназначен для оценки поведения выбора места, где ранее был предъявлен какой-либо стимул или препарат [13, 208]. Такой тип поведения является врожденным и демонстрирует способность рыб к обучению, несмотря на то, что чаще всего данный тест используют для оценки аддитивного поведения и нейротропных эффектов кокаина [39], никотина [79], опиатов [94], этанола [143] и МК-801 [188]. Протокол тестирования УРПМ для зебраданию, аналогично грызунам, включает одновременное предъявление двух стимулов (например, цветных карточек) и интересующего нейротропного агента. Стимул, с которым подавался препарат, приобретает вторичные эффекты вознаграждения. Положительные стимулы, в том числе пищевые, обычно стимулируют животных проводить больше времени в среде, связанной с ними, и поэтому данная реакция оценивается в тесте УРПМ по продолжительности, частоте и латентности нахождения в данной среде.

Поведение активного избегания (когда животное обучено, что его действия приведут к избеганию нежелательного стимула) и пассивного избегания (когда животное учится избегать среду, ассоциированную с отрицательным стимулом) также можно оценить на зебраданию [85, 131, 161, 171, 195]. Эффективность данного обучения определяется количеством времени, проведенного вне аверсивной среды [195]. Тестирование проводится после обучения зебраданию избегать определенную зону аквариума, в которой подается негативный стимул. В опытах фиксируется время, проведенное в отсеке, не содержащем негативный стимул (например, электрический ток) [195]. Помимо этого, тест пассивного избегания может использоваться для оценки ассоциативного обучения и функций памяти при воздействии нейролептиков [171], амнестиков (скополамина [85, 161], МК-801 [131]), ноотропов и других нейротропных физиологически активных соединений.

Большое количество других тестов для изучения процессов памяти было также адаптировано для зебраданию, включая модификации лабиринтов (в том числе Т- и У-образные, рис. 2), а также

тест на распознавание новых объектов, заключающийся в оценке длительности изучения нового объекта по сравнению со знакомым [7] сразу, или спустя промежуток времени (от нескольких часов до дней) [107]. Кроме непосредственной демонстрации объекта, существуют модификации протокола, когда рыбам предъявляются виртуальные объекты [22]. Для характеристики функций памяти зебраданию также часто используется парадигма латентного обучения, которое представляет собой предварительное изучение среды или объекта животным с последующим тестированием. Животное, которое заранее исследовало незнакомую среду, лучше ориентируется в тесте, чем те, кто попадает в незнакомую обстановку, за счет наличия предыдущего опыта [191].

Тесты на пространственное различение (например, Т-образный лабиринт, норковая камера, 3-камерный тест или вертикальный крестообразный лабиринт) и визуальное различение (например, цветов и узоров) широко используют для оценки оперантного научения при соответствующем подкреплении или наказании. Т- и У-образные лабиринты основаны на создании ситуаций, требующих опыта пространственного распознавания. Тестирование обычно включает в себя поощрение (например, когда животное демонстрирует “правильное” поведение, заплывая в целевые рукава) или наказание (током, сачком) при выборе “неправильного” рукава. Положительными стимулами может быть пища, или демонстрация рыб-сородичей. Вертикальный крестообразный лабиринт состоит из аквариума с четырьмя расположенными друг над другом отделениями 2 × 2 см. Данный тест также оценивает пространственное обучение зебраданию памяти с помощью положительного подкрепления [150]. Наконец, помимо пространственного обучения, зебраданию демонстрируют способность к визуальному распознаванию, например, заплывая в красный или синий отсек, который ранее был связан с подачей положительного стимула (например, пищи или изображения сородичей) при приближении или входе в визуально различимую зону [33]. Одно из преимуществ данных тестов заключается в одновременной оценке процессов обучения и памяти рыб.

ОГРАНИЧЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЗЕБРАДАНИО КАК МОДЕЛИ ДЛЯ НЕЙРОПОВЕДЕНЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Несмотря на ряд преимуществ зебраданию как модельного организма в трансляционных и доклинических исследованиях широкого спектра нейроповеденческих доменов ЦНС, эти модели также имеют ряд существенных ограничений. О них обязательно необходимо знать исследователям, работающим или собирающимся работать с зебраданию. Например, введение вещества путем

водной иммерсии требует использования водорастворимых средств либо дополнительного введения растворителя, например, диметилсульфоксида (ДМСО). Однако существуют и другие способы введения препаратов рыбам, например, пероральное [91] или внутривентральное [130] введение, или внутривентральные инъекции [144], которые могут решить данную проблему. Также, введение вещества путем погружения в раствор имеет некоторое несоответствие путям введения, используемым для других животных, однако, данное ограничение можно валидизировать, измеряя концентрации непосредственно в тканях-мишенях зебраданио и сравнивая их с другими организмами. Помимо этого, фармакокинетика некоторых соединений может сильно отличаться у зебраданио по сравнению с людьми или грызунами, либо на абсорбцию веществ из воды может влиять наличие или отсутствие хориона, если исследования проводятся во время эмбрионального развития [51], что требует проведения исследований на дополнительных моделях.

Ввиду различия путей введения веществ в организм зебраданио также необходимо отметить возникающие сложности с подбором дозы экспериментальных препаратов. С одной стороны, прямой перенос дозировок с грызунов на рыб в ряде случаев возможен (условно, 1 мг/кг внутривентрально = 1 мг/л иммерсией), и на практике работает для многих препаратов. Однако, поскольку при введении вещества путем водной иммерсии зебраданио находится в растворе постоянно, зачастую необходимо снижать концентрацию исследуемого соединения во избежание развития токсических эффектов у рыб.

Анатомические особенности строения головного мозга также накладывают определенные ограничения на использование зебраданио в моделировании заболеваний ЦНС человека. Так, например, зебраданио не имеет коры или выраженного гиппокампа [139] однако в их мозге существуют аналогичные структуры, подобные таковым у млекопитающих, которые позволяют использовать данную модель в доклинических исследованиях. Кроме того, как уже отмечалось, у зебраданио отсутствуют выраженные дофаминергические популяции среднего мозга, такие как черная субстанция и вентральная область покрышки [139]. Несмотря на это, рыбы демонстрируют поведение, чувствительное к фармакологической стимуляции, нацеленной на дофамин [140]. Другие системы нейротрансмиттеров, таких как гистамина и NO, также еще не полностью охарактеризованы у зебраданио и требуют дальнейших исследований [162].

Зебраданио также обладает некоторыми дополнительными ограничениями. Например, существует сложность моделирования специфических заболеваний эмоционального спектра (страх/фобии вместо общей тревоги), а также отмечается отсутствие родительского поведения у зебрада-

нио (что затрудняет моделирование болезней развития ЦНС, основанных на материнской депривации). Также следует отметить проблематичность моделей на рыбах на фоне трудностей с оценкой количества реально попавшего препарата в организм, необходимости учитывать особенности проницаемости гематоэнцефалического барьера у рыб (несколько более проницаем, чем у грызунов), а также важности липофильности целевых молекул при их всасывании из воды жабрами и кожей. Наконец, отсутствие нейрорепродуктивных моделей и тестов на рыбах среди одобренных национальных или международных стандартов в области доклинических исследований нейротропных препаратов до сих пор тормозит введение зебраданио как эффективной платформы для биоскрининга широкого спектра нейробиологических процессов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск и разработка новых физиологически активных нейротропных препаратов для коррекции патологий ЦНС требует активного внедрения в нейробиологические и физиологические исследования новых модельных организмов, в частности зебраданио. Чувствительность к основным классам нейротропных физиологически активных веществ, быстрое развитие, а также гомология геномов и био(нейро)химических систем рыб и млекопитающих делает данный модельный организм незаменимым инструментом для современной нейробиологии, физиологии и трансляционной биомедицины. В целом, довольно высокая предиктивная, конструктивная и лицезная валидность моделей заболеваний ЦНС делает зебраданио высокоэффективным организмом для поиска и скрининга физиологически активных веществ с потенциальными нейротропными свойствами. В целом, несмотря на ряд ограничений зебраданио как модельного организма, его потенциальная суммарная полезность существенно перевешивает данные ограничения, и позволяет рассматривать зебраданио как чрезвычайно перспективный и стратегически важный организм для изучения физиологии ЦНС в норме и патологии.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке средств гранта РНФ (проект № 23-25-00246). Статья посвящена светлой памяти замечательного ученого-физиолога и друга, профессора Юрия Федотовича Пастухова (1936–2022), крупного специалиста в области фундаментальных проблем биомедицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Akindipe T., Wilson D., Stein D.J. Psychiatric disorders in individuals with methamphetamine dependence:

- prevalence and risk factors // *Metabolic brain disease*. 2014. V. 29. № 2. P. 351.
2. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // *Biochemical journal*. 2001. V. 357. № 3. P. 593.
 3. Alfaro J.M., Ripoll-Gómez J., Burgos J.S. Kainate administered to adult zebrafish causes seizures similar to those in rodent models // *European J. of Neuroscience*. 2011. V. 33. № 7. P. 1252.
 4. Alsop D., Vijayan M. The zebrafish stress axis: molecular fallout from the teleost-specific genome duplication event // *General and comparative endocrinology*. 2009. V. 161. № 1. P. 62.
 5. Alsop D., Vijayan M.M. Development of the corticosteroid stress axis and receptor expression in zebrafish // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2008. V. 294. № 3. P. 711.
 6. Amores A., Catchen J., Ferrara A., Fontenot Q., Postlethwait J.H. Genome evolution and meiotic maps by massively parallel DNA sequencing: spotted gar, an outgroup for the teleost genome duplication // *Genetics*. 2011. V. 188. № 4. P. 799.
 7. Antunes M., Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications // *Cognitive processing*. 2012. V. 13. № 2. P. 93.
 8. Arenzana F.J., Clemente D., Sánchez-González R., Porteros Á., Aijón J., Arévalo R. Development of the cholinergic system in the brain and retina of the zebrafish // *Brain research bulletin*. 2005. V. 66. № 4–6. P. 421.
 9. Arunachalam M., Raja M., Vijayakumar C., Malaikamal P., Mayden R.L. Natural history of zebrafish (*Danio rerio*) in India // *Zebrafish*. 2013. V. 10. № 1. P. 1.
 10. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: American Psychiatric Publishing. 2013.
 11. Bailey J.M., Oliveri A.N., Levin E.D. Pharmacological analyses of learning and memory in zebrafish (*Danio rerio*) // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2015. V. 139. P. 103.
 12. Baraban S.C., Dinday M.T., Hortopan G.A. Drug screening in Scn1a zebrafish mutant identifies clemizole as a potential Dravet syndrome treatment // *Nature communications*. 2013. V. 4. № 1. P. 1.
 13. Bardo M., Bevins R.A. Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? // *Psychopharmacology*. 2000. V. 153. № 1. P. 31.
 14. Barr A.M., Markou A. Psychostimulant withdrawal as an inducing condition in animal models of depression // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2005. V. 29. № 4–5. P. 675.
 15. Baxendale S., Holdsworth C.J., Meza Santoscoy P.L. et al. Identification of compounds with anti-convulsant properties in a zebrafish model of epileptic seizures // *Disease models & Mechanisms*. 2012. V. 5. № 6. P. 773.
 16. Belanoff J.K., Gross K., Yager A., Schatzberg A.F. Corticosteroids and cognition // *Journal of psychiatric research*. 2001. V. 35. № 3. P. 127.
 17. Bencan Z., Sledge D., Levin E.D. Buspirone, chlordiazepoxide and diazepam effects in a zebrafish model of anxiety // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2009. V. 94. № 1. P. 75.
 18. Benes F.M., Berretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder // *Neuropsychopharmacology*. 2001. V. 25. № 1. P. 1.
 19. Bloom H.D., Perlmuter A. A sexual aggregating pheromone system in the zebrafish, *Brachydanio rerio* (Hamilton-Buchanan) // *Journal of Experimental Zoology*. 1977. V. 199. № 2. P. 215.
 20. Boehmle W., Obrecht-Pflumio S., Canfield V., Thisse C., Thisse B., Levenson R. Evolution and expression of D2 and D3 dopamine receptor genes in zebrafish // *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*. 2004. V. 230. № 3. P. 481.
 21. Braida D., Donzelli A., Martucci R. et al. Neurohypophyseal hormones manipulation modulate social and anxiety-related behavior in zebrafish // *Psychopharmacology*. 2012. V. 220. № 2. P. 319.
 22. Braida D., Ponzoni L., Martucci R., Sala M. A new model to study visual attention in zebrafish // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014. V. 55. P. 80.
 23. Brambilla P., Perez J., Barale F., Schettini G., Soares J. GABAergic dysfunction in mood disorders // *Molecular psychiatry*. 2003. V. 8. № 8. P. 721.
 24. Brown K.H., Dobrinski K.P., Lee A.S. et al. Extensive genetic diversity and substructuring among zebrafish strains revealed through copy number variant analysis // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012. V. 109. № 2. P. 529.
 25. Bruni G., Rennekamp A.J., Velenich A. et al. Zebrafish behavioral profiling identifies multitarget antipsychotic-like compounds // *Nature chemical biology*. 2016. V. 12. № 7. P. 559.
 26. Bystritsky A. Treatment-resistant anxiety disorders // *Molecular psychiatry*. 2006. V. 11. № 9. P. 805.
 27. Cachat J., Stewart A., Utterback E. et al. Three-dimensional neurophenotyping of adult zebrafish behavior // *PloS One*. 2011. V. 6. № 3. P. 17597.
 28. Canavella P.R., Cachat J.M., Beeson E.C. et al. Measuring endocrine (cortisol) responses of zebrafish to stress // *Zebrafish neurobehavioral protocols*: Springer. 2011. p. 135.
 29. Clemente D., Porteros A., Weruaga E. et al. Cholinergic elements in the zebrafish central nervous system: Histochemical and immunohistochemical analysis // *Journal of Comparative Neurology*. 2004. V. 474. № 1. P. 75.
 30. Coe T., Hamilton P., Griffiths A., Hodgson D., Wahab M., Tyler C. Genetic variation in strains of zebrafish (*Danio rerio*) and the implications for ecotoxicology studies // *Ecotoxicology*. 2009. V. 18. № 1. P. 144.
 31. Collier A.D., Echevarria D.J. The utility of the zebrafish model in conditioned place preference to assess the rewarding effects of drugs // *Behavioural pharmacology*. 2013. V. 24. № 5–6. P. 375.
 32. Collier A.D., Khan K.M., Caramillo E.M., Mohn R.S., Echevarria D.J. Zebrafish and conditioned place preference: a translational model of drug reward // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2014. V. 55. P. 16.
 33. Colwill R.M., Raymond M., Ferreira L., Escudero H. Visual discrimination learning in zebrafish (*Danio rerio*). *Behav. proc.* 2005. V. 70(1). P. 19.
 34. Conklin E.E., Lee K.L., Schlachach S.A., Woods I.G. VideoHacking: automated tracking and quantification of locomotor behavior with open source software and

- off-the-shelf video equipment // J. of Undergraduate Neuroscience Education. 2015. V. 13. № 3. P. 120.
35. Cramer K.S., Leamey C.A., Sur M. Nitric oxide as a signaling molecule in visual system development // Progress in brain research. 1998. V. 118. P. 101.
 36. Cunliffe V.T. Building a zebrafish toolkit for investigating the pathobiology of epilepsy and identifying new treatments for epileptic seizures // J. of Neuroscience Methods. 2016. V. 260. P. 91.
 37. Dahlbom S.J., Backström T., Lundstedt-Enkel K., Winberg S. Aggression and monoamines: effects of sex and social rank in zebrafish (*Danio rerio*) // Behavioural brain research. 2012. V. 228. № 2. P. 333.
 38. Danilova N., Krupnik V.E., Sugden D., Zhdanova I.V. Melatonin stimulates cell proliferation in zebrafish embryo and accelerates its development // The FASEB Journal. 2004. V. 18. № 6. P. 751.
 39. Darland T., Dowling J.E. Behavioral screening for cocaine sensitivity in mutagenized zebrafish // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2001. V. 98. № 20. P. 11691.
 40. Darrow K.O., Harris W.A. Characterization and development of courtship in zebrafish, *Danio rerio* // Zebrafish. 2004. V. 1. № 1. P. 40.
 41. De Campos E.G., Bruni A.T., De Martinis B.S. Ketamine induces anxiolytic effects in adult zebrafish: a multivariate statistics approach // Behav. Brain research. 2015. V. 292. P. 537.
 42. Delgado L., Schmachtenberg O. Immunohistochemical localization of GABA, GAD65, and the receptor subunits GABAA α 1 and GABAB1 in the zebrafish cerebellum // The Cerebellum. 2008. V. 7. № 3. P. 444.
 43. Deussing J.M. Animal models of depression // Drug discovery today: Disease models. 2006. V. 3. № 4. P. 375.
 44. Doldan M., Prego B., Holmqvist B., De Miguel E. Distribution of GABA-immunolabeling in the early zebrafish (*Danio rerio*) brain // European journal of morphology. 1999. V. 37. № 2–3. P. 126.
 45. Drapeau P., Saint-Amant L., Buss R.R., Chong M., McDearmid J.R., Brustein E. Development of the locomotor network in zebrafish // Progress in neurobiology. 2002. V. 68. № 2. P. 85.
 46. Edden R.A., Crocetti D., Zhu H., Gilbert D.L., Mostofsky S.H. Reduced GABA concentration in attention-deficit/hyperactivity disorder // Archives of general psychiatry. 2012. V. 69. № 7. P. 750.
 47. Eddins D., Cerutti D., Williams P., Linney E., Levin E.D. Zebrafish provide a sensitive model of persisting neurobehavioral effects of developmental chlorpyrifos exposure: comparison with nicotine and pilocarpine effects and relationship to dopamine deficits // Neurotoxicology and teratology. 2010. V. 32. № 1. P. 99.
 48. Engeszer R.E., Patterson L.B., Rao A.A., Parichy D.M. Zebrafish in the wild: a review of natural history and new notes from the field // Zebrafish. 2007. V. 4. № 1. P. 21.
 49. Engeszer R.E., Wang G., Ryan M.J., Parichy D.M. Sex-specific perceptual spaces for a vertebrate basal social aggregative behavior // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008. V. 105. № 3. P. 929.
 50. Eriksson K.S., Peitsaro N., Karlstedt K., Kaslin J., Panula P. Development of the histaminergic neurons and expression of histidine decarboxylase mRNA in the zebrafish brain in the absence of all peripheral histaminergic systems // European Journal of Neuroscience. 1998. V. 10. № 12. P. 3799.
 51. Fern Fernandes Y., Tran S., Abraham E., Gerlai R. Embryonic alcohol exposure impairs associative learning performance in adult zebrafish // Behav. Brain research. 2014. V. 265. P. 181.
 52. Filippi A., Mueller T., Driever W. vglut2 and gad expression reveal distinct patterns of dual GABAergic versus glutamatergic cotransmitter phenotypes of dopaminergic and noradrenergic neurons in the zebrafish brain // Journal of Comparative Neurology. 2014. V. 522. № 9. P. 2019.
 53. Fredriksson R., Schiöth H.B. The repertoire of G-protein-coupled receptors in fully sequenced genomes // Molecular pharmacology. 2005. V. 67. № 5. P. 1414.
 54. Fritsche R., Schwerte T., Pelster B. Nitric oxide and vascular reactivity in developing zebrafish, *Danio rerio* // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2000. V. 279. № 6. P. 2200.
 55. Fulcher N., Tran S., Shams S., Chatterjee D., Gerlai R. Neurochemical and behavioral responses to unpredictable chronic mild stress following developmental isolation: the zebrafish as a model for major depression // Zebrafish. 2017. V. 14. № 1. P. 23.
 56. Fumagalli F., Molteni R., Racagni G., Riva M.A. Stress during development: Impact on neuroplasticity and relevance to psychopathology // Progress in neurobiology. 2007. V. 81. № 4. P. 197.
 57. Gerlach G. Pheromonal regulation of reproductive success in female zebrafish: female suppression and male enhancement // Animal Behaviour. 2006. V. 72. № 5. P. 1119.
 58. Gerlai R., Lahav M., Guo S., Rosenthal A. Drinks like a fish: zebra fish (*Danio rerio*) as a behavior genetic model to study alcohol effects // Pharmacology biochemistry and behavior. 2000. V. 67. № 4. P. 773.
 59. Griebel G., Holmes A. 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery // Nature reviews Drug discovery. 2013. V. 12. № 9. P. 667.
 60. Griffiths B.B., Schoonheim P.J., Ziv L., Voelker L., Baier H., Gahtan E. A zebrafish model of glucocorticoid resistance shows serotonergic modulation of the stress response // Frontiers in behavioral neuroscience. 2012. V. 6. P. 68.
 61. Grone B.P., Baraban S.C. Animal models in epilepsy research: legacies and new directions // Nature neuroscience. 2015. V. 18. № 3. P. 339.
 62. Hamilton F. An account of the fishes found in the river Ganges and its branches // Archibald Constable. 1822.
 63. Hek K., Direk N., Newson R.S. et al. Anxiety disorders and salivary cortisol levels in older adults: a population-based study // Psychoneuroendocrinology. 2013. V. 38. № 2. P. 300.
 64. Herbert J. Cortisol and depression: three questions for psychiatry // Psychological medicine. 2013. V. 43. № 3. P. 449.
 65. Higashijima S.I., Mandel G., Fetcho J.R. Distribution of prospective glutamatergic, glycinergic, and GABAergic neurons in embryonic and larval zebrafish // J. of Comparative Neurology. 2004. V. 480. № 1. P. 1.
 66. Holmqvist B., Ellingsen B., Alm P. et al. Identification and distribution of nitric oxide synthase in the brain of adult zebrafish // Neuroscience Letters. 2000. V. 292. № 2. P. 119.

67. *Holsboer F.* Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy // *Journal of affective disorders*. 2001. V. 62. № 1–2. P. 77.
68. *Holzschuh J., Ryu S., Aberger F., Driever W.* Dopamine transporter expression distinguishes dopaminergic neurons from other catecholaminergic neurons in the developing zebrafish embryo // *Mechanisms of development*. 2001. V. 101. № 1–2. P. 237.
69. *Howell K.R., Kutiyanawalla A., Pillai A.* Long-term continuous corticosterone treatment decreases VEGF receptor-2 expression in frontal cortex // *PloS One*. 2011. V. 6. № 5. P. 20198.
70. *Hsieh D.J.Y., Liao C.F.* Zebrafish M2 muscarinic acetylcholine receptor: cloning, pharmacological characterization, expression patterns and roles in embryonic bradycardia // *British journal of pharmacology*. 2002. V. 137. № 6. P. 782.
71. *Idalencio R., Kalichak F., Rosa J.G.S. et al.* Waterborne risperidone decreases stress response in zebrafish // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 10. P. 0140800.
72. *Insel T.R., Voon V., Nye J.S. et al.* Innovative solutions to novel drug development in mental health // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013. V. 37. № 10. P. 2438.
73. *Jones L.J., Norton W.H.* Using zebrafish to uncover the genetic and neural basis of aggression, a frequent comorbid symptom of psychiatric disorders // *Behav. Brain research*. 2015. V. 276. P. 171.
74. *Kalueff A.V., Gebhardt M., Stewart A.M. et al.* Towards a comprehensive catalog of zebrafish behavior 1.0 and beyond // *Zebrafish*. 2013. V. 10. № 1. P. 70.
75. *Kalueff A.V., Stewart A.M., Gerlai R.* Zebrafish as an emerging model for studying complex brain disorders // *Trends in pharmacological sciences*. 2014. V. 35. № 2. P. 63.
76. *Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H.* Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine // *Archives of general psychiatry*. 1988. V. 45. № 9. P. 789.
77. *Kang J., Nachtrab G., Poss K.D.* Local Dkk1 crosstalk from breeding ornaments impedes regeneration of injured male zebrafish fins // *Developmental cell*. 2013. V. 27. № 1. P. 19.
78. *Kaslin J., Panula P.* Comparative anatomy of the histaminergic and other aminergic systems in zebrafish (*Danio rerio*) // *J. of Comparative Neurology*. 2001. V. 440. № 4. P. 342.
79. *Kedikian X., Faillace M.P., Bernabeu R.* Behavioral and molecular analysis of nicotine-conditioned place preference in zebrafish // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 7. P. 69453.
80. *Keedwell P.A., Poon L., Papadopoulos A.S., Marshall E.J., Checkley S.A.* Salivary cortisol measurements during a medically assisted alcohol withdrawal // *Addiction Biology*. 2001. V. 6. № 3. P. 247.
81. *Kendler K.S., Aggen S.H., Neale M.C.* Evidence for multiple genetic factors underlying DSM-IV criteria for major depression // *JAMA psychiatry*. 2013. V. 70. № 6. P. 599.
82. *Kessler R.C.* The global burden of anxiety and mood disorders: putting the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) findings into perspective // *J. of Clinical Psychiatry*. 2007. V. 68. P. 10.
83. *Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O., Walters E.E.* Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // *Archives of general psychiatry*. 2005. V. 62. № 6. P. 617.
84. *Kily L.J., Cowe Y.C., Hussain O. et al.* Gene expression changes in a zebrafish model of drug dependency suggest conservation of neuro-adaptation pathways // *J. of Experimental Biology*. 2008. V. 211. № 10. P. 1623.
85. *Kim Y.-H., Lee Y., Kim D., Jung M.W., Lee C.-J.* Scopolamine-induced learning impairment reversed by physostigmine in zebrafish // *Neuroscience Research*. 2010. V. 67. № 2. P. 156.
86. *Kim Y.-J., Nam R.-H., Yoo Y.M., Lee C.-J.* Identification and functional evidence of GABAergic neurons in parts of the brain of adult zebrafish (*Danio rerio*) // *Neuroscience letters*. 2004. V. 355. № 1–2. P. 29.
87. *Klee E.W., Schneider H., Clark K.J. et al.* Zebrafish: a model for the study of addiction genetics // *Human genetics*. 2012. V. 131. № 6. P. 977.
88. *Kolesnikova T.O., Khatsko S.L., Shevyrin V.A., Morzherin Y.Y., Kalueff A.V.* Effects of a non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist, tiletamine, in adult zebrafish // *Neurotoxicology and Teratology*. 2017. V. 59. P. 62.
89. *Koob G.F.* Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways // *Trends in pharmacological sciences*. 1992. V. 13. P. 177.
90. *Korte S.* Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2001. V. 25. № 2. P. 117.
91. *Kulkarni P., Chaudhari G.H., Sripuram V., Banote R.K., Kirla K.T., Sultana R. et al.* Oral dosing in adult zebrafish: proof-of-concept using pharmacokinetics and pharmacological evaluation of carbamazepine // *Pharm. Rep.* 2014. V. 66. № 1. P. 179.
92. *Kyzar E.J., Kalueff A.V.* Exploring hallucinogen pharmacology and psychedelic medicine with zebrafish models // *Zebrafish*. 2016. V. 13. № 5. P. 379.
93. *Lara D., Souza D.* Schizophrenia: a purinergic hypothesis // *Medical hypotheses*. 2000. V. 54. № 2. P. 157.
94. *Lau B., Bretaude S., Huang Y., Lin E., Guo S.* Dissociation of food and opiate preference by a genetic mutation in zebrafish // *Genes, Brain and Behavior*. 2006. V. 5. № 7. P. 497.
95. *Lee S.L., Horsfield J.A., Black M.A., Rutherford K., Gemmell N.J.* Identification of sex differences in zebrafish (*Danio rerio*) brains during early sexual differentiation and masculinization using 17 α -methyltestosterone // *Biology of Reproduction*. 2018. V. 99. № 2. P. 446.
96. *Levin E.D., Bencan Z., Cerutti D.T.* Anxiolytic effects of nicotine in zebrafish // *Physiology & behavior*. 2007. V. 90. № 1. P. 54–8.
97. *Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P. et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia // *New England journal of medicine*. 2005. V. 353. № 12. P. 1209.
98. *Liew W.C., Orbán L.* Zebrafish sex: a complicated affair // *Briefings in functional genomics*. 2014. V. 13. № 2. P. 172.
99. *Lillesaar C., Stigloher C., Tannhäuser B., Wullmann M.F., Bally-Cuif L.* Axonal projections originating from raphe serotonergic neurons in the developing and adult zebrafish, *Danio rerio*, using transgenics to visualize raphe-specific pet1 expression // *Journal of Comparative Neurology*. 2009. V. 512. № 2. P. 158.

100. Liu Y.-C., Bailey I., Hale M.E. Alternative startle motor patterns and behaviors in the larval zebrafish (*Danio rerio*) // J. of Comparative Physiology A. 2012. V. 198. № 1. P. 11.
101. López-Patiño M.A., Yu L., Cabral H., Zhdanova I.V. Anxiogenic effects of cocaine withdrawal in zebrafish // Physiology & behavior. 2008. V. 93. № 1–2. P. 160.
102. Lovallo W.R. Cortisol secretion patterns in addiction and addiction risk // International Journal of Psychophysiology. 2006. V. 59. № 3. P. 195.
103. Love D.R., Pichler F.B., Dodd A., Copp B.R., Greenwood D.R. Technology for high-throughput screens: the present and future using zebrafish // Current opinion in biotechnology. 2004. V. 15. № 6. P. 564.
104. Lucassen P., Oomen C., Schouten M., Encinas J., Fitzsimons C. Adult neurogenesis, chronic stress and depression // Adult Neurogenesis in the Hippocampus: Elsevier. 2016. P. 177.
105. Lucke-Wold B. The varied uses of conditioned place preference in behavioral neuroscience research: an investigation of alcohol administration in model organisms // Impulse (Columbia, SC). 2011.
106. Lucki I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin // Biological psychiatry. 1998. V. 44. № 3. P. 151.
107. Lucon-Xiccato T., Dadda M. Assessing memory in zebrafish using the one-trial test // Behavioural processes. 2014. V. 106. P. 1.
108. Lundegaard P.R., Anastasaki C., Grant N.J. et al. MEK inhibitors reverse cAMP-mediated anxiety in zebrafish // Chemistry & Biology. 2015. V. 22. № 10. P. 1335.
109. Ma P.M. Catecholaminergic systems in the zebrafish. I. Number, morphology, and histochemical characteristics of neurons in the locus coeruleus // J. of Comparative Neurology. 1994. V. 344. № 2. P. 242.
110. Ma P.M. Catecholaminergic systems in the zebrafish. II. Projection pathways and pattern of termination of the locus coeruleus // Journal of Comparative Neurology. 1994. V. 344. № 2. P. 256.
111. Magno L.D.P., Fontes A., Gonçalves B.M.N., Gouveia Jr.A. Pharmacological study of the light/dark preference test in zebrafish (*Danio rerio*): Waterborne administration // Pharmacology Biochemistry and Behavior. 2015. V. 135. P. 169.
112. Mann K.D., Hoyt C., Feldman S., Blunt L., Raymond A., Page-McCaw P.S. Cardiac response to startle stimuli in larval zebrafish: sympathetic and parasympathetic components // American J. of Physiology-Regulatory, Integr. and Compar. Physiology. 2010. V. 298. № 5. P. 1288.
113. Marcon M., Herrmann A.P., Mocelin R. et al. Prevention of unpredictable chronic stress-related phenomena in zebrafish exposed to bromazepam, fluoxetine and nortriptyline // Psychopharmacology. 2016. V. 233. № 21. P. 3815.
114. Martín I., Gómez A., Salas C., Puerto A., Rodríguez F. Dorsomedial pallium lesions impair taste aversion learning in goldfish // Neurobiology of Learning and Memory. 2011. V. 96. № 2. P. 297.
115. Mathur P., Berberoglu M.A., Guo S. Preference for ethanol in zebrafish following a single exposure // Behav. Brain research. 2011. V. 217. № 1. P. 128.
116. Mathur P., Guo S. Use of zebrafish as a model to understand mechanisms of addiction and complex neurobehavioral phenotypes // Neurobiology of disease. 2010. V. 40. № 1. P. 66.
117. McCarroll M.N., Gendele L., Keiser M.J., Kokel D. Leveraging large-scale behavioral profiling in zebrafish to explore neuroactive polypharmacology // ACS chemical biology. 2016. V. 11. № 4. P. 842.
118. McClure M., McIntyre P., McCune A. Notes on the natural diet and habitat of eight danionin fishes, including the zebrafish *Danio rerio* // Journal of Fish Biology. 2006. V. 69. № 2. P. 553.
119. McLean D.L., Fetcho J.R. Ontogeny and innervation patterns of dopaminergic, noradrenergic, and serotonergic neurons in larval zebrafish // J. of Comparative Neurology. 2004. V. 480. № 1. P. 38.
120. Meyer A., Schartl M. Gene and genome duplications in vertebrates: the one-to-four (-to-eight in fish) rule and the evolution of novel gene functions // Current opinion in cell biology. 1999. V. 11. № 6. P. 699.
121. Mi G., Gao Y., Yan H. et al. l-Scoulerine attenuates behavioural changes induced by methamphetamine in zebrafish and mice // Behav. Brain research. 2016. V. 298. P. 97.
122. Miyamoto S., Duncan G., Marx C., Lieberman J. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs // Molecular psychiatry. 2005. V. 10. № 1. P. 79.
123. Moncada S., Nisticò G., Bagetta G., Higgs E. Nitric Oxide and the Cell: Proliferation, Differentiation, and Death: Princeton University Press. 2017.
124. Mueller T., Dong Z., Berberoglu M.A., Guo S. The dorsal pallium in zebrafish, *Danio rerio* (Cyprinidae, Teleostei) // Brain research. 2011. V. 1381. P. 95.
125. Mueller T., Guo S. The distribution of GAD67-mRNA in the adult zebrafish (teleost) forebrain reveals a prosomeric pattern and suggests previously unidentified homologies to tetrapods // J. of Comparative Neurology. 2009. V. 516. № 6. P. 553.
126. Mueller T., Vernier P., Wullmann M.F. A phylotypic stage in vertebrate brain development: GABA cell patterns in zebrafish compared with mouse // J. of Comparative Neurology. 2006. V. 494. № 4. P. 620.
127. Nagabhushana A., Mishra R.K. Finding clues to the riddle of sex determination in zebrafish // Journal of biosciences. 2016. V. 41. № 1. P. 145.
128. Nechiporuk A., Finney J.E., Keating M.T., Johnson S.L. Assessment of polymorphism in zebrafish mapping strains // Genome Research. 1999. V. 9. № 1. P. 1231.
129. Neelkantan N., Mikhaylova A., Stewart A.M. et al. Perspectives on zebrafish models of hallucinogenic drugs and related psychotropic compounds // ACS chemical neuroscience. 2013. V. 4. № 8. P. 1137.
130. Nery L.R., Eltz N.S., Hackman C., Fonseca R., Altenhofen S., Guerra H.N. et al. Brain intraventricular injection of amyloid- β in zebrafish embryo impairs cognition and increases tau phosphorylation, effects reversed by lithium // PLoS One. 2014. V. 9. № 9. P. 105862.
131. Ng M.-C., Hsu C.-P., Wu Y.-J. et al. Effect of MK-801-induced impairment of inhibitory avoidance learning in zebrafish via inactivation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) in telencephalon // Fish physiology and biochemistry. 2012. V. 38. № 4. P. 1099.
132. Nguyen M., Stewart A.M., Kalueff A.V. Aquatic blues: modeling depression and antidepressant action in ze-

- brafish // Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry. 2014. V. 55. P. 26.
133. Ninkovic J., Bally-Cuif L. The zebrafish as a model system for assessing the reinforcing properties of drugs of abuse // Methods. 2006. V. 39. № 3. P. 262.
 134. Ninkovic J., Folchert A., Makhankov Y.V. et al. Genetic identification of AChE as a positive modulator of addiction to the psychostimulant D-amphetamine in zebrafish // Journal of neurobiology. 2006. V. 66. № 5. P. 463.
 135. Norton W.H., Folchert A., Bally-Cuif L. Comparative analysis of serotonin receptor (HTR1A/HTR1B families) and transporter (slc6a4a/b) gene expression in the zebrafish brain // Journal of Comparative Neurology. 2008. V. 511. № 4. P. 521.
 136. Pando M.P., Sassone-Corsi P. Unraveling the mechanisms of the vertebrate circadian clock: zebrafish may light the way // Bioessays. 2002. V. 24. № 5. P. 419.
 137. Pannia E., Tran S., Rampersad M., Gerlai R. Acute ethanol exposure induces behavioural differences in two zebrafish (*Danio rerio*) strains: a time course analysis // Behav. Brain research. 2014. V. 259. P. 174.
 138. Pantelis C., Papadimitriou G.N., Papiol S. et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci // Nature. 2014. V. 511. № 7510. P. 421.
 139. Panula P., Chen Y.-C., Priyadarshini M. et al. The comparative neuroanatomy and neurochemistry of zebrafish CNS systems of relevance to human neuropsychiatric diseases // Neurobiology of disease. 2010. V. 40. № 1. P. 46.
 140. Panula P., Sallinen V., Sundvik M. et al. Modulatory neurotransmitter systems and behavior: towards zebrafish models of neurodegenerative diseases // Zebrafish. 2006. V. 3. № 2. P. 235.
 141. Papke R.L., Ono F., Stokes C., Urban J.M., Boyd R.T. The nicotinic acetylcholine receptors of zebrafish and an evaluation of pharmacological tools used for their study // Biochemical pharmacology. 2012. V. 84. № 3. P. 352.
 142. Park E., Lee Y., Kim Y., Lee C.-J. Cholinergic modulation of neural activity in the telencephalon of the zebrafish // Neuroscience letters. 2008. V. 439. № 1. P. 79.
 143. Parker M.O., Evans A.M.D., Brock A.J., Combe F.J., Teh M.T., Brennan C.H. Moderate alcohol exposure during early brain development increases stimulus-response habits in adulthood // Addiction biology. 2016. V. 21. № 1. P. 49.
 144. Parker M.O., Millington M.E., Combe F.J., Brennan C.H. Development and implementation of a three-choice serial reaction time task for zebrafish (*Danio rerio*) // Behav. Brain research. 2012. V. 227. № 1. P. 73.
 145. Pavlidis M., Theodoridi A., Tsalafouta A. Neuroendocrine regulation of the stress response in adult zebrafish, *Danio rerio* // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2015. V. 60. P. 121.
 146. Peitsaro N., Sundvik M., Anichtchik O.V., Kaslin J., Panula P. Identification of zebrafish histamine H1, H2 and H3 receptors and effects of histaminergic ligands on behavior // Biochemical pharmacology. 2007. V. 73. № 8. P. 1205.
 147. Pérez-Escudero A., Vicente-Page J., Hinz R.C., Arganda S., De Polavieja G.G. idTracker: tracking individuals in a group by automatic identification of unmarked animals // Nature methods. 2014. V. 11. № 7. P. 743.
 148. Petzold A.M., Balciunas D., Sivasubbu S. et al. Nicotine response genetics in the zebrafish // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2009. V. 106. № 44. P. 18662.
 149. Piato A.L., Capiotti K.M., Tamborski A.R. et al. Unpredictable chronic stress model in zebrafish (*Danio rerio*): behavioral and physiological responses // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2011. V. 35. № 2. P. 561.
 150. Pittman J.T., Lott C.S. Startle response memory and hippocampal changes in adult zebrafish pharmacologically-induced to exhibit anxiety/depression-like behaviors // Physiology & Behavior. 2014. V. 123. P. 174.
 151. Poon K.L., Richardson M., Lam C.S., Khoo H.E., Korzh V. Expression pattern of neuronal nitric oxide synthase in embryonic zebrafish // Gene Expression Patterns. 2003. V. 3. № 4. P. 463.
 152. Porcoli R.D. Animal models of depression: utility for transgenic research // Reviews in the Neurosciences. 2000. V. 11. № 1. P. 53.
 153. Portavella M., Torres B., Salas C. Avoidance response in goldfish: emotional and temporal involvement of medial and lateral telencephalic pallium // Journal of Neuroscience. 2004. V. 24. № 9. P. 2335.
 154. Postlethwait J.H., Yan Y.-L., Gates M.A. et al. Vertebrate genome evolution and the zebrafish gene map // Nature genetics. 1998. V. 18. № 4. P. 345.
 155. Purushothaman S., Saxena S., Meghah V. et al. Proteomic and gene expression analysis of zebrafish brain undergoing continuous light/dark stress // Journal of sleep research. 2015. V. 24. № 4. P. 458.
 156. Rambo C.L., Mocelin R., Marcon M. et al. Gender differences in aggression and cortisol levels in zebrafish subjected to unpredictable chronic stress // Physiology & Behavior. 2017. V. 171. P. 50.
 157. Rankin C.H., Abrams T., Barry R.J., Bhatnagar S. et al. Habituation revisited: an updated and revised description of the behavioral characteristics of habituation // Neurobiology of learning and memory. 2009. V. 92. № 2. P. 135.
 158. Rauch S.L., Whalen P.J., Shin L.M. et al. Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in post-traumatic stress disorder: a functional MRI study // Biological psychiatry. 2000. V. 47. № 9. P. 769.
 159. Renier C., Faraco J.H., Bourgin P. et al. Genomic and functional conservation of sedative-hypnotic targets in the zebrafish // Pharmacogenetics and genomics. 2007. V. 17. № 4. P. 237.
 160. Richendrfer H., Pelkowski S., Colwill R., Creton R. On the edge: pharmacological evidence for anxiety-related behavior in zebrafish larvae // Behav. Brain research. 2012. V. 228. № 1. P. 99.
 161. Richetti S., Blank M., Capiotti K., Piato A., Bogo M., Vianna M. et al. Quercetin and rutin prevent scopolamine-induced memory impairment in zebrafish // Behav. Brain Research. 2011. V. 217. № 1. P. 10.
 162. Rico E., Rosemberg D., Seibt K., Capiotti K., Da Silva R., Bonan C. Zebrafish neurotransmitter systems as potential pharmacological and toxicological targets // Neurotoxicology and teratology. 2011. V. 33. № 6. P. 608.
 163. Rico E.P., de Oliveira D.L., Rosemberg D.B. et al. Expression and functional analysis of Na⁺-dependent glutamate transporters from zebrafish brain // Brain research bulletin. 2010. V. 81. № 4–5. P. 517.

164. Rink E., Guo S. The too few mutant selectively affects subgroups of monoaminergic neurons in the zebrafish forebrain // *Neuroscience*. 2004. V. 127. № 1. P. 147.
165. Rosemberg D.B., Braga M.M., Rico E.P. et al. Behavioral effects of taurine pretreatment in zebrafish acutely exposed to ethanol // *Neuropharmacology*. 2012. V. 63. № 4. P. 613.
166. Ruuskanen J.O., Xhaard H., Marjamäki A. et al. Identification of duplicated fourth $\alpha 2$ -adrenergic receptor subtype by cloning and mapping of five receptor genes in zebrafish // *Molecular biology and evolution*. 2004. V. 21. № 1. P. 14.
167. Saverino C., Gerlai R. The social zebrafish: behavioral responses to conspecific, heterospecific, and computer animated fish // *Behav. Brain research*. 2008. V. 191. № 1. P. 77.
168. Schneider H., Fritzky., Williams J. et al. Cloning and expression of a zebrafish 5-HT_{2C} receptor gene // *Gene*. 2012. V. 502. № 2. P. 108.
169. Seibt K.J., da Luz Oliveira R., Bogo M.R., Senger M.R., Bonan C.D. Investigation into effects of antipsychotics on ectonucleotidase and adenosine deaminase in zebrafish brain // *Fish physiology and biochemistry*. 2015. V. 41. № 6. P. 1383.
170. Seibt K.J., da Luz Oliveira R., Zimmermann F.F. et al. Antipsychotic drugs prevent the motor hyperactivity induced by psychotomimetic MK-801 in zebrafish (*Danio rerio*) // *Behav. Brain research*. 2010. V. 214. № 2. P. 417.
171. Seibt K.J., Piato A.L., da Luz Oliveira R., Capiotti K.M., Vianna M.R., Bonan C.D. Antipsychotic drugs reverse MK-801-induced cognitive and social interaction deficits in zebrafish (*Danio rerio*) // *Behav. Brain research*. 2011. V. 224. № 1. P. 135.
172. Seligman M.E., Beagley G. Learned helplessness in the rat // *J. of Comparative and physiological psychology*. 1975. V. 88. № 2. P. 534.
173. Seligman M.E., Rosellini R.A., Kozak M.J. Learned helplessness in the rat: time course, immunization, and reversibility // *J. of Comparative and physiological psychology*. 1975. V. 88. № 2. P. 542.
174. Sessa A.K., White R., Houvras Y. et al. The effect of a depth gradient on the mating behavior, oviposition site preference, and embryo production in the zebrafish, *Danio rerio* // *Zebrafish*. 2008. V. 5. № 4. P. 335.
175. Shin L.M., Rauch S.L., Pitman R.K. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006. V. 1071. № 1. P. 67.
176. Smith S.M., Vale W.W. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress // *Dialogues in clinical neuroscience*. 2022.
177. Spence R., Fatema M., Ellis S., Ahmed Z., Smith C. Diet, growth and recruitment of wild zebrafish in Bangladesh // *J. of Fish Biology*. 2007. V. 71. № 1. P. 304.
178. Spence R., Fatema M., Reichard M. et al. The distribution and habitat preferences of the zebrafish in Bangladesh // *J. of Fish biology*. 2006. V. 69. № 5. P. 1435.
179. Spence R., Gerlach G., Lawrence C., Smith C. The behaviour and ecology of the zebrafish, *Danio rerio* // *Biological Reviews*. 2008. V. 83. № 1. P. 13.
180. Spence R., Smith C. Mating preference of female zebrafish, *Danio rerio*, in relation to male dominance // *Behavioral Ecology*. 2006. V. 17. № 5. P. 779.
181. Stewart A., Gaikwad S., Kyzar E., Green J., Roth A., Kalueff A.V. Modeling anxiety using adult zebrafish: a conceptual review // *Neuropharmacology*. 2012. V. 62. № 1. P. 135.
182. Stewart A., Riehl R., Wong K. et al. Behavioral effects of MDMA ("Ecstasy") on adult zebrafish // *Behavioural pharmacology*. 2011. V. 22. № 3. P. 275.
183. Stewart A.M., Braubach O., Spitsbergen J., Gerlai R., Kalueff A.V. Zebrafish models for translational neuroscience research: from tank to bedside // *Trends in neurosciences*. 2014. V. 37. № 5. P. 264.
184. Stewart A.M., Gerlai R., Kalueff A.V. Developing high-ER-throughput zebrafish screens for in-vivo CNS drug discovery // *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2015. V. 9. P. 14.
185. Stewart A.M., Grieco F., Tegelenbosch R.A. et al. A novel 3D method of locomotor analysis in adult zebrafish: Implications for automated detection of CNS drug-evoked phenotypes // *Journal of neuroscience methods*. 2015. V. 255. P. 66.
186. Strüber N., Strüber D., Roth G. Impact of early adversity on glucocorticoid regulation and later mental disorders // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014. V. 38. P. 17.
187. Sundvik M., Panula P. Organization of the histaminergic system in adult zebrafish (*Danio rerio*) brain: neuron number, location, and cotransmitters // *J. of Comparative Neurology*. 2012. V. 520. № 17. P. 3827.
188. Swain H.A., Sigstad C., Scalzo F.M. Effects of dizocilpine (MK-801) on circling behavior, swimming activity, and place preference in zebrafish (*Danio rerio*) // *Neurotoxicology and Teratology*. 2004. V. 26. № 6. P. 725.
189. Tay T.L., Ronneberger O., Ryu S., Nitschke R., Driever W. Comprehensive catecholaminergic projectome analysis reveals single-neuron integration of zebrafish ascending and descending dopaminergic systems // *Nature communications*. 2011. V. 2. № 1. P. 1.
190. Thompson R.F., Spencer W.A. Habituation: a model phenomenon for the study of neuronal substrates of behavior // *Psychological review*. 1966. V. 73. № 1. P. 16.
191. Tolman E.C., Honzik C.H. Introduction and removal of reward, and maze performance in rats // *Univers. of California public. in psychology*. 1930.
192. Tran S., Chatterjee D., Gerlai R. An integrative analysis of ethanol tolerance and withdrawal in zebrafish (*Danio rerio*) // *Behavioural brain research*. 2015. V. 276. P. 161.
193. Tran S., Gerlai R. Individual differences in activity levels in zebrafish (*Danio rerio*) // *Behavioural brain research*. 2013. V. 257. P. 224.
194. Tran S., Gerlai R. Time-course of behavioural changes induced by ethanol in zebrafish (*Danio rerio*) // *Behav. Brain research*. 2013. V. 252. P. 204.
195. Truong L., Mandrell D., Mandrell R., Simonich M., Tanguay R.L. A rapid throughput approach identifies cognitive deficits in adult zebrafish from developmental exposure to polybrominated flame retardants // *Neurotoxicology*. 2014. V. 43. P. 134.
196. Uchida D., Yamashita M., Kitano T., Iguchi T. Oocyte apoptosis during the transition from ovary-like tissue to testes during sex differentiation of juvenile zebrafish // *Journal of Experimental Biology*. 2002. V. 205. № 6. P. 711.

197. Uchida D., Yamashita M., Kitano T., Iguchi T. An aromatase inhibitor or high water temperature induce oocyte apoptosis and depletion of P450 aromatase activity in the gonads of genetic female zebrafish during sex-reversal // *Comparative Biochemistry and Physiology Part A. P. Molecular & Integrative Physiology*. 2004. V. 137. № 1. P. 11.
198. Van Eeden J., Cuppen E. Genetic variation in the zebrafish. 2006.
199. Vatine G., Vallone D., Gothilf Y., Foulkes N.S. It's time to swim! Zebrafish and the circadian clock // *FEBS letters*. 2011. V. 585. № 10. P. 1485.
200. Volgin A.D., Yakovlev O.A., Demin K.A. et al. Zebrafish models for personalized psychiatry: insights from individual, strain and sex differences, and modeling gene x environment interactions // *Journal of neuroscience research*. 2019. V. 97. № 4. P. 402.
201. Von Hofsten J., Olsson P.-E. Zebrafish sex determination and differentiation: involvement of FTZ-F1 genes // *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2005. V. 3. № 1. P. 1.
202. Von Trotha J.W., Vernier P., Bally-Cuif L. Emotions and motivated behavior converge on an amygdala-like structure in the zebrafish // *European Journal of Neuroscience*. 2014. V. 40. № 9. P. 3302.
203. Wahbeh H., Kishiyama S.S., Zajdel D., Oken B.S. Salivary cortisol awakening response in mild Alzheimer disease, caregivers, and noncaregivers // *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2008. V. 22. № 2. P. 181.
204. Wang H. Comparative analysis of period genes in teleost fish genomes // *Journal of molecular evolution*. 2008. V. 67. № 1. P. 29.
205. Wang Y., Li S., Liu W. et al. Vesicular monoamine transporter 2 (Vmat2) knockdown elicits anxiety-like behavior in zebrafish // *Biochemical and biophysical research communications*. 2016. V. 470. № 4. P. 792.
206. Wang Y., Takai R., Yoshioka H., Shirabe K. Characterization and expression of serotonin transporter genes in zebrafish // *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2006. V. 208. № 3. P. 267.
207. Whiteley A.R., Bhat A., Martins E.P. et al. Population genomics of wild and laboratory zebrafish (*Danio rerio*) // *Molecular ecology*. 2011. V. 20. № 20. P. 4259.
208. Winger G., Woods J.H., Galuska C.M., Wade-Galuska T. Behavioral perspectives on the neuroscience of drug addiction // *J. of the Experimental Analysis of Behavior*. 2005. V. 84. № 3. P. 667.
209. Winter M.J., Redfern W.S., Hayfield A.J., Owen S.F., Valentin J.-P., Hutchinson T.H. Validation of a larval zebrafish locomotor assay for assessing the seizure liability of early-stage development drugs // *J. of Pharmacological and toxicological Methods*. 2008. V. 57. № 3. P. 176.
210. Yamamoto K., Ruuskanen J.O., Wullimann M.F., Vernier P. Two tyrosine hydroxylase genes in vertebrates: new dopaminergic territories revealed in the zebrafish brain // *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2010. V. 43. № 4. P. 394.
211. Zhou Q.-G., Zhu L.-J., Chen C. et al. Hippocampal neuronal nitric oxide synthase mediates the stress-related depressive behaviors of glucocorticoids by down-regulating glucocorticoid receptor // *Journal of Neuroscience*. 2011. V. 31. № 21. P. 7579.
212. Ziv L., Muto A., Schoonheim P.J. et al. An affective disorder in zebrafish with mutation of the glucocorticoid receptor // *Molecular psychiatry*. 2013. V. 18. № 6. P. 681.

Zebrafish as a Promising Model in Translational Neurobiology and Biomedicine

T. O. Kolesnikova^{1, *}, N. P. Ilyin^{2, 3}, M. M. Kotova¹, and A. V. Kaluev^{1, 2, 3}

¹Neurobiology Department, Scientific Center of Genetics and Life Sciences, Sirius University of Science and Technology, Sochi, 354340 Russia

²Almazov Medical Research Centre, Institute of Experimental Medicine, Ministry of Healthcare of Russian Federation, St. Petersburg, 197341 Russia

³Institute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia

*e-mail: philimontani@yandex.ru

Abstract—High prevalence of the central nervous system disorders necessitates novel methods and approaches for their pharmacological correction. Traditionally used rodent models are limited by high costs of research, complex maintenance and care, and long development. The use of alternative, aquatic model organisms, such as the zebrafish (*Danio rerio*), in translational neuroscience and medicine allows for fast efficient experimentation with easy maintenance, manipulations, and rapid development. Zebrafish are also sensitive to major classes of physiologically active agents, which makes this model indispensable for preclinical studies of a wide range of small molecules. The similarity of neurochemical systems, the presence of major neurotransmitters, a high degree of genetic and physiological homology with humans, the availability of both larval and adult fish models, and embryonic transparency provide multiple possibilities for using this organism to model CNS pathologies and its genetic and environmental causes.

Keywords: zebrafish, *Danio rerio*, neurobiology, model organism, translational medicine

УДК 577.175.823+612.884++616.857

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И СОСУДИСТЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПА МИГРЕНИ

© 2023 г. А. Ю. Соколов^{а, б, *}, Я. Б. Скиба^{б, **}, О. А. Любашина^{а, б, ***}

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

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

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

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

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

Поступила в редакцию 23.03.2023 г.

После доработки 27.03.2023 г.

Принята к публикации 02.04.2023 г.

Мигрень представляет собой форму первичной головной боли, от которой страдает не менее 10% населения планеты. Кроме рекомендаций по модификации образа жизни пациента, менеджмент мигрени подразумевает купирование уже возникшего приступа и/или профилактику его возникновения. В abortивном лечении этой цефалгии могут использоваться фармакологические агенты как неспецифического (например, ненаркотические анальгетики), так и специфического действия. К числу последних относят, в частности, серотонинергические средства классов триптанов (селективных агонистов 5-HT_{1B/1D}-рецепторов), дитанов (избирательных 5-HT_{1F}-миметиков) и алкалоидов спорыньи (неселективных модуляторов различных подтипов 5-HT-рецепторов). В обзоре представлены известные к настоящему времени результаты множества фундаментально-прикладных исследований препаратов указанных групп, в ходе которых были выявлены нейрональные и сосудистые составляющие их антимигренозной фармакодинамики. Значительная часть этих данных получена *in vivo* на различных экспериментальных моделях мигрени, основанных на тригемино-васкулярной теории ее патогенеза. Другие сведения являются итогами работы *ex vivo* на изолированных тканях и клеточных культурах. При анализе результатов этих исследований приводятся доказательств в пользу схожих механизмов реализации антимигренозного потенциала представителей всех перечисленных фармакологических классов, у которых нейротропная активность преобладает над прямым вмешательством в сосудистый тонус. Специальное внимание уделено неоднозначным и дискуссионным вопросам в этой области, успешное решение которых является залогом дальнейшего прогресса в фармакотерапии мигрени.

Ключевые слова: мигрень, головная боль, триптаны, ласмидитан, алкалоиды спорыньи, серотонин, нейрофизиология, механизм действия, вазоконстрикция

DOI: 10.31857/S0301179823030050, **EDN:** OYASZJ

ВВЕДЕНИЕ

Из всех болевых синдромов первое место по распространенности занимает головная боль (ГБ), под которой понимается любое неприятное ощущение выше орбитомеатальной линии и/или заты-

лочного гребня. Международная классификация ГБ выделяет первичные и вторичные цефалгии; последние являются симптомом какого-либо самостоятельного заболевания, т.е. существует объективная причина их возникновения. Что касает-

Сокращения: в/в, п/к — внутривенно, подкожно; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; ГБ — головная боль; ГЭБ — гемато-энцефалический барьер; ДГЭ — диgidроэрготамин; КГБ — кластерная головная боль; ЛИГБ — лекарственно-индуцированная головная боль; МБ — митохондриальный биогенез; РКД — распространяющаяся кортикальная депрессия; СЯТН — спинальное ядро тройничного нерва; ТВС — тригемино-васкулярная система; ТГ — тройничный ганглий; ТМО — твердая мозговая оболочка; ТЦК — тригемино-цервикальный комплекс; ЦНС — центральная нервная система; 5-НТ (5-hydroxytryptamine) — серотонин; CGRP (Calcitonin gene-related peptide) — кальцитонин-ген-родственный пептид; L-NAME (N^ω-Nitro-L-arginine methyl ester) — N-омега-Нитро-L-аргинин метиловый эфир; NKA (Neurokinin A) — нейрокинин А; NO — монооксид азота; NOS — синтаза монооксида азота; PACAP (Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) — пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза; SP (Substance P) — вещество “P”.

ся первичных ГБ, к числу которых относят головную боль напряжения, мигрень, тригеминальные автономные цефалгии, включая кластерную ГБ (КГБ), и так называемые “другие первичные ГБ”, то все они являются идиопатическими расстройствами, не имеют определенной этиологии и диагностируются на основании характерной клинической картины при условии исключения иных состояний, способных вызвать похожую симптоматику [2, 107].

Согласно определению российских экспертов, “мигрень — первичная форма ГБ, проявляющаяся приступами пульсирующей односторонней ГБ, продолжительностью 4–72 ч, которая сопровождается повышенной чувствительностью к свету, звуку, тошнотой и/или рвотой” [1]. С точки зрения соотношения распространенности, выраженности совокупного ущерба здоровью, яркости и разнообразия клинических проявлений, степени сопутствующей социальной дезадаптации, величины релятивных экономических потерь, а также уровня известности и изученности мигрень, безусловно, является наиболее заметной формой из всех первичных цефалгий.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ МИГРЕНИ

В 1979 г. группа американских исследователей во главе с Майклом Московичем постулировала теорию патогенеза мигрени, позже получившую название “тригемино-вазкулярной”, суть которой заключается в том, что указанная форма ГБ представляет собой нейрососудистую патологию [161]. Согласно этой гипотезе, в основе формирования данной цефалгии лежит нарушение взаимодействия между экстра- и интракраниальными сосудами, тройничным нервом и структурами ЦНС, анатомически связанными в функционально единую тригемино-вазкулярную систему (ТВС) и образующими восходящий тригемино-таламо-кортикальный путь, находящийся под нейро-гуморальным контролем. Мигренозная атака возникает как следствие тригемино-вазкулярной активации, происходящей спонтанно или под действием различных экзо- и/или эндогенных триггеров [132] в условиях врожденного или приобретенного дефицита нисходящих антиноцицептивных влияний и приводящей к краниальной вазодилатации и развитию асептического нейрогенного воспаления сосудов мозговых оболочек и перивазальных тканей за счет антидромного высвобождения из периферических окончаний тройничных афферентов различных вазоактивных веществ, например, кальцитонин-ген родственного пептида (CGRP), пептида, активирующего аденилатциклазу гипоталамуса (PACAP), нейрокинина А (NKA), монооксида азота (NO) и субстанции Р (SP). В условиях менинговаскулита происходит ортодромная стимуляция и сенситизация периваскулярных волокон тройничного нерва, которые несут ноцицеп-

тивную информацию от мозговых оболочек и краниальных сосудов в спинальное ядро тройничного нерва (СЯТН), где осуществляется ее первичная обработка и дальнейшая передача в вышележащие структуры ЦНС. Аксоны нейронов СЯТН, каудальное подъядро которого (*trigeminal nucleus caudalis*, *Sp5C*) в совокупности с ипсилатеральным задним рогами верхних шейных сегментов спинного мозга рассматривается как единое нейроанатомическое образование, получившее название “тригемино-цервикальный комплекс” (ТЦК), формируют восходящие связи с различными субкортикальными областями мозга, включая таламус, который служит последней релейной инстанцией в передаче болевого сигнала соматосенсорным зонам коры [2, 74, 91, 169]. Вопрос о том, что же именно и каким конкретным образом приводит к первичной антидромной активации сенсорных окончаний тройничного нерва, остается открытым и является предметом постоянных дискуссий [65].

С момента появления, тригемино-вазкулярная теория в своем классическом представлении постоянно подвергается существенным корректировкам в свете новых клинических и экспериментальных наблюдений [2, 11, 102]. В частности, согласно современному пониманию, содержащиеся в первичных тригеминальных нейронах медиаторы играют неравнозначную роль в генезе мигрени и на сегодняшний день пальма первенства однозначно принадлежит CGRP. Именно это вещество считается основной “промигренозной” молекулой, в тени которой находятся остальные нейротрансмиттеры, такие как глутамат, NO, SP и т.д. [46, 70, 71, 122]. Пожалуй, единственный нейропептид, способный в обозримом будущем составить конкуренцию CGRP как, якобы, “главному мигренозному индуктору” — это PACAP, внимание к которому за последние 10 лет стабильно растет [100, 204]. Поскольку С-волокна афферентов тройничного нерва являются основным резервуаром CGRP, их антидромная активация — например, вследствие прохождения волны распространяющейся кортикальной депрессии (РКД) [156] или изменения функции гипоталамуса [102, 153] — может сопровождаться его высвобождением (причем не только из нервных окончаний, а на любом безмиелиновом участке мембраны нейрона) и повышением ортодромной возбудимости Аδ-волокон, экспрессирующих рецепторы для этого пептида, что позволяет спекулировать о вероятном распределении функций С- и Аδ-волокон в границах ТВС и может иметь значение в инициации и развитии приступа ГБ [72, 75]. Стоит отметить, что этот механизм может быть реализован как с участием пиальных и дуральных артерий, так и без такового, что важно в свете крайне противоречивых мнений, которые сложились относительно роли интра- и экстракраниальных сосудов в патогенезе мигрени [2]. Так, не-

которыми учеными ставится под сомнение важность, а иногда и сам факт существования асептического нейрогенного воспаления сосудов мозговых оболочек; во всяком случае, если этот процесс и происходит, он едва ли является абсолютно необходимым для развития мигренозного приступа. Высказываются предположения, что расширение черепных сосудов не является обязательным и постоянным звеном патогенеза мигрени, равно как вазоконстрикция не служит необходимым компонентом успешной терапии ее приступа, а если церебральная вазодилатация и наблюдается во время атаки мигрени, то она нередко рассматривается всего лишь как эпифеномен активации тригемино-парасимпатического рефлекса [32, 91].

Тем не менее, несмотря на противоречивость и неопределенность современных представлений о роли нейрогенного васкулита и вазодилатации, большинство исследователей по-прежнему единодушны в том, что именно менингеальные сосуды, включая синусы твердой мозговой оболочки (ТМО), а также крупные церебральные и экстракраниальные артерии являются основными “источниками боли” при мигрени [11, 18, 102]. Клеточные элементы сосудистой стенки, вместе с менингеальными иммунными клетками, а также периваскулярными сенсорными и вегетативными нервными волокнами образуют функционально единый континуум, участвующий в инициации и прогрессии мигренозной атаки за счет высвобождения различных биологически активных веществ [12, 24, 41, 70, 100, 143, 190, 205].

Таким образом, мигрень может рассматриваться как комплексное расстройство сенсорного процессинга в ЦНС, ассоциированное с невроваскулярными нарушениями на периферии, при этом четкая причинно-следственная связь между центральными и периферическими патофизиологическими событиями остается не ясной [65]. Нейрососудистая дисфункция вкупе с увеличением ноцицептивного трафика на фоне дефекта контроля со стороны стволовых и кортикальных структур, часто именуемых “генераторами мигрени” [193], сопровождаются развитием периферической и центральной сенситизации нейрональных звеньев тригемино-таламо-кортикального пути, что клинически будет проявляться характерным болевым синдромом, кожной аллодинией, фото-/фоно-/осмофобией и сопутствующей вегетативной симптоматикой [2, 11, 46, 74, 91, 102, 169].

ЛЕЧЕНИЕ МИГРЕНИ

Кроме рекомендаций по модификации образа жизни пациента, менеджмент мигрени подразумевает купирование уже возникшего приступа (абортивное лечение) и/или профилактику его возникновения. Выбор той или иной тактики зависит от клинической картины заболевания (чис-

ло дней с ГБ в месяц, интенсивность приступов, выраженность сопутствующей симптоматики, степень дезадаптации и т.д.), наличия коморбидных патологий, переносимости и эффективности назначаемых препаратов, а также приверженности пациента к терапии [1, 2]. Стоит отметить, что, несмотря на заслуженно растущую популярность немедикаментозных методов лечения, прежде всего различных способов неинвазивной электростимуляции (например, тройничного, блуждающего и затылочных нервов) [4, 81, 214], фармакологический подход, безусловно, является основным.

Цель abortивной терапии заключается в полном прекращении приступа ГБ (или хотя бы снижении его интенсивности и длительности), уменьшении вероятности рецидива мигренозной атаки, восстановлении общего состояния пациента и устранении сочетанных с ГБ симптомов, таких как тошнота, рвота, светобоязнь и т.д., для чего могут использоваться фармакологические средства как неспецифического, так и специфического действия [1, 2, 213, 218].

Препараты неспецифического действия имеют неизбирательный анальгетический потенциал и способны облегчить боль различного происхождения, например, при травме, новообразованиях или воспалении, и практически любой локализации, а не только головную (нестероидные противовоспалительные средства, анестетики, в некоторой мере — глюкокортикостероиды), или вообще не обладают заметной обезболивающей активностью (дофаминолитики, соли магния, ГАМК-модуляторы).

Все, кроме алкалоидов спорыньи, препараты специфического действия — т. наз. “триптаны”, “дитаны” и “гепанты” — специально создавались для лечения приступа мигрени и в настоящее время используются почти исключительно по этому показанию (триптаны и диgidроэрготамин применяются также и в abortивной терапии КГБ). Исходя из профиля нейрхимической активности, указанные препараты можно разделить на две неравные фармакологические группы: средства, селективно блокирующие рецепторы CGRP (гепанты) и серотонинергические средства различной степени избирательности действия (триптаны, дитаны и алкалоиды спорыньи). Настоящий обзор посвящен представителям второй группы, в то время как гепанты достойны отдельного рассмотрения.

ТРИПТАНЫ

В настоящее время селективные агонисты серотониновых (5-HT) рецепторов 1B/1D-подкласса — так называемые “триптаны” — являются одними из наиболее изученных и часто применяемых препаратов для купирования приступа мигрени и КГБ, эффективность которых подтверждена результатами многочисленных клини-

ческих исследований [22, 213, 218]. Исторически первым был суматриптан, появление которого в 1991 г. стало несомненным прорывом в abortивном лечении мигрени [119, 226]. По состоянию на март 2023 г. в мире используется 7 различных представителей группы триптанов, из них суматриптан [246], золмитриптан [242] и элетриптан [247] зарегистрированы в России в формах таблеток для приема внутрь (все препараты) и назального спрея (золмитриптан). За рубежом наратриптан, фроватриптан выпускаются в таблетках, суматриптан доступен также в формах раствора для подкожного (п/к) введения и спрея или порошка для интраназального применения; не прекращаются работы по созданию инновационных лекарственных форм и способов доставки триптанов, что позволит улучшить их фармакокинетические характеристики и повысить эффективность и безопасность [152, 217, 236].

У триптанов нет внутренней классификации, хотя иногда их условно делят на два ряда: препараты с “быстрым” началом действия после перорального приема (менее 60 мин – суматриптан, золмитриптан, ризатриптан и элетриптан) и “медленным” началом действия (более 60 мин, наратриптан, фроватриптан и алмотриптан); клиническое значение такого рода деления сомнительно. Также встречаются попытки делить триптаны на 2 поколения, где к первому относят суматриптан, а ко второму – все остальные препараты [118, 172, 186, 226].

Триптаны структурно схожи с серотонином: в основе их молекулы находится индольное ядро, к которому в 3 и 5 положениях прикреплены различные радикалы, определяющие индивидуальные фармакокинетические особенности отдельных препаратов [213, 226]. В частности, триптаны отличаются липофильностью (низкая – у суматриптана и фроватриптана, средняя – у золми-, риза- и алмотриптана, высокая – у эле- и наратриптана) [138, 172, 186], что в теории может влиять на баланс периферических и центральных фармакодинамических эффектов, но едва ли имеет существенное клиническое значение при использовании пероральных форм [82].

Механизм антицефалгического действия триптанов связан с активацией соответствующих подклассов 5-HT₁-рецепторов и складывается из “сосудистого” и “нейронального” компонентов [118, 172, 212, 226], перед детальным ознакомлением с которыми уместно будет отметить, что метаботропные, Gi/Go-протеин-связанные 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1D}-рецепторы имеют широкое распространение в различных тканях, включая вовлеченные в генез мигрени нейроанатомические структуры [2, 15, 87, 144, 169], и обеспечивают участие серотонина в ноцицептивном процессинге [14, 50, 108, 209].

Фармакодинамика: прямое вазотропное действие

Поскольку 5-HT_{1B}-рецепторы экспрессированы на гладкомышечных и эндотелиальных клетках стенки артерий головы [144], а их активация приводит к прямой и опосредованной вазоконстрикции за счет сокращения гладкомышечных элементов и угнетения эндотелиальной NO-синтазы (NOS) соответственно, то принято считать, что сосудистый компонент антимигренозного действия триптанов заключается в 5-HT_{1B}-опосредованном восстановлении тонуса расширенных краниальных артерий, точнее, триптаны препятствуют их избыточной дилатации [15, 18, 138, 172, 174, 210]. Указанное свойство нередко рассматривается как вазоконстрикторный эффект, что не вполне корректно, поскольку собственно сужение сосудов было продемонстрировано главным образом в экспериментах на изолированных из разных анатомических регионов артериях [29, 76, 123, 146, 147, 151, 154, 179, 184, 185, 192, 196] и венах [47, 48, 126, 166] человека и животных. Редукция каротидного кровотока, описанная для суматриптана [42, 43, 101, 154, 164, 165, 185], элетриптана [101] и наратриптана [89] в опытах *in vivo*, тоже не может однозначно расцениваться как следствие или суррогат вазоконстрикции, хотя в опытах на наркотизированных собаках суматриптан вызывал дозозависимое уменьшение диаметра общей сонной и коронарной артерий [185]. Интересно, что наличие интактного эндотелия существенно ослабляло индуцированное суматриптаном сокращение изолированных базилярной артерии и подкожной вены кролика (рассматривается как модель коронарной артерии человека), в то время как удаление эндотелия или ингибирование NOS с помощью L-NAME усиливали контрактильный эффект препарата [21]. В экспериментах на крысах суматриптан лишь частично подавлял реакцию дилатации менингеальных сосудов в ответ на интракаротидное введение нитропруссид натрия, причем этот эффект был транзиторным и исчезал при продолжении инфузии NO-донора [6]. По данным магнитно-резонансной ангиографии, у здоровых добровольцев суматриптан не предотвращал вызванное инфузией PACAP-38 расширение поверхностной височной, средней менингеальной и средней мозговой артерий, хотя и восстанавливал тонус первых двух сосудов при “позднем” назначении, т.е. спустя 90 мин после прекращения введения нейропептида [84]. Этот же препарат не нарушал шунтирование по дуральным артерио-венозным анастомозам у свиней [63], а по данным ультразвуковой доплерометрии либо не изменял скорость кровотока в средней мозговой, базилярной, общей и наружной сонных артериях [64], либо существенно ее повышал в средней мозговой и внутренней сонной артериях у лиц с мигренью [39, 64, 215]. Ризатриптан при пероральном назначении с целью купирования мигренозной атаки не влиял

на скорость кровотока в обеих средних мозговых артериях [97]. Более того, *ex vivo* и *in vivo* для триптанов показан даже вазодилатирующий эффект, что говорит о дозозависимости и видоспецифичности их сосудистого действия, например, в отношении человека и грызунов [77, 137, 192]. Вместе с тем потенциальные вазоконстрикторные свойства определяют риски использования триптанов у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 137, 146, 147, 186], что отражается в перечне противопоказаний к их применению [242, 246, 247].

Фармакодинамика: нейротропное действие

Периферический нейрососудистый эффект. Нейрональная составляющая фармакодинамики триптанов на уровне периферического звена ТВС представлена угнетением высвобождения нейропептидов из сенсорных окончаний тройничного нерва и блокадой проведения ноцицептивной информации в СЯТН, что связывают с эффектом активации как 5-HT_{1B}-, так и 5-HT_{1D}-рецепторов [66, 87, 89, 138, 159, 210], при этом последним нередко отводится ведущая роль [22, 172, 178]. Известно, что рецепторы указанных подклассов расположены на телах и отростках нейронов тройничного ганглия (ТГ), преимущественно иммунопозитивных по CGRP, SP и NOS, и, вероятно, непосредственно на проекционных клетках СЯТН [9, 45, 73, 105, 117, 144, 145].

Активация периферических пресинаптических 5-HT_{1B}/1D-рецепторов приводит к угнетению высвобождения из периваскулярных окончаний преимущественно С-волокон тройничного нерва CGRP и других медиаторов, что препятствует развитию краниальной вазодилатации с вероятным повышением сосудистой проницаемости, активации дуральных иммунных клеток и ортодромному возбуждению главным образом Аδ-ноцицепторов [46, 87, 102].

Так, в экспериментах на грызунах с использованием прижизненной микроскопии было показано, что суматриптан [137, 229] и ризатриптан [230, 231] дозозависимо подавляли нейрогенную дуральную вазодилатацию, вызванную электрическим раздражением тройничных афферентов через т. наз. “закрытое краниальное окно”. Учитывая факт, что нейрогенная дуральная вазодилатация также блокировалась селективным 5-HT_{1D} агонистом PNU-142633, а оба триптана не влияли на CGRP-индуцированное расширение артерий мозговых оболочек, результаты этих опытов свидетельствуют о том, что в условиях активации ТВС 5-HT_{1B}/1D-агонисты оказывают на уровне нейро-сосудистого синапса главным образом нейрональный эффект, который реализуется преимущественно при посредничестве пресинаптических 5-HT_{1D}-рецепторов, а их прямое вазотропное действие имеет скорее минорное значение, ибо препятствовать CGRP-вызванной дила-

тации менингеальных артерий путем активации сосудистых 5-HT_{1B}-рецепторов триптанов не могли. Суматриптан [36, 38, 126, 154, 197], золмитриптан [126, 151], ризатриптан [126, 231], наратриптан [126] и элетриптан [101] также ингибировали экстравазацию плазменных белков в ТМО, спровоцированную электростимуляцией ТГ. В опытах на кошках с использованием лазерного доплеровского флоуметра было показано, что суматриптан редуцировал усиление церебральной менингеальной микроциркуляции, вызванное указанным выше раздражением [90].

Суматриптан при предварительном внутривенном (в/в) введении существенно снижал количество дуральных тучных клеток (мастоцитов), дегранулирующих в ответ на ипсилатеральную электростимуляцию ТГ у крыс, а также нивелировал морфологические признаки активации эндотелиоцитов и агрегацию тромбоцитов в посткапиллярных венах ТМО [35]. Эти данные, полученные более 30 лет назад, демонстрируют немаловажный компонент фармакодинамики триптанов, поскольку, во-первых, медиаторы тучных клеток являются активаторами и сенситизаторами тройничных афферентов, что также отражается и в последующем усилении c-fos-реактивности нейронов ТЦК [141, 235], а во-вторых, с каждым годом расширяется понимание большой роли менингеальных иммунных клеток, точнее, локального нейро-иммунно-сосудистого взаимодействия, равно как и нейровоспаления в патобиологии мигрени [12, 24, 41, 70, 143, 190, 205].

Эффект на уровне ТГ и СЯТН: результаты электрофизиологических исследований. В свою очередь, эффект активации 5-HT_{1B}/1D-рецепторов, локализованных пресинаптически на центральных отростках нейронов тройничного узла, заключается в угнетении выделения из нервных окончаний глутамата, SP, CGRP и NO, что, очевидно, тормозит тригемино-вазодилатацию сенсорную трансмиссию на уровне СЯТН. В опытах на животных с использованием электрофизиологической модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции, суть которой заключается во внеклеточной микроэлектродной регистрации спайковой активности менингеально-чувствительных нейронов тригемино-таламического пути [3], было показано, что в/в введение суматриптана [110, 131], золмитриптана [92, 151, 52], ризатриптана [51] и наратриптана [19, 53, 89, 93, 111, 171] сопровождалось подавлением ответов тригемино-цервикальных нейронов на электро-раздражение ТМО, при этом в некоторых ранних работах действие наратриптана отменялось как 5-HT_{1B}-, так и 5-HT_{1D}-антагонистами. Существуют и альтернативные данные, согласно которым участие нейрональных 5-HT_{1B}-рецепторов в угнетении тригеминальной ноцицептивной трансмиссии незначительно. Во всяком случае, в эксперименте на крысах было показано, что в/в введение селективного 5-HT_{1B}-агониста CP-93,129 не нарушает

вызванную электрической стимуляцией средней менингеальной артерии активность нейронов ТЦК [52]. В двух из перечисленных выше исследованиях оценивался эффект наратриптана и на спонтанную частоту разрядов клеток ТЦК, которую он либо не изменял [53], либо тормозил [171]; в свою очередь, суматриптан не оказывал влияния на фоновую нейрональную активность [110].

Следует учесть, что на такой модели, при системном введении препарата без использования методики сенситизации указанных клеток, точно определить нейроанатомический уровень ингибирования их вызванной активности нельзя: с равной вероятностью вещество может связываться как с пре-, так и с постсинаптическими рецепторами в границах СЯТН или даже подавлять возбудимость первичных афферентных нейронов ТГ. Верифицировать именно центральный сайт действия триптанов помогли эксперименты с локальной микроионофоретической доставкой препаратов в ТЦК. Было показано, что при указанном способе введения суматриптан, золмитриптан [206] и наратриптан [25, 66] подавляли ответы нейронов этой структуры на раздражение ТМО, причем эффект последнего отменялся 5-HT_{1B/1D}-антагонистами, а суматриптан с золмитриптаном тормозили еще и фоновую импульсную активность. У кошек ионофорез элетриптана в 5-HT_{1B/1D}-зависимой манере приводил к нивелированию повышения частоты спонтанных спайков дура-сенситивных нейронов ТЦК, вызванного интракаротидным введением нитроглицерина — признанного активатора ТВС [139]. Кроме этого, в опытах на кошках суматриптан редуцировал усиление импульсации клеток ТЦК, индуцированное местным введением NMDA-агонистов [88], что может свидетельствовать о постсинаптическом действии препарата. Данные электронной микроскопии, демонстрирующие как пре-, так и постсинаптическую локализацию 5-HT_{1D}-рецепторов в ТЦК у крыс, частично подтверждают это предположение [148].

Тем не менее, высказанные в ранних статьях предположения о центральном механизме действия триптанов непосредственно на уровне тел проекционных нейронов ТЦК [88], т.е. путем активации экспрессированных на их мембране 5-HT₁-рецепторов, не нашли своего экспериментального подтверждения в более поздних работах, выполненных на той же электрофизиологической модели тригемино-дуроваскулярной ноцицепции, но с оценкой возбудимости не наивных, а сенситизированных нейронов. В частности в опытах на крысах было показано, что суматриптан при в/в введении может предотвращать, но не купировать уже развившуюся сенситизацию клеток ТЦК [31, 142], спровоцированную дуральной аппликацией т. наз. “воспалительного супа” (смесь брадикинина, серотонина, гистамина и простагландина E₂ с pH < 7), который широко используется в экспериментальной цефалгологии [180]. При этом

суматриптан никоим образом не влиял на сенситизацию нейронов ТГ [142], из чего авторы исследований сделали вывод о том, что нейрональный механизм действия триптанов заключается в 5-HT_{1B/1D}-опосредованном пресинаптическом ингибировании ноцицептивного трафика в первом синапсе тригемино-таламо-кортикального пути за счет подавления высвобождения медиаторов из окончаний центральных отростков клеток ТГ. Результаты этих экспериментальных работ согласовывались с итогами клинических наблюдений, выполненных практически тем же авторским коллективом, в ходе которых была выявлена крайне низкая эффективность триптанов в купировании приступа мигрени с кожной аллодинией, которая является клиническим коррелятом центральной сенситизации [30].

Однако в еще более поздних опытах на изолированных нейронах ТГ крыс суматриптан угнетал кальциевые токи, усиливал выход калия [106], ингибировал работу TRPV1-каналов [80], а также в 5-HT_{1D}-зависимой манере нивелировал возбуждающий эффект провоспалительных медиаторов [106] и подавлял активность кислото-чувствительных ионных каналов (ASICs), играющих заметную роль в развитии периферической сенситизации [99]. Наратриптан при в/в назначении крысам реверсировал нейрофизиологические проявления сенситизации нейронов ТЦК, индуцированной введением нитроглицерина, а именно снижал частоту их спонтанных разрядов, подавлял Аδ- и С-ответы на электростимуляцию ТМО и понижал чувствительность рецептивных полей кожи морды к разномодальному механическому воздействию [5]. Результаты этого исследования опровергают ранее сделанные выводы о невозможности купирования триптанами устоявшейся центральной сенситизации [31, 142] и говорят в пользу реализации описанного выше механизма постсинаптического ингибирования активности клеток ТЦК [88]. Впрочем, существенные методические различия сравниваемых работ, например, принципы индукции сенситизации и изучаемые триптаны, не позволяют делать однозначные заключения о правоте тех или иных авторов. Тем не менее, в поддержку выводов С. Акермана с соавторами [5] говорит тот факт, что у мышей суматриптан при внутрибрюшинном введении нивелировал вызванные РКД признаки устоявшейся центральной сенситизации, а именно фациальную температурную гипералгезию, фотофобию и снижение двигательной активности [208]. В любом случае, клинико-терапевтическая интерпретация всех экспериментальных данных заключается в рекомендации принимать триптаны, по-возможности, в самом начале атаки мигрени, т.е. до развития стойкой сенситизации “тригемино-васкулярных нейронов 1–3-го порядков” и формировании развернутой картины приступа [2, 213]. В опытах *ex vivo* [106] и *in vivo* [33, 207] суматриптан вызы-

вал транзитное усиление возбудимости дуральных афферентов крыс, что согласуется с клиническими наблюдениями о возможном преходящем усилении ГБ у лиц с приступом мигрени после приема триптанов.

Влияние на экзоцитоз CGRP и метаболизм нейронов. Результаты биохимических, морфологических и иммуногистохимических исследований дополняют представление о нейрональном механизме антимигренозного действия триптанов, в основе которого лежит торможение экзоцитоза биологически активных веществ из окончаний периферических и центральных отростков нейронов ТГ. Так, в опытах *in vivo* авитриптан при в/в введении блокировал спровоцированное стимуляцией ТМО высвобождение CGRP в кровоток яремной вены [134], аналогичный эффект оказывал золмитриптан с той лишь разницей, что стимулировали ТГ [151]. У крыс в/в инъекция суматриптана предотвращала индуцированные электрораздражением ТГ экзоцитоз CGRP из дуральных периваскулярных терминалей [136] и повышение уровня этого пептида в образцах крови, полученных из верхнего сагиттального синуса [34]. У кошек суматриптан снижал концентрацию CGRP в крови наружной яремной вены, повышенную на стороне стимуляции ТГ [90]. В клиническом исследовании суматриптан в форме назального спрея или при п/к введении понижал плазменную концентрацию CGRP параллельно с уменьшением интенсивности ГБ во время индуцированной нитроглицерином или спонтанно возникшей атаки мигрени соответственно [90, 127]. У здоровых добровольцев этот же препарат при парентеральном введении подавлял усиление локального кровотока в коже лба после аппликации капсаицина; авторы связали этот эффект со способностью препарата угнетать высвобождение CGRP из капсаицин-чувствительных кожных окончаний тройничного нерва [121].

В культуре нейронов ТГ крыс суматриптан подавлял стимулированную деполяризацию или провоспалительными агентами, но не базальную, секрецию CGRP [69]. В изолированных тканях крыс этот же препарат ингибировал вызванное хлоридом калия высвобождение CGRP: на 31% в ТМО, на 44% — в ТГ и на 56% — в СЯТН, причем данный эффект реверсировался 5-HT_{1B/1D} антагонистом GR127395 и частично воспроизводился 5-HT_{1D}-, но не 5-HT_{1B}-агонистами [9]. Аналогичное действие суматриптан оказывал *ex vivo* и на препаратах ТМО, ТГ и СЯТН мышей [137].

У крыс и мышей суматриптан при системном назначении предотвращал, в т.ч. в 5-HT_{1B}-зависимой манере, индукцию *c-fos*-экспрессии в нейронах каудальной порции СЯТН после интратентальной инъекции введения капсаицина, каррагена или аутологичной крови, что свидетельствует о подавлении нейронального метаболизма [157–159, 170]. В опытах на крысах электростимуляция ТГ ин-

дуцировала морфологические изменения CGRP-иммунореактивных нервных волокон в ТМО и способствовала увеличению количества в ТЦК нейронов, экспрессирующих *c-jun*- и *c-fos*-белки; элетриптан нивелировал эти изменения, одновременно нарушая экспрессию CGRP в перикарионе клеток ТГ [135]. Исходя из представления о том, что повышение метаболической активности в ТЦК вследствие электрораздражения ТГ должно сопровождаться усилением локального кровотока в указанном комплексе, Р.Б. МакКолл продемонстрировал это в острых опытах на кошках с использованием лазерного доплеровского флоуметра и показал, что в/в введение суматриптана существенно нивелирует эти изменения микроциркуляции [155].

Интересно, что в исследованиях на кошках элетриптан и золмитриптан, но не суматриптан, препятствовали вызванному электростимуляцией верхнего сагиттального синуса накоплению *c-fos*-белков в ТЦК; авторы объяснили этот факт разной липофильностью препаратов и, соответственно, их способностью проникать через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) и оказывать прямое угнетающее влияние на клетки указанного ядра [113, 159]. Похожий результат был получен в опытах на крысах, где суматриптан при в/в введении также не предотвращал экспрессию *c-fos*-протеинов, индуцированную электрораздражением ТГ [136]. Уместно будет отметить, что тема способности триптанов проникать в ЦНС поднималась и в электрофизиологическом исследовании, где было показано, что суматриптан при в/в назначении подавляет ответы нейронов ТЦК только после повреждения ГЭБ путем инфузии гипертонического раствора маннитола [131]. Однако корректность этих данных, равно как и сделанных по ним выводов, ставят под сомнение результаты более поздней работы, в которой было показано, что суматриптан при в/в инфузии угнетает вызванную нейрональную активность в ТЦК без повреждения ГЭБ [110]. В опытах на вагосимпатэктомированных собаках суматриптан 5-HT_{1B}-обратимо и 5-HT_{1D}-независимо ингибировал усиление кровотока в наружной сонной артерии, вызванное интракаротидной инфузией капсаицина, но не альфа-CGRP или ацетилхолина, и только при интратекальном, но не в/в назначении; в свою очередь липофильный донитриптан проявлял аналогичный эффект при в/в введении [164, 165]. В любом случае, тема прохождения суматриптана через ГЭБ, сопряженная с обсуждением полноты реализации его центральных нейрональных эффектов, равно как и вопрос нарушения ГЭБ во время атаки мигрени, являются предметом продолжающихся научных дискуссий [186].

Эффект на супраспинальном уровне. Широкое представительство 5-HT₁-рецепторов в супрасегментарных структурах, в т.ч. имеющих непосредственное отношение к патофизиологии ГБ [15],

определяет дополнительные точки приложения действия триптанов [138, 186]. Данные позитронно-эмиссионной томографии подтверждают наличие участков связывания суматриптана [59] и золмитриптана [219], а именно 5-HT_{1B}-рецепторов в супраспинальных областях ЦНС у лиц с мигренью. Суматриптан при п/к введении параллельно с облегчением ГБ нормализовал скорость синтеза серотонина в головном мозге, повышение которой было спровоцировано атакой мигрени [188]. У крыс наратриптан при в/в и локальном микроионофоретическом введениях 5-HT_{1B}/1D-обратно уменьшал вызванную электростимуляцией ТМО или местным введением глутамата активность менингеально-чувствительных нейронов вентрального задне-медиального ядра таламуса (т. наз. “тригемино-васкулярных нейронов 3-го порядка”), прерывая тем самым поступление сенсорной информации в кору [198]. Кроме того, препарат усиливал активность проецирующихся в СЯТН ингибиторных нейронов образований эндогенной антиноцицептивной системы. В частности, у крыс микроинъекции наратриптана в вентро-латеральную область околосредового серого вещества [16], равно как и в парвоцеллюлярную зону паравентрикулярного ядра гипоталамуса [183], сопровождалась уменьшением фоновой активности нейронов ТЦК и редукцией их ответов на раздражение ТМО. При в/в введении крысам наратриптан снижал частоту разрядов оп-клеток и повышал спайковую активность off-клеток большого ядра шва, воспроизводя таким образом аналогичный эффект морфина [78].

В свою очередь, в опытах *in vitro* было показано, что суматриптан 5-HT_{1B}/1D-зависимо угнетает как ГАМК-, так и глутаматергическую синаптическую передачу в околосредовом сером веществе, что в итоге также приводит к усилению нисходящих тормозных влияний этой структуры на тройничный ноцицептивный трафик [124]. Этот же препарат в 5-HT_{1B}-обратимой манере пресинаптически ингибировал глутаматергическую трансмиссию в срезах ядра ложа конечной полоски крыс [98], которое играет важную роль в контроле вегетативных, нейроэндокринных и поведенческих реакций на стрессорные стимулы [104]. Известно, что указанное ядро вовлечено в патогенез тревожно-депрессивных состояний, нередко развивающихся на фоне хронических болевых синдромов [233], включая мигрень [67, 130], а также может участвовать в индукции мигренозного приступа, инициируя активацию менингеальных ноцицепторов, опосредованную парасимпатическими нейронами верхнего слюноотделительного ядра и крылонебного ганглия [2, 32].

Механизм антиэметического действия триптанов.

Одной из дополнительных и полезных особенностей фармакодинамики триптанов является их способность угнетать тошноту и рвоту — ассоциированные с ГБ вегетативные гастроинтестинальные

симптомы, появление которых на высоте приступа мигрени отмечает у себя до 70% пациентов [2]. Предполагается, что препараты восстанавливают нормальную моторику желудочно-кишечного тракта, однако детальные механизмы реализации этого эффекта не ясны [44]. На основании результатов исследования на бодрствующих собаках высказывалось мнение, что триптанов могут усиливать желудочную аккомодацию после приема пищи и устранять чувство раннего насыщения: это указывает на возможный терапевтический потенциал препаратов при функциональной диспепсии [58, 160], но не объясняет антиэметическое действие при мигрени. Более того, у здоровых лиц суматриптан значительно тормозил опорожнение желудка от жидкой пищи [189], что позволяет предположить нозоспецифичность гастрокинетического эффекта триптанов. Во всяком случае, в опытах на кошках было показано, что электрическая стимуляция верхнего сагиттального синуса вызывает увеличение спайковой активности нейронов ядра одиночного тракта, которое в 5-HT_{1B}/1D-обратимой манере устраняется микроионофоретическим введением элетриптана и наратриптана. Принимая во внимание роль указанного ядра в генезе тошноты и рвоты [112], результаты данного исследования могут служить объяснением как механизма развития этих симптомов во время приступа мигрени, так и эффективности триптанов в их ликвидации [115]. Интересно, что у крыс суматриптан при в/в введении не влиял на *c-fos*-экспрессию в ядре одиночного тракта, индуцированную введением аутологичной крови в *cisterna magna* [170]. Вместе с тем, учитывая возможную связь между ноцицепцией и рвотой [140], существует вполне логичное представление, что антиэметическое действие триптанов есть простое следствие их анальгетического эффекта по принципу “нет ГБ — нет рвоты” [138].

Триптанов и лекарственный абзус. Злоупотребление триптанов (прием в течение 10 и более дней в месяц на протяжении более 3-х мес.) может привести к формированию вторичной лекарственно-индуцированной ГБ (ЛИГБ), требующей отдельного лечения [1, 2]. Патогенез ЛИГБ не ясен, но в опытах на крысах было показано, что длительное или повторное назначение суматриптана и наратриптана вызывает кожную тактильную аллодинию, персистирующее после отмены препарата увеличение содержания CGRP в дуральных афферентах и повышение экспрессии в них нейрональной NOS. Авторы определили указанные изменения как “триптан-индуцированную латентную сенситизацию”, что критически повышает чувствительность к мигренозным триггерам и может являться нейробиологической основой развития ЛИГБ [56, 57]. Позже появились данные о роли Nav1.9-каналов в патогенезе триптан-индуцированной ЛИГБ как посредников возбуждающего эффекта NO на дуральные

афференты, проявляющегося в усилении секреции CGRP, менингеальной вазодилатации и дегрануляции тучных клеток, медиаторы которых, в свою очередь, потенцировали функцию Nav1.9-каналов, усиливая воспаление и ноцицептивный сигналинг [27]. В свете этих данных перспективной выглядит разработка комбинированного агента двойного действия NXN-188, сочетающего в себе свойства 5-HT_{1B/1D} — агониста и ингибитора нейрональной NOS [13]; к сожалению, несмотря на сравнительно позитивные итоги экспериментально-клинических исследований [20, 176, 226], в настоящее время работа по его изучению приостановлена.

Триптаны вне мигрени. По сей день фармакодинамика триптанов определяет ограниченность их клинического использования только как препаратов для купирования приступа мигрени или КГБ. Есть единичные данные по эффективности наратриптана [28] и суматриптана [8] при постпункционной ГБ после выполнения спинальной анестезии. Клинические наблюдения на малых выборках свидетельствуют, что суматриптан при п/к [128, 129] и интраназальном [199] способах введения может быть полезен для купирования боли при невралгии тройничного нерва. В моноцентровом рандомизированном контролируемом исследовании п/к назначение суматриптана сопровождалось улучшением качества восстановления и снижением ГБ после операции микрососудистой декомпрессии черепных нервов у пациентов с тройничной невралгией или гемифациальным спазмом [220]. В экспериментальных работах последнего десятилетия прошлого века нередко подчеркивалось эксклюзивное нейрофизиологическое действие триптанов в границах именно ТВС в классическом ее понимании. Например, у крыс и морских свинок суматриптан блокировал нейрогенное пропотевание плазменных белков исключительно в ТМО, но не в экстракраниальные ткани [36–38]. Наратриптан ингибировал ответы нейронов ТЦК на электрическую и механическую стимуляцию ТМО и кожи морды крыс, но не влиял на активность клеток заднего рога спинного мозга, вызванную ноцицептивным механическим раздражением задней лапы [53]. Более того, суматриптан при в/в введении не предотвращал c-fos-экспрессию в ТЦК, вызванную аппликацией формалина на слизистую носа у крыс; авторы спекулируют о якобы “тканевой зависимости” действия препарата, намекая на его эффективность в случае индукции c-fos-реактивности в ТЦК исключительно при менингеальной стимуляции [170]. В своем обзоре 2005 г. Дж. А. Ламберт подчеркивал, что *“Naratriptan and other successful 5-HT_{1B/1D} receptor-activating antimigraine agents are not analgesics in the normal sense of the word and have little effect on non-craniovascular pain”* [138].

Однако позже, на основании результатов иммуногистохимических опытов по изучению пред-

ставительства 5-HT_{1B/1D/1F}-рецепторов в первичных афферентных нейронах тройничного и спинальных ганглиев было высказано робкое предположение, что *“triptans are theoretically able to bind to receptors at each level of the peripheral neuraxis without any apparent anatomical preference for the head”* [45]. Действительно, результаты многочисленных исследований на животных с использованием различных экспериментальных моделей свидетельствуют о наличии у триптанов, прежде всего суматриптана, анальгетической активности при висцеральной и соматической боли внекраниальной локализации, причем преимущественно воспалительного генеза [40, 168, 221, 232], о чем есть сравнительно подробный систематический обзор [7]. Кроме того, у крыс на модели ишемическо-реперфузионного повреждения миокарда суматриптан показал кардиопротективный эффект, сопровождающийся заметным снижением маркеров цитолиза и воспаления и улучшением функции левого желудочка [195]. Суматриптан также нивелировал биохимические и патоморфологические последствия эпизодов ишемии/реперфузии в яичке [61] и кишечнике [85], спровоцированных перекрытием/деторсией и обратимой окклюзией верхней брыжеечной артерии соответственно. В опытах на грызунах этот препарат дозозависимо улучшал приживление кожного лоскута [60], проявлял антиаллергический и нейропротективный эффекты на моделях овальбумин-индуцированного ринита [109] и винкристин-спровоцированной нейропатии [133] соответственно, а также оказывал противозудное действие при хлорохин-вызванном прурите [103]. Суматриптан оказывал защитное действие на модели вызванного уксусной кислотой колита у крыс, уменьшая выраженность патоморфологических изменений кишки, снижая уровни биомаркеров воспаления и тормозя потерю массы тела [116]. У мышей препарат проявлял либо бифазный [96], либо угнетающий [162, 163] эффекты на пентилентетразол-индуцированные судороги, а у крыс уменьшал тяжесть эпилептического статуса, вызванного литий-пилокarpиновой смесью [79]. Стоит особо отметить, что почти во всех перечисленных случаях авторами подчеркивалось вовлечение 5-HT_{1B/1D}-рецепторов и NO-цГМФ сигнального пути. Все эти результаты могут идти вразрез с существующими представлениями о фармакологических и терапевтических свойствах триптанов, включая их вазоконстрикторный потенциал, но они позволяют ожидать в будущем расширение показаний к их назначению.

Триптаны и 5-HT_{1A/1F}-рецепторы. Помимо лигандирования 5-HT_{1B/1D}-рецепторов, триптаны могут проявлять разной степени выраженности агонистическую активность в отношении 5-HT_{1A}- и 5-HT_{1F}-рецепторов [55, 185, 186]. В частности, подавляющий эффект наратриптана на вызванную стимуляцией ТМО активность нейронов ТЦК [25], равно как и на глутамат-ин-

дуцированные ответы клеток вентрального задне-медиального ядра таламуса [198], снижался на фоне действия как 5-HT_{1B/1D}-антагониста GR-127935, так и 5-HT_{1A}-блокаторов WAY-100635 или (S)-WAY 100135. Интересно, что возбудимость таламических нейронов угнеталась и 5-HT_{1A}-миметиком (R)-(+)-8 (OH)-DPAT [198]. На основании результатов о том, что ингибирующий эффект наратриптана на вызванные электростимуляцией ТМО ответы нейронов ТЦК частично сохранялся после блокады как 5-HT_{1B}-, так и 5-HT_{1D}-рецепторов, а 5-HT_{1F}-агонист LY344864 оказывал схожее подавляющее действие, не отменяемое 5-HT_{1B}- и 5-HT_{1D} – антагонистами, был сделан вывод о наличии у наратриптана 5-HT_{1F}-миметической активности [89]. По мнению авторов другого исследования, *in vitro* суматриптан ингибировал вызванное хлоридом калия высвобождение CGRP в изолятах ТМО крыс при участии 5-HT_{1D}- и 5-HT_{1F}-рецепторов [9]. В работе К.Л. Хоскин с соавторами участие 5-HT_{1F}-рецепторов в угнетении наратриптаном и элетриптаном активности нейронов ядра одиночного тракта обоснованно предполагалось, хотя и не тестировалось в нейрехимическом анализе [115].

ДИТАНЫ

Данные о слабой агонистической активности триптанов в отношении 5-HT_{1F}-рецепторов [55, 186, 223] и понимание роли этих рецепторов в функционировании ТВС [15, 45, 87, 89, 159] послужили основанием для разработки нового класса серотонинергических препаратов для купирования приступа мигрени – селективных агонистов 5-HT_{1F}-рецепторов (SSOFRAs – *Selective Serotonin One F Receptor Agonists*, или “дитаны”), из числа которых наиболее известными являются вещества под шифрами LY-334370, LY-344864 и COL-144 (LY-573144), он же ласмидитан. В отличие от триптанов, ласмидитан не имеет в структуре своей молекулы индольного ядра и является пиридиноил-пиперидином, проявляя сродство к 5-HT_{1F}-рецепторам примерно в 450 раз выше, чем к 5-HT_{1B/1D}-подтипам [46, 166, 186]. 11 октября 2019 г. на основании результатов двух рандомизированных контролируемых исследований Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило ласмидитан под торговым наименованием “Reyvow” в качестве перорального средства для купирования приступа мигрени с аурой и без у взрослых пациентов [241]. 17 августа 2022 г. ласмидитан получил регистрационное удостоверение на территории Евросоюза [244]; по состоянию на март 2023 г. препарат не зарегистрирован в России. Постмаркетинговые исследования ласмидитана подтверждают его эффективность и безопасность в abortивной антимигренозной терапии и позволяют считать этот препарат достой-

ной альтернативой не только триптанам [181, 228], но и гепантам – как уже указывалось выше, это новый класс средств специфического действия, блокирующих рецепторы CGRP [17, 177].

Поскольку ласмидитан является 5-HT_{1F}-миметиком, стоит отметить, что метаботропные, Gi/Go-протеин-связанные серотониновые рецепторы 1F-подтипа локализованы в СЯТН, ТГ, стенке церебральных и внечерепных сосудов и различных супраспинальных образованиях ЦНС, включая кору, ядра шва, голубое пятно, гипоталамус и т.д. [2, 9, 15, 46, 87, 186, 222, 223]. Обсуждается их пресинаптическое расположение в границах тройничного нерва подобно 5-HT_{1D}-подтипу, но преимущественно на центральных отростках клеток ТГ [148]. Вместе с тем свежие данные иммуногистохимических исследований на крысах свидетельствуют о незначительной экспрессии 5-HT_{1F}-рецепторов на нейронах ТГ, во всяком случае, по сравнению с 5-HT_{1B/1D}-подтипами [73].

Фармакодинамика: прямое вазотропное действие

Несмотря на наличие 5HT_{1F}-рецепторов в сосудистой стенке [15, 46], в ряде работ особо подчеркивается полное отсутствие вазоконстрикторного эффекта при их активации ласмидитаном [166, 185, 186, 226]. В частности, в отличие от суматриптана, препарат не вызывал сокращения изолированных человеческих коронарной, средней менингеальной и внутренней грудной артерий [185], равно как и подкожной вены кролика [166]. В опытах на собаках ласмидитан не влиял на диаметр и кровоток в общей сонной и левой огибающей коронарной артериях [185]. Другие 5HT_{1F}-агонисты в более ранних исследованиях проявляли аналогичные свойства: LY-334370 не вызывал *ex vivo* сужения церебральных артерий человека [196] и подкожной вены кролика [48, 126], а LY344864 не изменял каротидный кровоток у кошек [89], не проявлял веноконстрикторных свойств [47, 48] и не вызывал сокращения изолированных человеческих и бычьих церебральных артерий [29]. В связи с этим считается, что ласмидитан имеет преимущество по сравнению с триптанами в виде отсутствия коронаросуживающего действия, что дает оптимистичный прогноз его широкому использованию, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками [13, 182, 185, 186, 223].

Фармакодинамика: нейротропное действие

Нейрональный механизм антимигренозного действия ласмидитана в целом аналогичен таковому триптанов и заключается в пресинаптической блокаде высвобождения нейромедиаторов из периферических и центральных терминалей тройничного нерва; принимая во внимание высокую липофильность препарата активно обсуждается

наличие его мишеней в т. наз. “мигрень-релятивных” структурах ЦНС [169], где он может угнетать проведение ноцицептивного потока за счет пре- и постсинаптического ингибирования [46, 186].

По результатам преclinical исследований *in vivo* и *ex vivo* известно, что:

- ласмидитан у грызунов при пероральном введении тормозил вызванные электростимуляцией ТГ экстравазацию плазменных протеинов в ТМО и экспрессию *c-fos* белков в ТЦК [166]. Ранее схожую активность демонстрировали и другие 5-HT_{1F}-агонисты [159]: LY-344864 снижал стимулированную интрацистернальным введением капсаицина *c-fos*-иммунореактивность в ТЦК у крыс [157] и мышей [158]; LY-334370, LY-302148, LY-306258 [126] и LY-344864 [175] подавляли повышение проникновения белков плазмы крови в ТМО, спровоцированное электрораздражением ТГ у морских свинок.

- ласмидитан при в/в инфузии угнетал фоновую активность нейронов ТЦК и их Аδ-ответы на электростимуляцию не только ТМО, но и верхнего слюноотделительного ядра, т.е. тормозил парасимпатически опосредованную активацию ТВС, что, по мнению авторов, дает позитивный прогноз его эффективности при тригеминальных автономных цефалгиях, в частности КГБ [222]. В более ранних опытах 5HT_{1F}-агонист LY-344864 также подавлял вызванные электрораздражением ТМО ответы нейронов ТЦК у крыс [196] и кошек [89].

- ласмидитан подавлял KCl-индуцированное высвобождение CGRP в изолированных ТМО, ТГ и СЯТН мышей [137], а также в ТМО и ТГ на препаратах полусферы головы крысы [73]. При этом в последнем исследовании эффект ласмидитана частично подавлялся 5-HT_{1B/1D}-антагонистом GR127935, из чего авторы делают вывод о наличии у него свойств парциального агониста 5-HT_{1B/1D}-рецепторов, во всяком случае на уровне периферических образований тройничного нерва у крыс [73]. Ранее в схожих по дизайну экспериментах было показано, что другой 5HT_{1F}-агонист, LY-344864, подавлял высвобождение CGRP только в ТМО [9].

- ласмидитан сопоставимо с эффектом суматриптана ингибировал расширение менингеальных артерий у крыс, вызванное электростимуляцией тройничных афферентов или в/в введением капсаицина, но не CGRP, что говорит о торможении высвобождения вазоактивных медиаторов из терминалей тройничных афферентов по механизму пресинаптического ингибирования в нейро-сосудистом синапсе [137]. В более ранних работах на крысах 5HT_{1F}-агонист LY334370 не подавлял нейrogenную дуральную вазодилатацию [196, 230].

- ласмидитан у крыс на модели нейропатической боли, вызванной перевязкой седалищного нерва, уменьшал выраженность механической аллодинии; по мнению авторов, это происходило за счет подавления нейровоспалительной реак-

ции и усиления митохондриального биогенеза (МБ) при посредничестве 1-альфа коактиватора гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PGC-1α) [234]. Несмотря на то, что использованная методика направлена на изучение внутривитальной ноцицепции, результаты этой работы дополняют представление о нейрофизиологических аспектах фармакодинамики ласмидитана, особенно с учетом мнений, что митохондриальная дисфункция может играть роль в патогенезе мигрени [26, 62, 211]. Стоит отметить, что тема индукции МБ посредством лигандирования 5-HT_{1F}-рецепторов довольно популярна. В частности, был продемонстрирован позитивный эффект LY344864 на МБ в интактном и поврежденном спинном мозге мыши, что проявлялось в увеличении экспрессии митохондриальной ДНК и мРНК для PGC-1α, сокращении объема поражения ткани, восстановлении целостности сосудов и гемато-спинномозгового барьера и улучшении двигательной функции [202]; годом позже та же научная группа получила схожие результаты и для ласмидитана [203].

In vitro LY344864 и LY334370 усиливали МБ в клетках проксимальных канальцев нефрона, коркового вещества почек, сердца и печени мышей, а *in vivo* LY344864 ускорял восстановление функции почек после их острого повреждения, вызванного ишемией/реперфузией [83]. Ласмидитан на аналогичной модели также индуцировал МБ, восстанавливал сосудистую проницаемость, тормозил фибрирование, уменьшал повреждение проксимальных канальцев и снижал уровень креатинина в плазме [120]. *In vitro* LY344864 и ласмидитан усиливали МБ в эндотелиоцитах клубочков почек человека и мыши [68]. Изучая эффект LY344864 на клетках проксимальных почечных канальцев кролика, удалось выяснить, что 5-HT_{1F}-опосредованная индукция МБ может быть реализована с вовлечением различных внутриклеточных посредников, формирующих два синергичных биохимических пути [86].

Все эти данные указывают на наличие у 5-HT_{1F}-агонистов нейро- и нефропротективных свойств, что в будущем, при условии дальнейшего накопления сведений на эту тему, может способствовать репозиционированию ласмидитана и расширению показаний к его назначению, например, для лечения невропатической боли или почечной недостаточности. Ситуация немного напоминает таковую с триптанами, для которых на доклиническом уровне показано наличие ряда потенциально терапевтических качеств в концепции “вне мигрени”, о чем подробно написано выше. Вместе с тем — и здесь тоже можно провести аналогию с триптанами в плане представления их как анальгетиков исключительно при мигрени [36, 53, 138] — ранее было показано, что LY334370 не влиял на гипералгезию у крыс, вызванную инъекцией каррагинана в лапу, равно как и не ока-

зывал эффект на ноцицептивные рефлекторные реакции у децеребрированных кроликов, из чего авторы сделали заключение об отсутствии у препарата системных анальгетических свойств [196].

АГОНИСТЫ 5HT_{1D}-РЕЦЕПТОРОВ

Завершая обзор 5-HT₁-миметиков как средств для abortивного лечения мигрени, нельзя не упомянуть о том, что селективные агонисты 5HT_{1D}-рецепторов PNU-109291 и PNU-142633 также рассматривались в свое время в качестве невазоконстрикторной альтернативы триптанам. В экспериментах на животных оба препарата угнетали индуцированную электростимуляцией ТГ экстравазацию протеинов плазмы в ТМО [54, 154]. Кроме этого, PNU-109291 редуцировал вызванную капсаицином с-fos-реактивность в ТЦК [54] и не проявлял сосудосуживающего действия *in vitro* [21, 29]. В свою очередь, PNU-142633 блокировал нейрогенную дуральную вазодилатацию [230], существенно снижал вызванное стимуляцией ТГ локальное усиление кровотока в ТЦК [154], не влиял на кровоток во внутренней [43] и общей сонной, а также менингеальной [154] артериях, вызывал релаксацию изолированной коронарной артерии [154] и тормозил высвобождение CGRP в СЯТН [9]. К сожалению, несмотря на столь позитивные результаты, PNU-142633 оказался клинически неэффективен в качестве средства купирования приступа мигрени [13, 94]. Вместе с тем в современной литературе встречаются мнения о необходимости дальнейшего изучения антимигренозного потенциала 5HT_{1D}-агонистов [73].

АЛКАЛОИДЫ СПОРЫНЬИ

Незарегистрированный (по состоянию на март 2023 г.) в России дигидроэрготамин (ДГЭ) — антимигренозный препарат специфического действия, введенный в клиническую практику с середины 40-х гг. прошлого века [23, 200] и по сей день использующийся в США, Европе и Канаде с целью купирования атак мигрени и КГБ. При пероральном приеме препарат имеет крайне низкую (менее 1%) биодоступность [23, 201], поэтому применяется в лекарственных формах для инъекционного (“D.H.E. 45”) и интраназального (“Migranal”, “Trudhesa”) назначений [237]. Альтернативные, включая ингаляционный, способы доставки ДГЭ, позволяющие улучшить его фармакокинетические характеристики, эффективность и переносимость, активно изучаются [49, 201]. ДГЭ имеет химическую структуру, схожую с таковой моноаминовых нейротрансмиттеров, что определяет его мультитаргетную фармакодинамику [23, 191], т.е. возможность связывания с множеством рецепторов разных нейромедиаторных систем, однако, прежде всего он рассматривается как серотонинергическое средство [237, 238]. По несколько разнящимся данным, ДГЭ является агонистом всех под-

типов 5-HT₁-рецепторов (первичная мишень — 5-HT_{1D}-подтип), 5-HT₂-миметиком и антагонистом 5-HT₇-рецепторов, что, в сочетании с активностью в отношении альфа-адрено- и D₂-подобных дофаминорецепторов, обеспечивает комплексный нейронально-сосудистый механизм его антицефалгического действия [15, 23, 55, 191, 200, 201].

Химический предшественник ДГЭ — алкалоид спорыньи эрготамин используется как средство abortивной терапии мигрени с середины 20-х гг. 20-го столетия и имеет схожий с ДГЭ рецепторный профиль фармакологической активности [200, 191, 55, 185, 201, 239, 240]. Эрготамин зарегистрирован в России в составе кофеин-содержащих фиксированных комбинаций “Кофетамин” [243] и “Номигрен” [245] в форме таблеток, предназначенных для купирования приступа мигрени, однако по данным Медико-фармацевтической службы “WebApteka.RU” (<https://www.webapteka.ru>) по состоянию на март 2023 г. “Номигрен” отсутствует в продаже по всей стране, а “Кофетамин” есть только в одной аптеке Санкт-Петербурга. За рубежом эрготамин доступен в форме сублингвальных таблеток “Ergomar” и в составе фиксированных комбинаций с кофеином в форме ректальных суппозиторий “Migergot”, а также таблеток для приема внутрь “Cafergot” и “Wigraine” [167, 239].

В целом, антимигренозную фармакодинамику алкалоидов спорыньи можно рассматривать как “триптан-подобную”, а их самих позиционировать в качестве неселективных агонистов 5-HT₁-рецепторов [2]. Однако при примерно равной эффективности (говоря прежде всего о ДГЭ) эти препараты уступают триптанам с точки зрения безопасности, что ограничивает их применение [23, 167, 213, 218]. В действующих российских клинических рекомендациях по лечению мигрени информация об эрготамине представлена исключительно как о препарате, способном вызвать ЛИГБ [1], а в зарубежных источниках ДГЭ отводят роль скорее альтернативного препарата для купирования триптан-рефрактерных мигренозных атак [125, 194, 201].

Фармакодинамика: прямое вазотропное действие

Алкалоиды спорыньи традиционно рассматриваются как сильные вазоконстрикторы и это свойство ставилось во главу угла при объяснении их антимигренозной активности в 70-х гг. прошлого века, когда главенствовала т. наз. “сосудистая” теория патогенеза мигрени [2]. С появлением новых представлений о патофизиологии этого заболевания [2], роль сосудистого компонента в реализации антицефалгического эффекта эрготамина и ДГЭ, как и триптанов, стала неопределенной.

Существует множество работ, посвященных изучению вазомоторных эффектов алкалоидов спорыньи, выполненных главным образом *ex vivo*

на артериях и венах человека и животных, изолированных из различных анатомических областей, включая голову; в подавляющем большинстве случаев эти фармакологические агенты демонстрировали ожидаемое прессорное действие [23, 55]. В частности, эрготамин вызывал констрикцию изолированной поверхностной височной артерии человека, устойчивую к попыткам “отмывания” препарата с целью прекращения его действия [173]. Оба алкалоида спорыньи оказывали контрактильный эффект на изолированную бычью среднюю мозговую артерию, сопоставимый по выраженности с таковым триптанов [184]. И эрготамин, и ДГЭ вызывали *in vitro* существенное сокращение коронарных артерий человека, которое сохранялось даже после повторных промываний биопрепарата, в то время как такая процедура быстро устраняла вазоконстрикторный эффект триптанов [146]. ДГЭ проявлял контрактильный эффект в отношении изолированной подкожной вены кролика, выраженность которого была сопоставима с таковым наратриптана и более чем в 2 раза меньше аналогичного влияния суматриптана и золмитриптана [126]. В свою очередь, веноконстрикторное действие эрготамин в таких же экспериментальных условиях было в 300 раз более мощным по сравнению с эффектом суматриптана и реализовывалось при участии $\alpha 1$ -адрено- и 5-HT_{1B/1D}-рецепторов [48]. В опытах на вагосимпатэктомизированных собаках оба алкалоида спорыньи вызывали дозозависимое снижение кровотока в наружной сонной артерии, опосредованное активацией главным образом 5-HT_{1B}- и $\alpha 2A/2C$ -адренорецепторов [216, 224, 225], хотя в системном вазопрессорном эффекте эрготамин важную роль играют и $\alpha 1A/1B/1D$ -адренорецепторы [227]. В целом, при примерно равной активности в плане сужения вен, эрготамин считается более мощным артериоконстриктором [23, 191].

Вместе с тем, по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии ни эрготамин, ни ДГЭ при в/в инфузии здоровым волонтерам не изменяли мозговой кровоток и не влияли на его позитивную реакцию в тесте с ацетазоламидом [10]. Как и суматриптан, оба алкалоида не нарушали шунтирование по дуральным артериовенозным анастомозам у свиней [63]. По данным доплерометрии эрготамин, как и суматриптан, не изменял скорость кровотока в средней мозговой и базилярной артериях у лиц с мигренью [64].

Фармакодинамика: нейротропное действие

Поскольку тема асептического нейрогенного менинговаскулита как причины возникновения мигренозного приступа была крайне популярна в 80–90-х гг. прошлого века, в то время проводилось большое количество исследований по изучению влияния алкалоидов спорыньи на проницаемость менингеальных сосудов. В целом, в многочис-

ленных экспериментах на грызунах было показано, что ДГЭ и эрготамин при в/в введении предотвращали экстравазацию плазменных протеинов в ТМО (но не в экстракраниальные ткани), вызванную электростимуляцией ТГ и/или в/в введением капсаицина, но не SP [37, 38, 126, 150, 187].

В опытах на крысах ДГЭ при в/в инфузии аналогично суматриптану 5-HT_{1B/1D}-зависимо предотвращал вызванные электростимуляцией ТГ повышение концентрации CGRP в полученных из верхнего сагиттального синуса образцах крови [34], а также дегрануляцию дуральных мастоцитов, активацию эндотелиоцитов и агрегацию тромбоцитов в посткапиллярных венулах ТМО [35, 37]. В опытах на кошках с использованием лазерной доплер-флоуметрии удалось продемонстрировать, что ДГЭ, как и суматриптан, редуцировал усиление церебральной (строго говоря — менингеальной) микроциркуляции в ответ на электростимуляцию ТГ параллельно со снижением уровня CGRP в порции крови из наружной яремной вены на стороне раздражения ганглия [90].

При интратекальном (уровень C1–C3) введении ДГЭ тормозил расширение наружной сонной артерии, вызванное интракаротидной инфузией капсаицина, но не α -CGRP или ацетилхолина, у вагосимпатэктомизированных собак. Этот эффект отменялся 5-HT_{1B/1D}-антагонистом GR127935 и $\alpha 2$ -адреноблокатором раувольсином, что свидетельствует о вовлечении указанных рецепторов в его реализацию, механизм которой авторы толком объяснить не смогли [149], хотя можно предположить, что капсаицин провоцирует высвобождение из периваскулярных нервных окончаний вазодилатирующих медиаторов, а ДГЭ препятствует этому процессу. Позже на т. наз. “pithed rat model” ДГЭ продемонстрировал аналогичный эффект, подавляя вызванную спинальной электростимуляцией (уровень T9–T12) вазодепрессорную CGRP-ергическую медиацию за счет, по мнению авторов, активации пресинаптических $\alpha 2$ -адрено- и 5-HT_{1B/1D}-рецепторов [95]. Впрочем, с учетом того, что вазодилатационная реакция оценивалась не в краниальных артериях, а по уровню диастолического артериального давления, и плазменная концентрация CGRP не контролировалась, едва ли уместно считать, что использованная методика имеет какое-то отношение к моделированию мигрени.

В электрофизиологических экспериментах на кошках в/в введение ДГЭ сопровождалось подавлением спайковых ответов нейронов ТЦК на электростимуляцию верхнего сагиттального синуса [114]. У крыс ДГЭ при в/в введении частично предотвращал *c-fos*-экспрессию в СЯТН, но не в ядре одиночного тракта, вызванную введением аутологичной крови в *cisterna magna* [170], а у кошек препарат блокировал накопление указанного маркера нейрональной активации в поверхностных пластинках ТЦК, спровоцированное электри-

ческим раздражением ТМО [114]. Эргометрина малеат, использующийся по замыслу авторов как водорастворимый заменитель эрготамина и ДГЭ, при микроионофорезе в вентральное задне-медиальное ядро таламуса крысы ингибировал электрические ответы нейронов этой структуры на локальное введение глутамата, чем полностью повторял эффект наратриптана [198].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день серотонинергические препараты остаются ядром специфической abortивной терапии мигрени. Уникальность этой группы заключается в том, что в нее входят средства разной степени избирательности фармакологического действия: и хронологически “старые” алкалоиды спорыньи, и хорошо изученные триптаны с более чем 30-летней историей клинического использования, и сравнительно новый ласмидитан с пока еще малым опытом применения в реальной практике. Разработка инновационных лекарственных форм и способов доставки уже известных препаратов способствует повышению их эффективности и безопасности и ренессансу интереса даже к, казалось бы, уходящему в прошлое диgidроэрготамину. У представителей всех перечисленных фармакологических классов прослеживаются схожие механизмы реализации их антимигренозного потенциала, среди которых нейротропная активность преобладает над прямым вмешательством в сосудистый тонус. Совершенно очевидно, что дальнейший прогресс в фармакотерапии мигрени невозможен без проведения новых фундаментально-прикладных исследований в области экспериментальной цефалгологии, в том числе в плане изучения серотонинергических средств.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азимова Ю.Э., Амелин А.В., Алферова В.В. и др. Клинические рекомендации “Мигрень” // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. Т. 122. № 1–3. С. 4–36. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220134>
2. Амелин А.В., Соколов А.Ю., Ваганова Ю.С. Мигрень. От патогенеза до лечения. М.: МЕДпресс-информ, 2023. 516 с.
3. Долгорукова А.Н., Соколов А.Ю. Электрофизиологическая модель тригеминоваскулярной ноцицепции как инструмент экспериментального изучения фармакотерапии мигрени // Российский журн. боли. 2021. Т. 19. № 3. С. 31–38. <https://doi.org/10.17116/pain20211903131>
4. Соколов А.Ю., Любашина О.А., Ваганова Ю.С., Амелин А.В. Периферическая нейростимуляция в терапии головных болей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 10. С. 79–88. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911910179>
5. Akerman S., Karsan N., Bose P. et al. Nitroglycerine triggers triptan-responsive cranial allodynia and trigeminal neuronal hypersensitivity // Brain. 2019. V. 142. N 1. P. 103–119. <https://doi.org/10.1093/brain/awy313>
6. Akerman S., Williamson D.J., Kaube H., Goadsby P.J. The effect of anti-migraine compounds on nitric oxide-induced dilation of dural meningeal vessels // Eur. J. Pharmacol. 2002. V. 452. № 2. P. 223–228. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)02307-5](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)02307-5)
7. Ala M., Ghasemi M., Mohammad Jafari R., Dehpour A.R. Beyond its anti-migraine properties, sumatriptan is an anti-inflammatory agent: A systematic review // Drug Dev. Res. 2021. V. 82. № 7. P. 896–906. <https://doi.org/10.1002/ddr.21819>
8. Amini N., Modir H., Omidvar S. et al. The Effect of Sumatriptan, Theophylline, Pregabalin and Caffeine on Prevention of Headache Caused By Spinal Anaesthesia (PDPH): A Systematic Review // J. West. Afr. Coll. Surg. 2022. V. 12. № 4. P. 102–116. https://doi.org/10.4103/jwas.jwas_183_22
9. Amrutkar D.V., Ploug K.B., Hay-Schmidt A. et al. mR-NA expression of 5-hydroxytryptamine 1B, 1D, and 1F receptors and their role in controlling the release of calcitonin gene-related peptide in the rat trigeminovascular system // Pain. 2012. V. 153. № 4. P. 830–838. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.01.005>
10. Andersen A.R., Tfelt-Hansen P., Lassen N.A. The effect of ergotamine and dihydroergotamine on cerebral blood flow in man // Stroke. 1987. V. 18. № 1. P. 120–123. <https://doi.org/10.1161/01.str.18.1.120>
11. Ashina M., Hansen J.M., Do T.P. et al. Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting // Lancet Neurol. 2019. V. 18. № 8. P. 795–804. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30185-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30185-1)
12. Balczjak L.K., Russo A.F. Dural Immune Cells, CGRP, and Migraine // Front. Neurol. 2022. V. 13. Art. № 874193. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.874193>
13. Barbanti P., Aurilia C., Egeo G. et al. Serotonin receptor targeted therapy for migraine treatment: an overview of drugs in phase I and II clinical development // Expert Opin. Investig. Drugs. 2017. V. 26. P. 3. P. 269–277. <https://doi.org/10.1080/13543784.2017.1283404>
14. Bardon R. Serotonergic Modulation of Nociceptive Circuits in Spinal Cord Dorsal Horn // Curr. Neuropharmacol. 2019. V. 17. № 12. P. 1133–1145. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666191001123900>
15. Barnes N.M., Ahern G.P., Becamel C. et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CX. Classification of Receptors for 5-hydroxytryptamine; Pharmacology and Function // Pharmacol. Rev. 2021. V. 73. № 1. P. 310–520. <https://doi.org/10.1124/pr.118.015552>
16. Bartsch T., Knight Y.E., Goadsby P.J. Activation of 5-HT(1B/1D) receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception // Ann. Neurol. 2004. V. 56. № 3. P. 371–381. <https://doi.org/10.1002/ana.20193>
17. Begasse de Dhaem O., Takizawa T., Dodick D.W. Long-term open-label and real-world studies of lasmiditan,

- ubrogepant, and rimegepant for the acute treatment of migraine attacks // *Cephalalgia*. 2023. V. 43. № 2. Art. № 3331024221137092.
<https://doi.org/10.1177/03331024221137092>
18. Benemei S., Cortese F., Labastida-Ramírez A. et al. School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Triptans and CGRP blockade — impact on the cranial vasculature // *J. Headache Pain*. 2017. V. 18. № 1. Art. № 103.
<https://doi.org/10.1186/s10194-017-0811-5>
 19. Bergerot A., Storer R.J., Goadsby P.J. Dopamine inhibits trigeminovascular transmission in the rat // *Ann. Neurol*. 2007. V. 61. № 3. P. 251–262
<https://doi.org/10.1002/ana.21077>
 20. Bhatt D.K., Gupta S., Jansen-Olesen I. et al. NXN-188, a selective nNOS inhibitor and a 5-HT_{1B/1D} receptor agonist, inhibits CGRP release in preclinical migraine models // *Cephalalgia*. 2013. V. 33. № 2. P. 87–100.
<https://doi.org/10.1177/0333102412466967>
 21. Bhattacharya A., Schenck K.W., Xu Y.C. et al. 5-Hydroxytryptamine_{1B} receptor-mediated contraction of rabbit saphenous vein and basilar artery: role of vascular endothelium // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2004. V. 309. № 2. P. 825–832.
<https://doi.org/10.1124/jpet.103.062653>
 22. Bigal M.E., Krymchanski A.V., Hargreaves R. The triptans // *Expert Rev. Neurother*. 2009. V. 9. № 5. P. 649–659.
<https://doi.org/10.1586/ern.09.15>
 23. Bigal M.E., Tepper S.J. Ergotamine and dihydroergotamine: a review // *Curr. Pain Headache Rep*. 2003. V. 7. № 1. P. 55–62.
<https://doi.org/10.1007/s11916-003-0011-7>
 24. Biscetti L., De Vanna G., Cresta E. et al. Immunological findings in patients with migraine and other primary headaches: a narrative review // *Clin. Exp. Immunol*. 2022. V. 207. № 1. P. 11–26.
<https://doi.org/10.1093/cei/uxab025>
 25. Boers P.M., Donaldson C., Zagami A.S., Lambert G.A. Naratriptan has a selective inhibitory effect on trigeminovascular neurones at central 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B/1D} receptors in the cat: implications for migraine therapy // *Cephalalgia*. 2004. V. 24. № 2. P. 99–109.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00636.x>
 26. Bohra S.K., Achar R.R., Chidambaram S.B. et al. Current perspectives on mitochondrial dysfunction in migraine // *Eur. J. Neurosci*. 2022. V. 56. № 1. P. 3738–3754.
<https://doi.org/10.1111/ejn.15676>
 27. Bonnet C., Hao J., Osorio N. et al. Maladaptive activation of Nav1.9 channels by nitric oxide causes triptan-induced medication overuse headache // *Nat. Commun*. 2019. V. 10. № 1. Art. № 4253. Erratum in: *Nat. Commun*. 2021. V. 12. № 1. Art. № 6952.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-12197-3>
 28. Botros J.M., Sayed A.M. Comparison between the Effects of Sumatriptan Versus Naratriptan in the Treatment of Postdural Puncture Headache in Obstetric Patients: A Randomized Controlled Trial // *Anesth. Essays Res*. 2019. V. 13. № 2. P. 376–382.
https://doi.org/10.4103/aer.AER_17_19
 29. Bouchelet I., Case B., Olivier A., Hamel E. No contractile effect for 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptor agonists in human and bovine cerebral arteries: similarity with human coronary artery // *Br. J. Pharmacol*. 2000. V. 129. № 3. P. 501–508.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703081>
 30. Burstein R., Collins B., Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia // *Ann. Neurol*. 2004. V. 55. № 1. P. 19–26.
<https://doi.org/10.1002/ana.10786>
 31. Burstein R., Jakubowski M. Analgesic triptan action in an animal model of intracranial pain: a race against the development of central sensitization // *Ann. Neurol*. 2004. V. 55. № 1. P. 27–36.
<https://doi.org/10.1002/ana.10785>
 32. Burstein R., Jakubowski M. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine // *J. Comp. Neurol*. 2005. V. 493. № 1. P. 9–14.
<https://doi.org/10.1002/cne.20688>
 33. Burstein R., Jakubowski M., Levy D. Anti-migraine action of triptans is preceded by transient aggravation of headache caused by activation of meningeal nociceptors // *Pain*. 2005. V. 115. № 1–2. P. 21–28.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.01.027>
 34. Buzzi M.G., Carter W.B., Shimizu T. et al. Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion // *Neuropharmacology*. 1991. V. 30. № 11. P. 1193–1200.
[https://doi.org/10.1016/0028-3908\(91\)90165-8](https://doi.org/10.1016/0028-3908(91)90165-8)
 35. Buzzi M.G., Dimitriadou V., Theoharides T.C., Moskowitz M.A. 5-Hydroxytryptamine receptor agonists for the abortive treatment of vascular headaches block mast cell, endothelial and platelet activation within the rat dura mater after trigeminal stimulation // *Brain Res*. 1992. V. 583. № 1–2. P. 137–149.
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(10\)80017-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(10)80017-4)
 36. Buzzi M.G., Moskowitz M.A. The antimigraine drug, sumatriptan (GR43175), selectively blocks neurogenic plasma extravasation from blood vessels in dura mater // *Br. J. Pharmacol*. 1990. V. 99. № 1. P. 202–206.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1990.tb14679.x>
 37. Buzzi M.G., Moskowitz M.A. Evidence for 5-HT_{1B/1D} receptors mediating the antimigraine effect of sumatriptan and dihydroergotamine // *Cephalalgia*. 1991. V. 11. № 4. P. 165–168.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1991.1104165.x>
 38. Buzzi M.G., Moskowitz M.A., Peroutka S.J., Byun B. Further characterization of the putative 5-HT receptor which mediates blockade of neurogenic plasma extravasation in rat dura mater // *Br. J. Pharmacol*. 1991. V. 103. № 2. P. 1421–1428.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1991.tb09805.x>
 39. Caekebeke J.F., Ferrari M.D., Zwetsloot C.P. et al. Antimigraine drug sumatriptan increases blood flow velocity in large cerebral arteries during migraine attacks // *Neurology*. 1992. V. 42. № 8. P. 1522–1526.
<https://doi.org/10.1212/wnl.42.8.1522>
 40. Carmichael N.M., Charlton M.P., Dostrovsky J.O. Activation of the 5-HT_{1B/D} receptor reduces hindlimb neurogenic inflammation caused by sensory nerve stimulation and capsaicin // *Pain*. 2008. V. 134. № 1–2. P. 97–105.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.037>
 41. Carneiro-Nascimento S., Levy D. Cortical spreading depression and meningeal nociception // *Neurobiol.*

- Pain. 2022. V. 11. Art. № 100091.
<https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2022.100091>
42. Centurión D., Ortiz M.I., Sánchez-López A. et al. Evidence for 5-HT(1B/1D) and 5-HT(2A) receptors mediating constriction of the canine internal carotid circulation // Br. J. Pharmacol. 2001. V. 132. № 5. P. 983–990.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703914>
 43. Centurión D., Sánchez-López A., De Vries P. et al. The GR127935-sensitive 5-HT(1) receptors mediating canine internal carotid vasoconstriction: resemblance to the 5-HT(1B), but not to the 5-HT(1D) or 5-HT(1F), receptor subtype // Br. J. Pharmacol. 2001. V. 132. № 5. P. 991–998.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703913>
 44. Cipolla G., Sacco S., Crema F. et al. Gastric motor effects of triptans: open questions and future perspectives // Pharmacol. Res. 2001. V. 43. № 3. P. 205–210.
<https://doi.org/10.1006/phrs.2000.0766>
 45. Classey J.D., Bartsch T., Goadsby P.J. Distribution of 5-HT(1B), 5-HT(1D) and 5-HT(1F) receptor expression in rat trigeminal and dorsal root ganglia neurons: relevance to the selective anti-migraine effect of triptans // Brain Res. 2010. V. 1361. P. 76–85.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.09.004>
 46. Clemow D.B., Johnson K.W., Hochstetler H.M. et al. Lasmiditan mechanism of action - review of a selective 5-HT1F agonist // J. Headache Pain. 2020. V. 21. № 1. Art. № 71.
<https://doi.org/10.1186/s10194-020-01132-3>
 47. Cohen M.L., Schenck K. 5-Hydroxytryptamine(1F) receptors do not participate in vasoconstriction: lack of vasoconstriction to LY344864, a selective serotonin(1F) receptor agonist in rabbit saphenous vein // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999. V. 290. № 3. P. 935–939.
 48. Cohen M.L., Schenck K. Contractile responses to sumatriptan and ergotamine in the rabbit saphenous vein: effect of selective 5-HT(1F) receptor agonists and PGF(2alpha) // Br. J. Pharmacol. 2000. V. 131. № 3. P. 562–568.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703587>
 49. Cooper W., Ray S., Aurora S.K. et al. Delivery of Dihydroergotamine Mesylate to the Upper Nasal Space for the Acute Treatment of Migraine: Technology in Action // J. Aerosol Med. Pulm Drug Deliv. 2022. V. 35. № 6. P. 321–332.
<https://doi.org/10.1089/jamp.2022.0005>
 50. Cortes-Altamirano J.L., Olmos-Hernandez A., Jaime H.B. et al. Review: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 and 5-HT7 Receptors and their Role in the Modulation of Pain Response in the Central Nervous System // Curr. Neuropharmacol. 2018. V. 16. № 2. P. 210–221.
<https://doi.org/10.2174/1570159X15666170911121027>
 51. Cumberbatch M.J., Hill R.G., Hargreaves R.J. Rizatriptan has central antinociceptive effects against durally evoked responses // Eur. J. Pharmacol. 1997. V. 328. № 1. P. 37–40.
[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(97\)83024-5](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(97)83024-5)
 52. Cumberbatch M.J., Hill R.G., Hargreaves R.J. The effects of 5-HT1A, 5-HT1B and 5-HT1D receptor agonists on trigeminal nociceptive neurotransmission in anaesthetized rats // Eur. J. Pharmacol. 1998. V. 362. № 1. P. 43–46.
[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(98\)00764-x](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(98)00764-x)
 53. Cumberbatch M.J., Hill R.G., Hargreaves R.J. Differential effects of the 5HT1B/1D receptor agonist naratriptan on trigeminal versus spinal nociceptive responses // Cephalalgia. 1998. V. 18. № 10. P. 659–663.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1998.1810659.x>
 54. Cutrer F.M., Yu X.J., Ayata G. et al. Effects of PNU-109,291, a selective 5-HT1D receptor agonist, on electrically induced dural plasma extravasation and capsaicin-evoked c-fos immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis // Neuropharmacology. 1999. V. 38. № 7. P. 1043–1053.
[https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(99\)00032-5](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(99)00032-5)
 55. Dahlöf C., Maassen Van Den Brink A. Dihydroergotamine, ergotamine, methysergide and sumatriptan – basic science in relation to migraine treatment // Headache. 2012. V. 52. № 4. P. 707–714.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02124.x>
 56. De Felice M., Ossipov M.H., Wang R. et al. Triptan-induced enhancement of neuronal nitric oxide synthase in trigeminal ganglion dural afferents underlies increased responsiveness to potential migraine triggers // Brain. 2010. V. 133. Pt. 8. P. 2475–2488.
<https://doi.org/10.1093/brain/awq159>
 57. De Felice M., Ossipov M.H., Wang R. et al. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache // Ann. Neurol. 2010. V. 67. № 3. P. 325–337.
<https://doi.org/10.1002/ana.21897>
 58. De Ponti F., Crema F., Moro E. et al. Role of 5-HT1B/D receptors in canine gastric accommodation: effect of sumatriptan and 5-HT1B/D receptor antagonists // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2003. V. 285. № 1. P. G96–G104.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00280.2002>
 59. Deen M., Hougaard A., Hansen H.D. et al. Association Between Sumatriptan Treatment During a Migraine Attack and Central 5-HT1B Receptor Binding // JAMA Neurol. 2019. V. 76. № 7. P. 834–840.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0755>
 60. Dehdashtian A., Afshari K., Zarifeh Jazaeri S. et al. Sumatriptan Increases Skin Flap Survival through Activation of 5-Hydroxytryptamine 1b/1d Receptors in Rats: The Mediating Role of the Nitric Oxide Pathway // Plast. Reconstr. Surg. 2019. V. 144. № 1. P. 70e–77e.
<https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005740>
 61. Dejban P., Rahimi N., Takzare N. et al. Protective effects of sumatriptan on ischaemia/reperfusion injury following torsion/detorsion in ipsilateral and contralateral testes of rat // Andrologia. 2019. V. 51. № 9. Art. № e13358.
<https://doi.org/10.1111/and.13358>
 62. Del Moro L., Rota E., Pirovano E., Rainero I. Migraine, Brain Glucose Metabolism and the “Neuroenergetic” Hypothesis: A Scoping Review // J. Pain. 2022. V. 23. № 8. P. 1294–1317.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.02.006>
 63. Den Boer M.O., Somers J.A., Saxena P.R. Lack of effect of the antimigraine drugs, sumatriptan, ergotamine and dihydroergotamine on arteriovenous anastomotic shunting in the dura mater of the pig // Br. J. Pharmacol. 1992. V. 107. № 2. P. 577–583.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1992.tb12786.x>
 64. Diener H.C., Peters C., Rudzio M. et al. Ergotamine, flunarizine and sumatriptan do not change cerebral

- blood flow velocity in normal subjects and migraineurs // *J. Neurol.* 1991. V. 238. № 5. P. 245–250.
<https://doi.org/10.1007/BF00319734>
65. *Do T.P., Hougaard A., Dussor G. et al.* Migraine attacks are of peripheral origin: the debate goes on // *J. Headache Pain.* 2023. V. 24. № 1. Art. № 3.
<https://doi.org/10.1186/s10194-022-01538-1>
 66. *Donaldson C., Boers P.M., Hoskin K.L. et al.* The role of 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors in the selective inhibitory effect of naratriptan on trigeminovascular neurons // *Neuropharmacology.* 2002. V. 42. № 3. P. 374–385.
[https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(01\)00190-3](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(01)00190-3)
 67. *Dresler T., Caratozzolo S., Guldolf K. et al.* European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications // *J. Headache Pain.* 2019. V. 20. № 1. Art. № 51.
<https://doi.org/10.1186/s10194-019-0988-x>
 68. *Dupre T.V., Jenkins D.P., Muise-Helmericks R.C., Schnellmann R.G.* The 5-hydroxytryptamine receptor 1F stimulates mitochondrial biogenesis and angiogenesis in endothelial cells // *Biochem. Pharmacol.* 2019. V. 169. Art. № 113644.
<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113644>
 69. *Durham P.L., Russo A.F.* Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion by a serotonergic antimigraine drug // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. № 9. P. 3423–3429.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-09-03423.1999>
 70. *Dussor G.* New discoveries in migraine mechanisms and therapeutic targets // *Curr. Opin. Physiol.* 2019. V. 11. P. 116–124.
<https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.10.013>
 71. *Edvinsson L.* Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a key molecule released in acute migraine attacks-Successful translation of basic science to clinical practice // *J. Intern. Med.* 2022. V. 292. № 4. P. 575–586.
<https://doi.org/10.1111/joim.13506>
 72. *Edvinsson J.C.A., Haanes K.A., Edvinsson L.* Neuropeptides and the Nodes of Ranvier in Cranial Headaches // *Front. Physiol.* 2022. V. 12. Art. № 820037.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.820037>
 73. *Edvinsson J.C.A., Maddahi A., Christiansen I.M. et al.* Lasmiditan and 5-Hydroxytryptamine in the rat trigeminal system; expression, release and interactions with 5-HT₁ receptors // *J. Headache Pain.* 2022. V. 23. № 1. Art. № 26.
<https://doi.org/10.1186/s10194-022-01394-z>
 74. *Edvinsson J.C.A., Viganò A., Alekseeva A. et al.* European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). The fifth cranial nerve in headaches // *J. Headache Pain.* 2020. V. 21. № 1. Art. № 65.
<https://doi.org/10.1186/s10194-020-01134-1>
 75. *Edvinsson J.C.A., Warfvinge K., Krause D.N. et al.* C-fibers may modulate adjacent A δ -fibers through axon-axon CGRP signaling at nodes of Ranvier in the trigeminal system // *J. Headache Pain.* 2019. V. 20. № 1. Art. № 105.
<https://doi.org/10.1186/s10194-019-1055-3>
 76. *Edvinsson L., Uddman E., Wackenfors A. et al.* Triptan-induced contractile (5-HT_{1B} receptor) responses in human cerebral and coronary arteries: relationship to clinical effect // *Clin. Sci. (Lond).* 2005. V. 109. № 3. P. 335–342.
 77. *Elhousseiny A., Hamel E.* Sumatriptan elicits both constriction and dilation in human and bovine brain intracortical arterioles // *Br. J. Pharmacol.* 2001. V. 132. № 1. P. 55–62.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703763>
 78. *Ellrich J., Messlinger K., Chiang C.Y., Hu J.W.* Modulation of neuronal activity in the nucleus raphe magnus by the 5-HT₁-receptor agonist naratriptan in rat // *Pain.* 2001. V. 90. № 3. P. 227–231.
[https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(00\)00405-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(00)00405-X)
 79. *Eslami F., Rahimi N., Ostovaneh A. et al.* Sumatriptan reduces severity of status epilepticus induced by lithium-pilocarpine through nitrenergic transmission and 5-HT_{1B/D} receptors in rats: A pharmacological-based evidence // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2021. V. 35. № 1. P. 131–140.
<https://doi.org/10.1111/fcp.12590>
 80. *Evans M.S., Cheng X., Jeffry J.A. et al.* Sumatriptan inhibits TRPV1 channels in trigeminal neurons // *Headache.* 2012. V. 52. № 5. P. 773–784.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.02053.x>
 81. *Evers S.* Non-Invasive Neurostimulation Methods for Acute and Preventive Migraine Treatment-A Narrative Review // *J. Clin. Med.* 2021. V. 10. № 15. Art. № 3302.
<https://doi.org/10.3390/jcm10153302>
 82. *Ferrari A., Tiraferri I., Neri L., Sternieri E.* Why pharmacokinetic differences among oral triptans have little clinical importance: a comment // *J. Headache Pain.* 2011. V. 12. № 1. P. 5–12.
<https://doi.org/10.1007/s10194-010-0258-4>
 83. *Garrett S.M., Whitaker R.M., Beeson C.C., Schnellmann R.G.* Agonism of the 5-hydroxytryptamine 1F receptor promotes mitochondrial biogenesis and recovery from acute kidney injury // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2014. V. 350. № 2. P. 257–264.
<https://doi.org/10.1124/jpet.114.214700>
 84. *Ghanizada H., Al-Karagholi M.A., Arngnim N. et al.* Investigation of sumatriptan and ketorolac trometamol in the human experimental model of headache // *J. Headache Pain.* 2020. V. 21. № 1. Art. № 19.
<https://doi.org/10.1186/s10194-020-01089-3>
 85. *Gharishvandi F., Abdollahi A., Shafaroodi H. et al.* Involvement of 5-HT_{1B/1D} receptors in the inflammatory response and oxidative stress in intestinal ischemia/reperfusion in rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2020. V. 882. Art. № 173265.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173265>
 86. *Gibbs W.S., Garrett S.M., Beeson C.C., Schnellmann R.G.* Identification of dual mechanisms mediating 5-hydroxytryptamine receptor 1F-induced mitochondrial biogenesis // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2018. V. 314. № 2. P. F260–F268.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00324.2017>
 87. *Giniatullin R.* 5-hydroxytryptamine in migraine: The puzzling role of ionotropic 5-HT₃ receptor in the context of established therapeutic effect of metabotropic 5-HT₁ subtypes // *Br. J. Pharmacol.* 2022. V. 179. № 3. P. 400–415.
<https://doi.org/10.1111/bph.15710>
 88. *Goadsby P.J., Akerman S., Storer R.J.* Evidence for postjunctional serotonin (5-HT₁) receptors in the trigeminocervical complex // *Ann. Neurol.* 2001. V. 50.

- № 6. P. 804–807.
<https://doi.org/10.1002/ana.10066>
89. *Goadsby P.J., Classey J.D.* Evidence for serotonin (5-HT)1B, 5-HT1D and 5-HT1F receptor inhibitory effects on trigeminal neurons with craniovascular input // *Neuroscience*. 2003. V. 122. № 2. P. 491–498.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(03\)00570-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(03)00570-0)
 90. *Goadsby P.J., Edvinsson L.* The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats // *Ann. Neurol.* 1993. V. 33. № 1. P. 48–56.
<https://doi.org/10.1002/ana.410330109>
 91. *Goadsby P.J., Holland P.R., Martins-Oliveira M. et al.* Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing // *Physiol. Rev.* 2017. V. 97. № 2. P. 553–622.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>
 92. *Goadsby P.J., Hoskin K.L.* Inhibition of trigeminal neurons by intravenous administration of the serotonin (5HT)1B/D receptor agonist zolmitriptan (311C90): are brain stem sites therapeutic target in migraine? // *Pain*. 1996. V. 67. № 2–3. P. 355–359.
[https://doi.org/10.1016/0304-3959\(96\)03118-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(96)03118-1)
 93. *Goadsby P.J., Knight Y.* Inhibition of trigeminal neurones after intravenous administration of naratriptan through an action at 5-hydroxy-tryptamine (5-HT(1B/1D)) receptors // *Br. J. Pharmacol.* 1997. V. 122. № 5. P. 918–922.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701456>
 94. *Gomez-Mancilla B., Cutler N.R., Leibowitz M.T. et al.* Safety and efficacy of PNU-142633, a selective 5-HT1D agonist, in patients with acute migraine // *Cephalalgia*. 2001. V. 21. № 7. P. 727–732.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2001.00208.x>
 95. *González-Hernández A., Lozano-Cuenca J., Marichal-Cancino B.A. et al.* Dihydroergotamine inhibits the vaso-depressor sensory CGRPergic outflow by prejunctional activation of α_2 -adrenoceptors and 5-HT1 receptors // *J. Headache Pain*. 2018. V. 19. № 1. Art. № 40.
<https://doi.org/10.1186/s10194-018-0869-8>
 96. *Gooshe M., Ghasemi K., Rohani M.M. et al.* Biphasic effect of sumatriptan on PTZ-induced seizures in mice: Modulation by 5-HT1B/D receptors and NOS/NO pathway // *Eur. J. Pharmacol.* 2018. V. 824. P. 140–147.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.01.025>
 97. *Gori S., Morelli N., Bellini G. et al.* Rizatriptan does not change cerebral blood flow velocity during migraine attacks // *Brain Res. Bull.* 2005. V. 65. № 4. P. 297–300.
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2004.10.015>
 98. *Guo J.D., Rainnie D.G.* Presynaptic 5-HT(1B) receptor-mediated serotonergic inhibition of glutamate transmission in the bed nucleus of the stria terminalis // *Neuroscience*. 2010. V. 165. № 4. P. 1390–401.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.11.071>
 99. *Guo L., Zhao L., Ming P. et al.* Sumatriptan inhibits the electrophysiological activity of ASICs in rat trigeminal ganglion neurons // *Eur. J. Pharmacol.* 2018. V. 841. P. 98–103.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.10.013>
 100. *Guo S., Jansen-Olesen I., Olesen J., Christensen S.L.* Role of PACAP in migraine: An alternative to CGRP? // *Neurobiol. Dis.* 2023. V. 176. Art. № 105946.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105946>
 101. *Gupta P., Butler P., Shepperson N.B., McHarg A.* The in vivo pharmacological profile of eletriptan (UK-116,044): a potent and novel 5-HT(1B/1D) receptor agonist // *Eur. J. Pharmacol.* 2000. V. 398. № 1. P. 73–81.
[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(00\)00240-5](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(00)00240-5)
 102. *Haanes K.A., Edvinsson L.* Pathophysiological Mechanisms in Migraine and the Identification of New Therapeutic Targets // *CNS Drugs*. 2019. V. 33. № 6. P. 525–537.
<https://doi.org/10.1007/s40263-019-00630-6>
 103. *Haddadi N.S., Ostadhadi S., Shakiba S. et al.* Pharmacological evidence of involvement of nitric oxide pathway in anti-pruritic effects of sumatriptan in chloroquine-induced scratching in mice // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2018. V. 32. № 1. P. 69–76.
<https://doi.org/10.1111/fcp.12317>
 104. *Hammack S.E., Braas K.M., May V.* Chemoarchitecture of the bed nucleus of the stria terminalis: Neurophenotypic diversity and function // *Handb. Clin. Neurol.* 2021. V. 179. P. 385–402.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819975-6.00025-X>
 105. *Harriott A.M., Gold M.S.* Serotonin type 1D receptors (5HTR) are differentially distributed in nerve fibres innervating craniofacial tissues // *Cephalalgia*. 2008. V. 28. № 9. P. 933–344.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01635.x>
 106. *Harriott A.M., Scheff N.N., Gold M.S.* The complex actions of sumatriptan on rat dural afferents // *Cephalalgia*. 2012. V. 32. № 10. P. 738–749.
<https://doi.org/10.1177/0333102412451356>
 107. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // *Cephalalgia*. 2018. V. 38. № 1. P. 1–211.
<https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
 108. *Heijmans L., Mons M.R., Joosten E.A.* A systematic review on descending serotonergic projections and modulation of spinal nociception in chronic neuropathic pain and after spinal cord stimulation // *Mol. Pain*. 2021. V. 17. Art. № 17448069211043965.
<https://doi.org/10.1177/17448069211043965>
 109. *Hemmati S., Rahimi N., Dabiri S. et al.* Inhibition of ovalbumin-induced allergic rhinitis by sumatriptan through the nitric oxide pathway in mice // *Life Sci.* 2019. V. 236. Art. № 116901.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116901>
 110. *Hoffmann J., Miller S., Martins-Oliveira M. et al.* PAC1 receptor blockade reduces central nociceptive activity: new approach for primary headache? // *Pain*. 2020. V. 161. № 7. P. 1670–1681.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001858>
 111. *Hoffmann J., Storer R.J., Park J.W., Goadsby P.J.* N-Methyl-D-aspartate receptor open-channel blockers memantine and magnesium modulate nociceptive trigeminovascular neurotransmission in rats // *Eur. J. Neurosci.* 2019. V. 50. № 5. P. 2847–2859.
<https://doi.org/10.1111/ejn.14423>
 112. *Hornby P.J.* Central neurocircuitry associated with emesis // *Am. J. Med.* 2001. V. 111. Suppl. 8A. P. 106S–112S.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(01\)00849-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(01)00849-x)
 113. *Hoskin K.L., Goadsby P.J.* Comparison of more and less lipophilic serotonin (5HT1B/1D) agonists in a model of trigeminovascular nociception in cat // *Exp.*

- Neurol. 1998. V. 150. № 1. P. 45–51.
<https://doi.org/10.1006/exnr.1997.6749>
114. Hoskin K.L., Kaube H., Goadsby P.J. Central activation of the trigeminovascular pathway in the cat is inhibited by dihydroergotamine. A c-Fos and electrophysiological study // Brain. 1996. V. 119. Pt. 1. P. 249–256.
<https://doi.org/10.1093/brain/119.1.249>
115. Hoskin K.L., Lambert G.A., Donaldson C., Zagami A.S. The 5-hydroxytryptamine_{1B/1D/1F} receptor agonists eletriptan and naratriptan inhibit trigeminovascular input to the nucleus tractus solitarius in the cat // Brain Res. 2004. V. 998. № 1. P. 91–99.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.11.018>
116. Hosseini R., Fakhræi N., Malekisarvar H. et al. Effect of sumatriptan on acetic acid-induced experimental colitis in rats: a possible role for the 5-HT_{1B/1D} receptors // Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2022. V. 395. № 5. P. 563–577.
<https://doi.org/10.1007/s00210-022-02215-5>
117. Hou M., Kanje M., Longmore J. et al. 5-HT(1B) and 5-HT(1D) receptors in the human trigeminal ganglion: co-localization with calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide synthase // Brain Res. 2001. V. 909. № 1–2. P. 112–120.
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(01\)02645-2](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(01)02645-2)
118. Huang P.C., Yang F.C., Chang C.M., Yang C.P. Targeting the 5-HT_{1B/1D} and 5-HT_{1F} receptors for acute migraine treatment // Prog. Brain Res. 2020. V. 255. P. 99–121.
<https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.05.010>
119. Humphrey P.P. The discovery and development of the triptans, a major therapeutic breakthrough // Headache. 2008. V. 48. № 5. P. 685–687.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01097.x>
120. Hurtado K.A., Janda J., Schnellmann R.G. Lasmiditan promotes recovery from acute kidney injury through induction of mitochondrial biogenesis // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2023. V. 324. № 1. P. F56–F63.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00249.2022>
121. Ibrahimi K., Danser A., Terwindt G.M. et al. A human trigeminovascular biomarker for antimigraine drugs: A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial with sumatriptan // Cephalalgia. 2017. V. 37. № 1. P. 94–98.
<https://doi.org/10.1177/0333102416637833>
122. Iyengar S., Johnson K.W., Ossipov M.H., Aurora S.K. CGRP and the Trigeminal System in Migraine // Headache. 2019. V. 59. № 5. P. 659–681.
<https://doi.org/10.1111/head.13529>
123. Jähnichen S., Radtke O.A., Pertz H.H. Involvement of 5-HT_{1B} receptors in triptan-induced contractile responses in guinea-pig isolated iliac artery // Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2004. V. 370. № 1. P. 54–63.
<https://doi.org/10.1007/s00210-004-0941-6>
124. Jeong H.J., Chenu D., Johnson E.E. et al. Sumatriptan inhibits synaptic transmission in the rat midbrain periaqueductal grey // Mol. Pain. 2008. V. 4. Art. № 54.
<https://doi.org/10.1186/1744-8069-4-54>
125. Johnson B., Freitag F.G. New Approaches to Shifting the Migraine Treatment Paradigm // Front. Pain Res. (Lausanne). 2022. V. 3. Art. № 873179.
<https://doi.org/10.3389/fpain.2022.873179>
126. Johnson K.W., Schaus J.M., Durkin M.M. et al. 5-HT_{1F} receptor agonists inhibit neurogenic dural inflammation in guinea pigs // Neuroreport. 1997. V. 8. № 9–10. P. 2237–2240.
<https://doi.org/10.1097/00001756-199707070-00029>
127. Juhasz G., Zsombok T., Jakab B. et al. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack // Cephalalgia. 2005. V. 25. № 3. P. 179–183.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.00836.x>
128. Kanai A., Saito M., Hoka S. Subcutaneous sumatriptan for refractory trigeminal neuralgia // Headache. 2006. V. 46. № 4. P. 577–582; discussion 583–584.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00405.x>
129. Kanai A., Suzuki A., Osawa S., Hoka S. Sumatriptan alleviates pain in patients with trigeminal neuralgia // Clin. J. Pain. 2006. V. 22. № 8. P. 677–680.
<https://doi.org/10.1097/01.ajp.0000210917.18536.0d>
130. Karsan N., Goadsby P.J. Migraine Is More Than Just Headache: Is the Link to Chronic Fatigue and Mood Disorders Simply Due to Shared Biological Systems? // Front. Hum. Neurosci. 2021. V. 15. Art. № 646692.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.646692>
131. Kaube H., Hoskin K.L., Goadsby P.J. Inhibition by sumatriptan of central trigeminal neurones only after blood-brain barrier disruption // Br. J. Pharmacol. 1993. V. 109. № 3. P. 788–792.
132. Kesserwani H. Migraine Triggers: An Overview of the Pharmacology, Biochemistry, Atmospheric, and Their Effects on Neural Networks // Cureus. 2021. V. 13. № 4. Art. № e14243.
<https://doi.org/10.7759/cureus.14243>
133. Khalilzadeh M., Panahi G., Rashidian A. et al. The protective effects of sumatriptan on vincristine – induced peripheral neuropathy in a rat model // Neurotoxicology. 2018. V. 67. P. 279–286.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.06.012>
134. Knight Y.E., Edvinsson L., Goadsby P.J. Blockade of calcitonin gene-related peptide release after superior sagittal sinus stimulation in cat: a comparison of avitriptan and CP122,288 // Neuropeptides. 1999. V. 33. № 1. P. 41–46.
<https://doi.org/10.1054/npep.1999.0009>
135. Knyihár-Csillik E., Tajti J., Csillik A.E. et al. Effects of eletriptan on the peptidergic innervation of the cerebral dura mater and trigeminal ganglion, and on the expression of c-fos and c-jun in the trigeminal complex of the rat in an experimental migraine model // Eur. J. Neurosci. 2000. V. 12. № 11. P. 3991–4002.
<https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2000.00299.x>
136. Knyihár-Csillik E., Tajti J., Samsam M. et al. Effect of a serotonin agonist (sumatriptan) on the peptidergic innervation of the rat cerebral dura mater and on the expression of c-fos in the caudal trigeminal nucleus in an experimental migraine model // J. Neurosci. Res. 1997. V. 48. № 5. P. 449–464.
137. Labastida-Ramírez A., Rubio-Beltrán E., Haanes K.A. et al. Lasmiditan inhibits calcitonin gene-related peptide release in the rodent trigeminovascular system // Pain. 2020. V. 161. № 5. P. 1092–1099.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001801>
138. Lambert G.A. Preclinical neuropharmacology of naratriptan // CNS Drug Rev. 2005. V. 11. № 3.

- P. 289–316.
<https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2005.tb00048.x>
139. *Lambert G.A., Boers P.M., Hoskin K.L. et al.* Suppression by eletriptan of the activation of trigeminovascular sensory neurons by glyceryl trinitrate // *Brain Res.* 2002. V. 953. № 1–2. P. 181–188.
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)03283-3](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)03283-3)
 140. *Lang I.M.* Noxious stimulation of emesis // *Dig. Dis. Sci.* 1999. V. 44. № 8. P. 58–63.
 141. *Levy D., Burstein R., Kainz V. et al.* Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache // *Pain.* 2007. V. 130. № 1–2. P. 166–176.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.012>
 142. *Levy D., Jakubowski M., Burstein R.* Disruption of communication between peripheral and central trigeminovascular neurons mediates the antimigraine action of 5HT_{1B/1D} receptor agonists // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2004. V. 101. № 12. P. 4274–4279.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0306147101>
 143. *Levy D., Labastida-Ramirez A., Maassen Van Den Brink A.* Current understanding of meningeal and cerebral vascular function underlying migraine headache // *Cephalalgia.* 2019. V. 39. № 13. P. 1606–1622.
<https://doi.org/10.1177/0333102418771350>
 144. *Longmore J., Shaw D., Smith D. et al.* Differential distribution of 5HT_{1D}- and 5HT_{1B}-immunoreactivity within the human trigemino-cerebrovascular system: implications for the discovery of new antimigraine drugs // *Cephalalgia.* 1997. V. 17. № 8. P. 833–842.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1997.1708833.x>
 145. *Ma Q.P., Hill R., Sirinathsinghji D.* Colocalization of CGRP with 5-HT_{1B/1D} receptors and substance P in trigeminal ganglion neurons in rats // *Eur. J. Neurosci.* 2001. V. 13. № 11. P. 2099–2104.
<https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01586.x>
 146. *Maassen Van Den Brink A., Reekers M., Bax W.A. et al.* Coronary side-effect potential of current and prospective antimigraine drugs // *Circulation.* 1998. V. 98. № 1. P. 25–30.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.98.1.25>
 147. *Maassen Van Den Brink A., Saxena P.R.* Coronary vasoconstrictor potential of triptans: a review of in vitro pharmacologic data // *Headache.* 2004. V. 44. № 1. P. 13–19.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2004.04104.x>
 148. *Maneesri S., Akerman S., Lasalandra M.P. et al.* Electron microscopic demonstration of pre- and postsynaptic 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptor immunoreactivity (IR) in the rat trigeminocervical complex (TCC): new therapeutic possibilities for the triptans // *Cephalalgia.* 2004. V. 24. № 2. P. 148.
 149. *Marichal-Cancino B.A., González-Hernández A., Manrique-Maldonado G. et al.* Intrathecal dihydroergotamine inhibits capsaicin-induced vasodilatation in the canine external carotid circulation via GR127935- and rauwolfscine-sensitive receptors // *Eur. J. Pharmacol.* 2012. V. 692. № 1–3. P. 69–77.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.07.033>
 150. *Markowitz S., Saito K., Moskowitz M.A.* Neurogenically mediated plasma extravasation in dura mater: effect of ergot alkaloids. A possible mechanism of action in vascular headache // *Cephalalgia.* 1988. V. 8. № 2. P. 83–91.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1988.0802083.x>
 151. *Martin G.R.* Pre-clinical pharmacology of zolmitriptan (Zomig; formerly 311C90), a centrally and peripherally acting 5HT_{1B/1D} agonist for migraine // *Cephalalgia.* 1997. V. 17. № 18. P. 4–14.
<https://doi.org/10.1177/0333102497017S1802>
 152. *Mathure D., Ranpise H., Awasthi R., Pawar A.* Formulation and Characterization of Nanostructured Lipid Carriers of Rizatriptan Benzoate-Loaded In Situ Nasal Gel for Brain Targeting // *Assay Drug Dev. Technol.* 2022. V. 20. № 5. P. 211–224.
<https://doi.org/10.1089/adt.2022.044>
 153. *May A., Burstein R.* Hypothalamic regulation of headache and migraine // *Cephalalgia.* 2019. V. №№ 13. P. 1710–1719.
<https://doi.org/10.1177/0333102419867280>
 154. *McCall R.B., Huff R., Chio C.L. et al.* Preclinical studies characterizing the anti-migraine and cardiovascular effects of the selective 5-HT_{1D} receptor agonist PNU-142633 // *Cephalalgia.* 2002. V. 22. № 10. P. 799–806.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00459.x>
 155. *McCall R.B.* Trigeminal ganglion elicited increases in nucleus trigeminal caudalis blood flow: a novel migraine model // *Brain Res.* 1997. V. 775. № 1–2. P. 189–192.
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)00952-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00952-9)
 156. *Melo-Carrillo A., Strassman A.M., Nir R.R. et al.* Fremanezumab-A Humanized Monoclonal Anti-CGRP Antibody-Inhibits Thinly Myelinated (Aδ) But Not Unmyelinated (C) Meningeal Nociceptors // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. № 44. P. 10587–10596.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2211-17.2017>
 157. *Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., Moskowitz M.A., Waeber C.* Both 5-HT_{1B} and 5-HT_{1F} receptors modulate c-fos expression within rat trigeminal nucleus caudalis // *Eur. J. Pharmacol.* 1999. V. 369. № 3. P. 271–277.
[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(99\)00067-9](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(99)00067-9)
 158. *Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M., Waeber C.* 5-Hydroxytryptamine (1B/1D) and 5-hydroxytryptamine 1F receptors inhibit capsaicin-induced c-fos immunoreactivity within mouse trigeminal nucleus caudalis // *Cephalalgia.* 2002. V. 22. № 5. P. 384–394.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00382.x>
 159. *Mitsikostas D.D., Sanchez del Rio M.* Receptor systems mediating c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis in animal models of migraine // *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2001. V. 35. № 1. P. 20–35.
[https://doi.org/10.1016/s0165-0173\(00\)00048-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0173(00)00048-5)
 160. *Moro E., Crema F., De Ponti F., Frigo G.* Triptans and gastric accommodation: pharmacological and therapeutic aspects // *Dig. Liver Dis.* 2004. V. 36. № 1. P. 85–92.
<https://doi.org/10.1016/j.dld.2003.09.012>
 161. *Moskowitz M.A., Reinhard J.F. Jr., Romero J. et al.* Neurotransmitters and the fifth cranial nerve: is there a relation to the headache phase of migraine? // *Lancet.* 1979. V. 2. № 8148. P. 883–885.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(79\)92692-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(79)92692-8)
 162. *Mumtaz F., Rashki A., Imran Khan M. et al.* Neuroprotective effect of sumatriptan in pentylenetetrazole-induced seizure is mediated through N-methyl-D-aspartate/nitric oxide and cAMP response element-binding protein signaling pathway // *Fundam. Clin.*

- Pharmacol. 2022. V. 36. № 2. P. 250–261.
<https://doi.org/10.1111/fcp.12728>
163. Mumtaz F., Shafaroodi H., Nezamoleslami S. et al. Involvement of nNOS, and $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, and $\beta 2$ Subunits of Soluble Guanylyl Cyclase Genes Expression in Anticonvulsant Effect of Sumatriptan on Pentylene-tetrazole-Induced Seizure in Mice // Iran J. Pharm. Res. 2020. V. 19. № 4. P. 181–192.
<https://doi.org/10.22037/ijpr.2020.112594.13844>
164. Muñoz-Islas E., Gupta S., Jiménez-Mena L.R. et al. Donitriptan, but not sumatriptan, inhibits capsaicin-induced canine external carotid vasodilatation via 5-HT1B rather than 5-HT1D receptors // Br. J. Pharmacol. 2006. V. 149. № 1. P. 82–91.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706839>
165. Muñoz-Islas E., Lozano-Cuenca J., González-Hernández A. et al. Spinal sumatriptan inhibits capsaicin-induced canine external carotid vasodilatation via 5-HT1B rather than 5-HT1D receptors // Eur. J. Pharmacol. 2009. V. 615. № 1–3. P. 133–138.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.04.070>
166. Nelson D.L., Phebus L.A., Johnson K.W. et al. Preclinical pharmacological profile of the selective 5-HT1F receptor agonist lasmiditan // Cephalalgia. 2010. V. 30. № 10. P. 1159–1169.
<https://doi.org/10.1177/0333102410370873>
167. Ngo M., Tadi P. Ergotamine/Caffeine. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
168. Nikai T., Basbaum A.I., Ahn A.H. Profound reduction of somatic and visceral pain in mice by intrathecal administration of the anti-migraine drug, sumatriptan // Pain. 2008. V. 139. № 3. P. 533–540.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.06.002>
169. Nosedá R., Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain // Pain. 2013. V. 154. № 1. P. 44–53.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>
170. Nozaki K., Moskowitz M.A., Boccalini P. CP-93,129, sumatriptan, dihydroergotamine block c-fos expression within rat trigeminal nucleus caudalis caused by chemical stimulation of the meninges // Br. J. Pharmacol. 1992. V. 106. № 2. P. 409–415.
<https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1992.tb14348.x>
171. Oliveira M.M., Akerman S., Tavares I., Goadsby P.J. Neuropeptide Y inhibits the trigeminovascular pathway through NPY Y1 receptor: implications for migraine // Pain. 2016. V. 157. № 8. P. 1666–1673.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000571>
172. Ong J.J.Y., De Felice M. Migraine Treatment: Current Acute Medications and Their Potential Mechanisms of Action // Neurotherapeutics. 2018. V. 15. № 2. P. 274–290.
<https://doi.org/10.1007/s13311-017-0592-1>
173. Ostergaard J.R., Mikkelsen E., Voldby B. Effects of 5-hydroxytryptamine and ergotamine on human superficial temporal artery // Cephalalgia. 1981. V. 1. № 4. P. 223–228.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1981.0104223.x>
174. Öztürk B., Karadaş Ö. Cerebral Hemodynamic Changes During Migraine Attacks and After Triptan Treatments // Noro. Psikiyatr. Ars. 2019. V. 57. № 3. P. 192–196.
<https://doi.org/10.29399/npa.21650>
175. Phebus L.A., Johnson K.W., Zgombick J.M. et al. Characterization of LY344864 as a pharmacological tool to study 5-HT1F receptors: binding affinities, brain penetration and activity in the neurogenic dural inflammation model of migraine // Life Sci. 1997. V. 61. № 21. P. 2117–2126.
[https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(97\)00885-0](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(97)00885-0)
176. Pradhan A.A., Bertels Z., Akerman S. Targeted Nitric Oxide Synthase Inhibitors for Migraine // Neurotherapeutics. 2018. V. 15. № 2. P. 391–401.
<https://doi.org/10.1007/s13311-018-0614-7>
177. Puledra F., Younis S., Huessler E.M. et al. Efficacy, safety and indirect comparisons of lasmiditan, rimegepant, and ubrogepant for the acute treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of the literature // Cephalalgia. 2023. V. 43. № 3. Art. № 3331024231151419.
<https://doi.org/10.1177/03331024231151419>
178. Ramírez Rosas M.B., Labrujere S., Villalón C.M., Maassen Vandenbrink A. Activation of 5-hydroxytryptamine1B/1D/1F receptors as a mechanism of action of antimigraine drugs // Expert Opin. Pharmacother. 2013. V. 14. № 12. P. 1599–1610.
<https://doi.org/10.1517/14656566.2013.806487>
179. Razzaque Z., Heald M.A., Pickard J.D. et al. Vasoconstriction in human isolated middle meningeal arteries: determining the contribution of 5-HT1B- and 5-HT1F-receptor activation // Br. J. Clin. Pharmacol. 1999. V. 47. № 1. P. 75–82.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00851.x>
180. Reducha P.V., Edvinsson L., Haanes K.A. Could Experimental Inflammation Provide Better Understanding of Migraines? // Cells. 2022. V. 11. № 15. P. 2444.
<https://doi.org/10.3390/cells11152444>
181. Reuter U., Krege J.H., Lombard L. et al. Lasmiditan efficacy in the acute treatment of migraine was independent of prior response to triptans: Findings from the CENTURION study // Cephalalgia. 2022. V. 42. № 1. P. 20–30.
<https://doi.org/10.1177/03331024211048507>
182. Robblee J., Harvey L.K. Cardiovascular Disease and Migraine: Are the New Treatments Safe? // Curr. Pain Headache Rep. 2022. V. 26. № 8. P. 647–655.
<https://doi.org/10.1007/s11916-022-01064-4>
183. Robert C., Bourgeois L., Arreto C.D. et al. Paraventricular hypothalamic regulation of trigeminovascular mechanisms involved in headaches // J. Neurosci. 2013. V. 33. № 20. P. 8827–8840.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0439-13.2013>
184. Roon K.I., Maassen Van Den Brink A., Ferrari M.D., Saxena P.R. Bovine isolated middle cerebral artery contractions to antimigraine drugs // Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1999. V. 360. № 5. P. 591–596.
<https://doi.org/10.1007/s002109900095>
185. Rubio-Beltrán E., Labastida-Ramírez A., Haanes K.A. et al. Characterization of binding, functional activity, and contractile responses of the selective 5-HT1F receptor agonist lasmiditan // Br. J. Pharmacol. 2019. V. 176. № 24. P. 4681–4695.
<https://doi.org/10.1111/bph.14832>
186. Rubio-Beltrán E., Labastida-Ramírez A., Villalón C.M., Maassen Van Den Brink A. Is selective 5-HT1F receptor agonism an entity apart from that of the triptans in

- antimigraine therapy? // *Pharmacol. Ther.* 2018. V. 186. P. 88–97.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.01.005>
187. *Saito K., Markowitz S., Moskowitz M.A.* Ergot alkaloids block neurogenic extravasation in dura mater: proposed action in vascular headaches // *Ann. Neurol.* 1988. V. 24. № 6. P. 732–737.
<https://doi.org/10.1002/ana.410240607>
 188. *Sakai Y., Dobson C., Diksic M. et al.* Sumatriptan normalizes the migraine attack-related increase in brain serotonin synthesis // *Neurology.* 2008. V. 70. № 6. P. 431–439.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000299095.65331.6f>
 189. *Sakamoto Y., Sekino Y., Yamada E. et al.* Effect of sumatriptan on gastric emptying: a crossover study using the BreathID system // *World J. Gastroenterol.* 2012. V. 18. № 26. P. 3415–3419.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i26.3415>
 190. *Salahi M., Parsa S., Nourmohammadi D. et al.* Immunologic aspects of migraine: A review of literature // *Front. Neurol.* 2022. V. 13. Art. № 944791.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2022.944791>
 191. *Saper J.R., Silberstein S.* Pharmacology of dihydroergotamine and evidence for efficacy and safety in migraine // *Headache.* 2006. V. 46. № 4. P. 171–181.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00601.x>
 192. *Saracheva K.E., Prissadova N.A., Turiiski V.I. et al.* Effects of the Novel High-affinity 5-HT_{1B/1D}-receptor Ligand Frovatriptan on the Rat Carotid Artery // *Folia Med. (Plovdiv).* 2017. V. 59. № 1. P. 31–36.
<https://doi.org/10.1515/folmed-2017-0006>
 193. *Schulte L.H., May A.* Of generators, networks and migraine attacks // *Curr. Opin. Neurol.* 2017. V. 30. № 3. P. 241–245.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000441>
 194. *Shafqat R., Flores-Montanez Y., Delbono V., Nahas S.J.* Updated Evaluation of IV Dihydroergotamine (DHE) for Refractory Migraine: Patient Selection and Special Considerations // *J. Pain Res.* 2020. V. 13. P. 859–864.
<https://doi.org/10.2147/JPR.S203650>
 195. *Sheibani M., Faghir-Ghanesefat H., Dehpour S. et al.* Sumatriptan protects against myocardial ischaemia-reperfusion injury by inhibition of inflammation in rat model // *Inflammopharmacology.* 2019. V. 27. № 5. P. 1071–1080.
<https://doi.org/10.1007/s10787-019-00586-5>
 196. *Shepherd S., Edvinsson L., Cumberbatch M. et al.* Possible antimigraine mechanisms of action of the 5HT_{1F} receptor agonist LY334370 // *Cephalalgia.* 1999. V. 19. № 10. P. 851–858.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1999.1910851.x>
 197. *Shepherd S.L., Williamson D.J., Williams J. et al.* Comparison of the effects of sumatriptan and the NK₁ antagonist CP-99,994 on plasma extravasation in Dura mater and c-fos mRNA expression in trigeminal nucleus caudalis of rats // *Neuropharmacology.* 1995. V. 34. № 3. P. 255–261.
[https://doi.org/10.1016/0028-3908\(94\)00153-j](https://doi.org/10.1016/0028-3908(94)00153-j)
 198. *Shields K.G., Goadsby P.J.* Serotonin receptors modulate trigeminovascular responses in ventroposteromedial nucleus of thalamus: a migraine target? // *Neurobiol. Dis.* 2006. V. 23. № 3. P. 491–501.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.04.003>
 199. *Shimohata K., Shimohata T., Motegi R., Miyashita K.* Nasal sumatriptan as adjunctive therapy for idiopathic trigeminal neuralgia: report of three cases // *Headache.* 2009. V. 49. № 5. P. 768–770.
<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2008.01254.x>
 200. *Silberstein S.D., McCrory D.C.* Ergotamine and dihydroergotamine: history, pharmacology, and efficacy // *Headache.* 2003. V. 43. № 2. P. 144–166.
<https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03034.x>
 201. *Silberstein S.D., Shrewsbury S.B., Hoekman J.* Dihydroergotamine (DHE) – Then and Now: A Narrative Review // *Headache.* 2020. V. 60. № 1. P. 40–57.
<https://doi.org/10.1111/head.13700>
 202. *Simmons E.C., Scholpa N.E., Cleveland K.H., Schnellmann R.G.* 5-hydroxytryptamine 1F Receptor Agonist Induces Mitochondrial Biogenesis and Promotes Recovery from Spinal Cord Injury // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2020. V. 372. № 2. P. 216–223.
<https://doi.org/10.1124/jpet.119.262410>
 203. *Simmons E.C., Scholpa N.E., Schnellmann R.G.* FDA-approved 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan induces mitochondrial biogenesis and enhances locomotor and blood-spinal cord barrier recovery after spinal cord injury // *Exp. Neurol.* 2021. V. 341. Art. № 113720.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113720>
 204. *Sokolov A.Y., Osipchuk A.V., Skiba I.B., Amelin A.V.* The Role of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide and Vasoactive Intestinal Peptide in Migraine Pathogenesis // *Neurochemical Journal.* 2022. V. 16. № 1. P. 31–38.
<https://doi.org/10.1134/S1819712422010123>
 205. *Spekker E., Tanaka M., Szabó Á., Vécsei L.* Neurogenic Inflammation: The Participant in Migraine and Recent Advancements in Translational Research // *Biomedicines.* 2021. V. 10. № 1. P. 76.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines10010076>
 206. *Storer R.J., Goadsby P.J.* Microiontophoretic application of serotonin (5HT)_{1B/1D} agonists inhibits trigeminal cell firing in the cat // *Brain.* 1997. V. 120. № 12. P. 2171–2177.
<https://doi.org/10.1093/brain/120.12.2171>
 207. *Strassman A.M., Levy D.* The anti-migraine agent sumatriptan induces a calcium-dependent discharge in meningeal sensory neurons // *Neuroreport.* 2004. V. 15. № 9. P. 1409–1412.
<https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000132771.64590.42>
 208. *Tang C., Unekawa M., Kitagawa S. et al.* Cortical spreading depolarisation-induced facial hyperalgesia, photophobia and hypomotility are ameliorated by sumatriptan and olcegepant // *Sci. Rep.* 2020. V. 10. № 1. P. 11408.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-67948-w>
 209. *Tao Z.Y., Wang P.X., Wei S.Q. et al.* The Role of Descending Pain Modulation in Chronic Primary Pain: Potential Application of Drugs Targeting Serotonergic System // *Neural. Plast.* 2019. Art. № 1389296.
<https://doi.org/10.1155/2019/1389296>
 210. *Tepper S.J., Rapoport A.M., Sheftell F.D.* Mechanisms of action of the 5-HT_{1B/1D} receptor agonists // *Arch. Neurol.* 2002. V. 59. № 7. P. 1084–1088.
<https://doi.org/10.1001/archneur.59.7.1084>
 211. *Terrin A., Bello L., Valentino M.L. et al.* The relevance of migraine in the clinical spectrum of mitochondrial disorders // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. № 1. P. 4222.
<https://doi.org/10.1038/s41598-022-08206-z>
 212. *Tfelt-Hansen P., Messlinger K.* Why is the therapeutic effect of acute antimigraine drugs delayed? A review of

- controlled trials and hypotheses about the delay of effect // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019. V. 85. № 11. P. 2487–2498.
<https://doi.org/10.1111/bcp.14090>
213. *Tfelt-Hansen P.* Pharmacological strategies to treat attacks of episodic migraine in adults // *Expert Opin. Pharmacother.* 2021. V. 22. № 3. P. 305–316.
<https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1828347>
214. *Tiwari V., Agrawal S.* Migraine and Neuromodulation: A Literature Review // *Cureus.* 2022. V. 14. № 11. Art. № e31223.
<https://doi.org/10.7759/cureus.31223>
215. *Totaro R., De Matteis G., Marini C. et al.* Sumatriptan and cerebral blood flow velocity changes during migraine attacks // *Headache.* 1997. V. 37. № 10. P. 635–639.
<https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1997.3710635.x>
216. *Valdivia L.F., Centurión D., Arulmani U. et al.* 5-HT_{1B} receptors, alpha_{2A/2C}- and, to a lesser extent, alpha₁-adrenoceptors mediate the external carotid vasoconstriction to ergotamine in vagosympathectomised dogs // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2004. V. 370. № 1. P. 46–53.
<https://doi.org/10.1007/s00210-004-0947-0>
217. *Valetti S., Riaz A., Doko A. et al.* Oral transmucosal delivery of eletriptan for neurological diseases // *Int. J. Pharm.* 2022. V. 627. Art. № 122222.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122222>
218. *VanderPluym J.H., Halker Singh R.B., Urtecho M. et al.* Acute Treatments for Episodic Migraine in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA.* 2021. V. 325. № 23. P. 2357–2369.
<https://doi.org/10.1001/jama.2021.7939>
219. *Varnäs K., Jučaitė A., McCarthy D.J. et al.* A PET study with [¹¹C]AZ10419369 to determine brain 5-HT_{1B} receptor occupancy of zolmitriptan in healthy male volunteers // *Cephalalgia.* 2013. V. 33. № 10. P. 853–860.
<https://doi.org/10.1177/0333102413476372>
220. *Venkatraghavan L., Li L., Bailey T. et al.* Sumatriptan improves postoperative quality of recovery and reduces postcraniotomy headache after cranial nerve decompression // *Br. J. Anaesth.* 2016. V. 117. № 1. P. 73–79.
<https://doi.org/10.1093/bja/aew152>
221. *Vera-Portocarrero L.P., Ossipov M.H., King T., Porreca F.* Reversal of inflammatory and noninflammatory visceral pain by central or peripheral actions of sumatriptan // *Gastroenterology.* 2008. V. 135. № 4. P. 1369–1378.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.085>
222. *Vila-Pueyo M., Page K., Murdock P.R. et al.* The selective 5-HT_{1F} receptor agonist lasmiditan inhibits trigeminal nociceptive processing: Implications for migraine and cluster headache // *Br. J. Pharmacol.* 2022. V. 179. № 3. P. 358–370.
<https://doi.org/10.1111/bph.15699>
223. *Vila-Pueyo M.* Targeted 5-HT_{1F} Therapies for Migraine // *Neurotherapeutics.* 2018. V. 15. № 2. P. 291–303.
<https://doi.org/10.1007/s13311-018-0615-6>
224. *Villalón C.M., Centurión D., Willems E.W. et al.* 5-HT_{1B} receptors and alpha_{2A/2C}-adrenoceptors mediate external carotid vasoconstriction to dihydroergotamine // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. V. 484. № 2–3. P. 287–290.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2003.11.026>
225. *Villalón C.M., De Vries P., Rabelo G. et al.* Canine external carotid vasoconstriction to methysergide, ergotamine and dihydroergotamine: role of 5-HT_{1B/1D} receptors and alpha₂-adrenoceptors // *Br. J. Pharmacol.* 1999. V. 126. № 3. P. 585–594.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702324>
226. *Villalón C.M., VanDenBrink A.M.* The Role of 5-Hydroxytryptamine in the Pathophysiology of Migraine and its Relevance to the Design of Novel Treatments // *Mini Rev. Med. Chem.* 2017. V. 17. № 11. P. 928–938.
<https://doi.org/10.2174/1389557516666160728121050>
227. *Villamil-Hernández M.T., Alcántara-Vázquez O., Sánchez-López A., Centurión D.* Pharmacological identification of α₁- and α₂-adrenoceptor subtypes involved in the vasopressor responses induced by ergotamine in pithed rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2013. V. 715. № 1–3. P. 262–269.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.05.011>
228. *Viticchi G., Falsetti L., Silvestrini M., Bartolini M.* Ditans: a new prospective for the therapy of migraine attacks? // *Neurol. Sci.* 2022. V. 43. № 9. P. 5709–5716.
<https://doi.org/10.1007/s10072-022-06260-z>
229. *Williamson D.J., Hargreaves R.J., Hill R.G., Shephard S.L.* Sumatriptan inhibits neurogenic vasodilation of dural blood vessels in the anaesthetized rat—intravital microscope studies // *Cephalalgia.* 1997. V. 17. № 4. P. 525–531.
<https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1997.1704525.x>
230. *Williamson D.J., Hill R.G., Shephard S.L., Hargreaves R.J.* The anti-migraine 5-HT_{1B/1D} agonist rizatriptan inhibits neurogenic dural vasodilation in anaesthetized guinea-pigs // *Br. J. Pharmacol.* 2001. V. 133. № 7. P. 1029–1034.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704162>
231. *Williamson D.J., Shephard S.L., Hill R.G., Hargreaves R.J.* The novel anti-migraine agent rizatriptan inhibits neurogenic dural vasodilation and extravasation // *Eur. J. Pharmacol.* 1997. V. 328. № 1. P. 61–64.
[https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(97\)83028-2](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(97)83028-2)
232. *Winters B.L., Jeong H.J., Vaughan C.W.* Inflammation induces developmentally regulated sumatriptan inhibition of spinal synaptic transmission // *Br. J. Pharmacol.* 2020. V. 177. № 16. P. 3730–3743.
<https://doi.org/10.1111/bph.15089>
233. *Yamauchi N., Sato K., Sato K. et al.* Chronic pain-induced neuronal plasticity in the bed nucleus of the stria terminalis causes maladaptive anxiety // *Sci. Adv.* 2022. V. 8. № 17. Art. № eabj5586.
<https://doi.org/10.1126/sciadv.abj5586>
234. *Zhang L.Q., Zhou Y.Q., Li J.Y. et al.* 5-HT_{1F} Receptor Agonist Ameliorates Mechanical Allodynia in Neuropathic Pain via Induction of Mitochondrial Biogenesis and Suppression of Neuroinflammation // *Front. Pharmacol.* 2022. V. 13. Art. № 834570.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.834570>
235. *Zhang X.C., Strassman A.M., Burstein R., Levy D.* Sensitization and activation of intracranial meningeal nociceptors by mast cell mediators // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2007. V. 322. № 2. P. 806–812.
<https://doi.org/10.1124/jpet.107.123745>
236. *Zhang X., Liu W., Wang W. et al.* Evaluation of Gum Arabic Double-layer Microneedle Patch Containing Sumatriptan for Loading and Transdermal Delivery // *Curr. Drug Deliv.* 2023. Epub ahead of print.
<https://doi.org/10.2174/1567201820666230309140636>

237. Dihydroergotamine. DrugBank Online. URL <https://go.drugbank.com/drugs/DB00320> дата обращения 08.03.2023
238. Dihydroergotamine. The International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) / British Pharmacological Society (BPS) Guide to PHARMACOLOGY. URL <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?tab=biology&ligandId=121> дата обращения 06.03.2023
239. Ergotamine. DrugBank Online. URL <https://go.drugbank.com/drugs/DB00696> дата обращения 08.03.2023
240. Ergotamine. The International Union of Basic and Clinical Pharmacology (IUPHAR) / British Pharmacological Society (BPS) Guide to PHARMACOLOGY. URL <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?tab=biology&ligandId=149> дата обращения 08.03.2023
241. Ласмидитан — одобрение FDA. URL <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-patients-migraine> дата обращения 08.03.2023
242. Золмитриптан — регистрация в РФ. URL <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%97%d0%be%d0%bb%d0%bc%d0%b8%d1%82%d1%80%d0%b8%d0%bf%d1%82%d0%b0%d0%bd&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> дата обращения 31.01.2023
243. Кофетамин — регистрация в РФ. URL <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%9a%d0%be%d1%84%d0%b5%d1%82%d0%b0%d0%bc%d0%b8%d0%bd&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1> дата обращения 08.03.2023
244. Ласмидитан — одобрение ЕМА. URL <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rayvow> дата обращения 31.01.2023
245. Номигрен — регистрация в РФ. URL <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&lf=&TradeNmR=%d0%9d%d0%be%d0%bc%d0%b8%d0%b3%d1%80%d0%b5%d0%bd&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1> дата обращения 08.03.2023
246. Суматриптан — регистрация в РФ: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a1%d1%83%d0%bc%d0%b0%d1%82%d1%80%d0%b8%d0%bf%d1%82%d0%b0%d0%bd&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&order=RegDate&orderType=desc&RegType=1%2c6&pageSize=10&pageNum=2> дата обращения 31.01.2023
247. Элетриптан — регистрация в РФ: <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%ad%d0%bb%d0%b5%d1%82%d1%80%d0%b8%d0%bf%d1%82%d0%b0%d0%bd&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> дата обращения 31.01.2023

Neurophysiological and Vascular Mechanisms of Action of the Serotonergic Drugs for Abortive Migraine Treatment

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

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

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

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

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

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

Abstract—Migraine is a form of primary headache that affects at least 10% of the world's population. In addition to recommendations for modifying the patient's lifestyle, migraine management involves stopping an attack that's already occurred and/or preventing its occurrence. In the abortive treatment of this cephalalgia, both non-specific (eg, non-opioid analgesics) and specific pharmacological agents, can be used. The latter include, in particular, serotonergic drugs of the classes of triptans (selective 5-HT_{1B/1D} receptor agonists), ditans (selective 5-HT_{1F}-mimetics), and ergot alkaloids (non-selective modulators of various 5-HT receptor subtypes). The review discusses the currently available results of numerous basic and applied studies of these drug groups, in which the neuronal and vascular components of their antimigraine pharmacodynamics were identified. A significant part of the information was obtained in vivo on the various experimental models of migraine based on the trigeminovascular theory of its pathogenesis. Other data are the results of ex vivo studies on isolated tissues and cell cultures. When analyzing these experimental results, evidence is provided in favor of similar mechanisms for realizing the antimigraine potential of all representatives belonging to the pharmacological classes listed, the neurotropic activity of which prevails over their direct intervention in vascular tone. At the same time, special attention is paid to the controversial and debatable issues in this area, the successful solution of which is a key to further progress in the pharmacotherapy of migraine.

Keywords: migraine, headache, triptans, lasmiditan, ergot alkaloids, serotonin, neurophysiology, mechanism of action, vasoconstriction

УДК 616.892

АНАЛИЗ СВЯЗИ УМЕРЕННЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ С ИЗМЕНЕНИЯМИ В СИНХРОНИЗАЦИИ МЕЖДУ ФОТОСТИМУЛЯЦИЕЙ И АКТИВНОСТЬЮ МОЗГА

© 2023 г. О. Е. Дик*

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

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

Поступила в редакцию 20.02.2023 г.

После доработки 15.03.2023 г.

Принята к публикации 02.04.2023 г.

Обзор посвящен применению методов нелинейной динамики к анализу динамических изменений в паттернах физиологических ритмов мозга при возникновении нарушений, связанных с хронически повышенным артериальным давлением и с нарушением сердечного ритма по типу фибрилляции предсердий при наличии и отсутствии умеренных когнитивных нарушений. Показана возможность применения этих методов для выявления маркеров этих нарушений. Эти маркеры связаны с параметрами фазовой синхронизации между ритмическими фотостимулами и ответами мозга в виде электроэнцефалографических паттернов.

Ключевые слова: ЭЭГ, вейвлетный анализ, рекуррентный анализ, фибрилляция предсердий, гипертензия, когнитивные нарушения

DOI: 10.31857/S0301179823030062, **EDN:** ZYMHBM

ВВЕДЕНИЕ

Анализ динамических изменений в паттернах физиологических ритмов при возникновении патологических состояний является актуальной задачей современной нейрофизиологии [12, 30, 34, 37, 38, 43, 44]. Причем целями этих исследований является не только получение новых теоретических данных и понимание патофизиологии, но и использование этих данных для улучшения клинической диагностики и оценки возможного ухудшения состояния.

Анализ изменений в характеристиках паттернов электрической активности мозга человека, регистрируемой в виде электроэнцефалограммы (ЭЭГ), при возникновении различных патологических состояний центральной нервной системы возможен с помощью современных математических методов, позволяющих оценивать не только частотные, но и рекуррентные показатели ЭЭГ [3, 17–21, 26, 31, 47].

В обзорах [3, 6] рассмотрены возможности применения методов нелинейной динамики к анализу изменений, происходящих в паттернах ЭЭГ при различных нарушениях функционального состояния центральной нервной системы. В частности, проанализированы возможности применения этих методов для определения состояний, непосредственно предшествующих эпилеп-

тическим разрядам при парциальной эпилепсии, а также для выявления степени патологических проявлений в нервной системе при сосудистой патологии мозга разной степени тяжести и при нарушениях сердечного ритма при мерцательной аритмии и дезадаптационных нарушениях, связанных с тревожно-фобическими расстройствами и паническими атаками.

В клинической практике для оценки функционального состояния нервной системы используется функциональная нагрузка в виде прерывистой фотостимуляции, которая позволяет определять возможности головного мозга воспроизводить или отклонять предложенный ритм, так как реакция мозга на прерывистые световые раздражители зависит от отсутствия или наличия определенных нарушений [10, 11, 18].

Исследование реакции мозга на прерывистые световые раздражители применяется для анализа сосудистой патологии [2], цереброваскулярных нарушений [11, 18, 35], дезадаптационных нарушений, связанных с тревожно-фобическими расстройствами [9], паническими атаками [4, 8] и умеренными когнитивными нарушениями [7].

В ряде клинических работ установлены взаимосвязи между сосудистой патологией и снижением когнитивных функций [27, 41]. В частности, показано, что к ухудшению когнитивных функ-

ций (нарушениям кратковременной памяти и быстрой адаптации к изменяющимся обстоятельствам) могут приводить хроническое повышение артериального давления [23] или нарушения сердечного ритма по типу фибрилляции предсердий [42].

В работах [40, 42] выявлено, что при постоянной форме фибрилляции предсердий риск снижения когнитивных функций повышается вплоть до развития деменции. Однако, отсутствие стандартов диагностики умеренных когнитивных нарушений, не позволяет корректно сопоставлять результаты исследований когнитивной дисфункции и определять зависимость степени снижения когнитивных функций от длительности нарушения сердечного ритма, т. е. постоянной или пароксизмальной форм фибрилляции предсердий. При этом для оценки степени снижения когнитивной функции могут прийти нейрофизиологические маркеры когнитивных нарушений, проявляющиеся в электроэнцефалограммах при ритмической фотостимуляции и позволяющие оценить перестройку электрической активности мозга в соответствии с частотой, равной частоте световых импульсов. Такими маркерами могут быть, значения параметров синхронизации между паттернами ЭЭГ и ритмическими стимулами определенных частот. Анализ такой синхронизации может быть выполнен с помощью методов вейвлетного анализа [15, 16], или с помощью анализа совместных рекуррентностей [39].

В настоящем обзоре мы рассмотрим работы, в которых продемонстрирована возможность методов вейвлетного и рекуррентного анализа выявлять достоверные различия в параметрах фазовой синхронизации в двух группах лиц с хронически повышенным артериальным давлением, имеющих и не имеющих умеренные нарушения когнитивных функций [20, 21] и в группах лиц с нарушением сердечного ритма по типу фибрилляции предсердий и также имеющих, и не имеющих умеренные нарушения когнитивных функций [5, 22]. Целью такого рассмотрения является определение того, каким образом умеренные когнитивные нарушения при гипертензии и мерцательной аритмии коррелируют с изменениями в степени синхронизации между ритмической фотостимуляцией и активностью мозга.

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка синхронизации между паттерном ЭЭГ и ритмическим фотостимулом методом вейвлетного преобразования

Вейвлетное преобразование сигнала позволяет проанализировать локальные и глобальные

вейвлетные спектры и широко применяется при изучении паттернов ЭЭГ [13, 14, 19, 26].

Локальный вейвлетный спектр можно построить в результате вычисления квадрата модуля вейвлетного преобразования $|W(f, t_0)|^2$ анализируемого сигнала $x(t)$:

$$W(f, t_0) = \pi^{-1/4} \sqrt{f} \int_{-\infty}^{\infty} x(t) \exp(-0.5(t - t_0)^2 f^2) \times \\ \times (\exp(-i2\pi(t - t_0)f)) dt,$$

где f — частота, t_0 — параметр временного сдвига. Этот спектр характеризует локализацию определенной частоты f по времени t_0 ее возникновения в анализируемом сигнале.

После интегрирования локального вейвлетного спектра по времени $[t_1, t_2]$ можно получить глобальный вейвлетный спектр:

$$E(f) = \int_{t_1}^{t_2} |W(f, t_0)|^2 dt_0,$$

т.е. интегральное распределение энергии вейвлетного спектра сигнала по частотам.

Преимуществом вейвлетного анализа является возможность выявлять изменения в частотных характеристиках сигнала во времени, что невозможно сделать, применив стандартное преобразование Фурье.

Ритмический стимул в работах [1–3], в которых изучаются реакции паттернов ЭЭГ на ритмическую фотостимуляцию, аппроксимируется последовательностью k гауссовых импульсов, следующих друг за другом с заданной частотой f_p :

$$p(t) = \sum_{j=0}^{k-1} \frac{0.5}{r_0 \sqrt{\pi}} \exp\left(-\frac{(t - t_j)^2}{4r_0^2}\right),$$

где r_0 — ширина импульса, t_j — центры импульсов в точках $t_j = t_A + j/f_p$, $j = 0, \dots, k-1$, t_A — время начала первого импульса в последовательности.

Вейвлетное преобразование фотостимула $p(t)$ с использованием базового вейвлета Морле определяется следующим образом:

$$W(f, t_0) = \pi^{-1/4} \frac{\sqrt{f}}{\sqrt{g}} \sum_{j=0}^{k-1} \exp\left(-\left(\frac{f}{4r_0^2} + g\right)(t_j - t_0)^2 + \right. \\ \left. + i \frac{2\pi f^2}{g}(t_j - t_0) + \frac{(2\pi r_0)^2 f^3}{g}\right),$$

где $g = 1 + 2(r_0 f)^2$.

На основании вейвлетного преобразования сигнала мгновенная частота сигнала вычисляется в соответствии с формулой [15]:

$$\omega(f, t_0) = \frac{1}{W(f, t_0)} \frac{\partial W(f, t_0)}{\partial t_0}.$$

В связи с тем, что некоторые частотные составляющие анализируемого сигнала могут оказаться трудно интерпретируемыми из-за возможной размытости вейвлетного спектра, если этот сигнал существенно нестационарен, в этом случае следует применить так называемое синхросжатое вейвлетное преобразование [16]. Синхросжатое вейвлетное преобразование сигнала вычисляется в центрах ω_l последовательных интервалов

$$[\omega_l - \Delta\omega/2, \omega_l + \Delta\omega/2], \\ \omega_l = 2\pi(l/n)F_S, \Delta\omega = F_S/n, l = 1, \dots, n,$$

где F_S — частота дискретизации сигнала, n — число частот, используемых при построении вейвлетного спектра. В спектре вейвлетного преобразования каждый компонент сигнала представляется временной последовательностью максимумов локального спектра, так называемой кривой гребня. Извлечение гребня сводится к решению задачи условной оптимизации поиска среди всех кривых $\omega_r(t_0)$ той, которая максимизирует квадрат модуля вейвлетного спектра вдоль гребня [46].

На основании вычисленных гребней $\omega_r(t_0)$ вычисляется мгновенная частота $f(t_0) = \omega_r(t_0)/2\pi$. Применяя вейвлетное преобразование к двум сигналам $s(t)$ и $p(t)$ и оценивая их мгновенные частоты и фазы, далее вычисляется соотношение мгновенных частот $f_s(t_0)/f_p(t_0)$ и разность мгновенных фаз:

$$\Delta\varphi_{n,m}(t_0) = (n\varphi_s(t_0) - m\varphi_p(t_0))/2\pi,$$

где n и m — целые числа.

Наличие фазовой синхронизации $n : m$ между паттерном ЭЭГ и стимулом определяется условием [36]:

$$|\Delta\varphi_{n,m}(t_0) - c_1| < 0.05,$$

где c_1 — константа. Таким образом, в случае синхронизации фаз порядка $n : m$ между двумя сигналами мгновенная разность фаз $\Delta\varphi_{n,m}(t_0)$ этих сигналов колеблется вокруг постоянного значения c_1 . Отношение мгновенных частот $f_s(t_0)/f_p(t_0)$ в случае синхронизации колеблется вокруг постоянного значения $c_2 = m/n$, так что выполняется условие:

$$|f_s(t_0)/f_p(t_0) - c_2| < 0.05.$$

Длительность фазовой синхронизации порядка $n : m$ определяется как интервал времени Δt_{syn} , в течение которого индекс фазовой синхронизации, вычисляемый по формуле:

$$\gamma_{n,m} = \left| \sum_{j=1}^k \exp(2\pi i \Delta\varphi_{n,m}(t_0 + j\Delta t_0/k)) \right|$$

близок к 1 [33].

Оценка синхронизации между паттерном ЭЭГ и ритмическим фотостимулом методом анализа совместных рекуррентностей

Метод анализа совместных рекуррентностей двух сигналов основан на оценке совместных рекуррентных диаграмм этих сигналов. Применение этого метода для анализа совместных рекуррентностей паттернов ЭЭГ и светового сигнала выполнено в работах [2, 3, 21].

Совместная рекуррентная диаграмма представляет собой графическое представление матрицы

$$R_{i,j}(\epsilon) = \begin{cases} 1, & y_i \approx y_j, \quad z_i \approx z_j, \\ 0, & y_i \neq y_j, \quad z_i \neq z_j, \end{cases}$$

в которой значения 1 или 0 соответствуют черной или белой точкам, при этом черная точка означает наличие рекуррентности, а белая точка — ее отсутствие [31]. Совместная рекуррентность с точностью до ϵ -ошибки определяется как возврат состояния y_j фазовой траектории одного сигнала к состоянию y_i и одновременный возврат состояния z_j фазовой траектории второго сигнала к состоянию z_i [31].

Фазовые траектории состояний $z(t)$ и $y(t)$ получаются из исходных сигналов $s(t)$ и $p(t)$ методом временных задержек [45]:

$$y(t) = (s(t), s(t+d), \dots, s(t+(m-1)d), \\ z(t) = (p(t), p(t+d), \dots, p(t+(m-1)d),$$

где d — временная задержка, m — размерность вложения (минимальная размерность пространства, в котором восстановленная траектория воспроизводит свойства исходной траектории).

Оптимальные значения параметров d и m , необходимые для правильного построения рекуррентных диаграмм, находятся методами поиска минимума функции взаимной информации [25] и минимума ближайших ложных соседей [28]. Величину ϵ — ошибки обычно выбирают равной 1% от величины стандартного отклонения анализируемого сигнала [32].

В качестве меры фазовой синхронизации рассматривается коэффициент взаимной корреляции между вероятностями рекуррентностей $P_1(\tau)$ и $P_2(\tau)$ сигналов [39]:

$$CPR = \frac{1}{\sigma_1 \sigma_2} \sum_{\tau=\tau_e}^{N/2} (P_1(\tau) - \overline{P_1(\tau)}) (P_2(\tau) - \overline{P_2(\tau)}),$$

где величина

$$P_1(\tau) = \frac{1}{N - \tau} \sum_{i=1}^{N-\tau} R_{i,i+\tau}(\tau)$$

определяет вероятность рекуррентности фазовой траектории $y(t)$ в окрестности состояния y_j спустя время t , $\overline{P_1(\tau)}$ и $\overline{P_2(\tau)}$ — средние значения вероятно-

Таблица 1. Порядки $n : m$ фазовой синхронизации для разных групп лиц с нормальным и повышенным артериальным давлением

Стимул	Норма	Артериальная гипертензия	
		без когнитивных нарушений	с когнитивными нарушениями
f_p (Гц)	$n : m$	$n : m$	$n : m$
4	—	1 : 1, 1 : 2	1 : 1
6	—	1 : 1, 1 : 2	1 : 1
10	1 : 1	1 : 1	1 : 1, 2 : 1
12	1 : 1	1 : 1	2 : 1, 3 : 2
16	—	—	4 : 1
18	—	—	3 : 1

стей, σ_1 и σ_2 — стандартные отклонения $P_1(\tau)$ и $P_2(\tau)$, d_e — значение t , при котором $P_i(\tau) = 1/e$, $i = 1, 2$.

Совпадение максимумов вероятностей рекуррентностей $P_1(\tau)$ и $P_2(\tau)$ для двух фазовых траекторий $z(t)$ и $y(t)$ при одинаковых временах $k \tau$, где k — целое число, означает наличие фазовой синхронизации двух исходных сигналов $x(t)$ и $p(t)$ [29]. В этом случае значение коэффициента взаимной корреляции CPR близко к 1. Если два сигнала не находятся в фазовой синхронизации, то максимумы вероятностей рекуррентностей возникают не одновременно, и значение CPR близко к 0.

**АНАЛИЗ СВЯЗИ УМЕРЕННЫХ
КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ
С ИЗМЕНЕНИЯМИ В СИНХРОНИЗАЦИИ
МЕЖДУ РИТМИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ
И АКТИВНОСТЬЮ МОЗГА ПРИ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

В работах [5, 20] показано, что нормальное артериальное давление у здорового человека коррелирует с минимальной фазовой синхронизацией между стимулом и ответом мозга. Так в паттернах ЭЭГ 100% лиц из контрольной группы наблюдалась фазовая синхронизация порядка 1 : 1 только между стимулом с частотой 10 или 12 Гц и биоэлектрической активностью мозга. Для более низких или более высоких частот возбуждения фазовая синхронизация отсутствовала. Это совпадает с данными о том, что реактивные паттерны ЭЭГ здорового человека характеризуются незначительной реакцией усвоения ритма фотостимуляции частот именно альфа — диапазона [10, 18], а усвоение частот других диапазонов, как правило, отсутствует. В отличие от этого, в паттернах ЭЭГ пациентов с артериальной гипертензией наблюдалась реакция усвоения частот различных диапазонов, связанная с фазовой синхронизацией порядка 1 : 1, при которой вызванный ответ имел ту же частоту, что и стимул, а также с фазовой синхронизацией других порядков, при

которых вызванный ответ имел частоту, кратно меньшую или кратно большую, по сравнению с частотой возбуждения. Данные о порядках фазовой синхронизации между фотостимулом и реакцией мозга в различных группах лиц с нормальным и повышенным артериальным давлением представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, для паттернов ЭЭГ лиц с повышенным артериальным давлением характерна фазовая синхронизация порядка 1 : 1 между ответом мозга и фотостимулом с частотами 4, 6 и 10 Гц. При повышенном артериальном давлении и отсутствии когнитивных нарушений в паттернах ЭЭГ проявляется также фазовая синхронизация порядка 1 : 2 для фотостимула с частотой 4 Гц и с частотой 6 Гц (табл. 1). Это означает появление в паттерне ЭЭГ частоты, кратно большей, по сравнению с частотой возбуждения, т.е. возникновение ответа с частотой в два раза большей, чем частота фотостимула. Отношение мгновенных частот $f_s(t_0)/f_p(t_0)$ при этом больше 1.

Данные табл. 1 свидетельствуют также о том, что наличие когнитивных нарушений при повышенном артериальном давлении связано с наличием в паттернах ЭЭГ фазовой синхронизации порядков 2 : 1, 3 : 2, 4 : 1, 3 : 1 для частот фотостимула от 10 до 18 Гц. Отношение мгновенных частот $f_s(t_0)/f_p(t_0)$ в этих случаях меньше 1, т.е. мозг реагирует на ритмический фотостимул ответом с частотой, кратно меньшей частоты возбуждения.

Реакция мозга человека с нормальным артериальным давлением при отсутствии фазовой синхронизации на стимуляцию с частотой 4 Гц представлена на рис. 1. Действие фотостимула длилось с восьмой по шестнадцатую секунду (рис. 1а). Локальный вейвлетный спектр $(t, f, |W(f, t)|^2)$ и его проекция на плоскость (t, f) для паттерна ЭЭГ показаны на рис. 1б и 1г. Глобальный вейвлетный спектр $E(f)$ имеет максимум на частоте 10 Гц (рис. 1в). Как видно из рис. 1б и 1г, частоты, близкие к 10 Гц, т.е. несовпадающие с частотой фотостимуляции, проявляются как до, так и во время

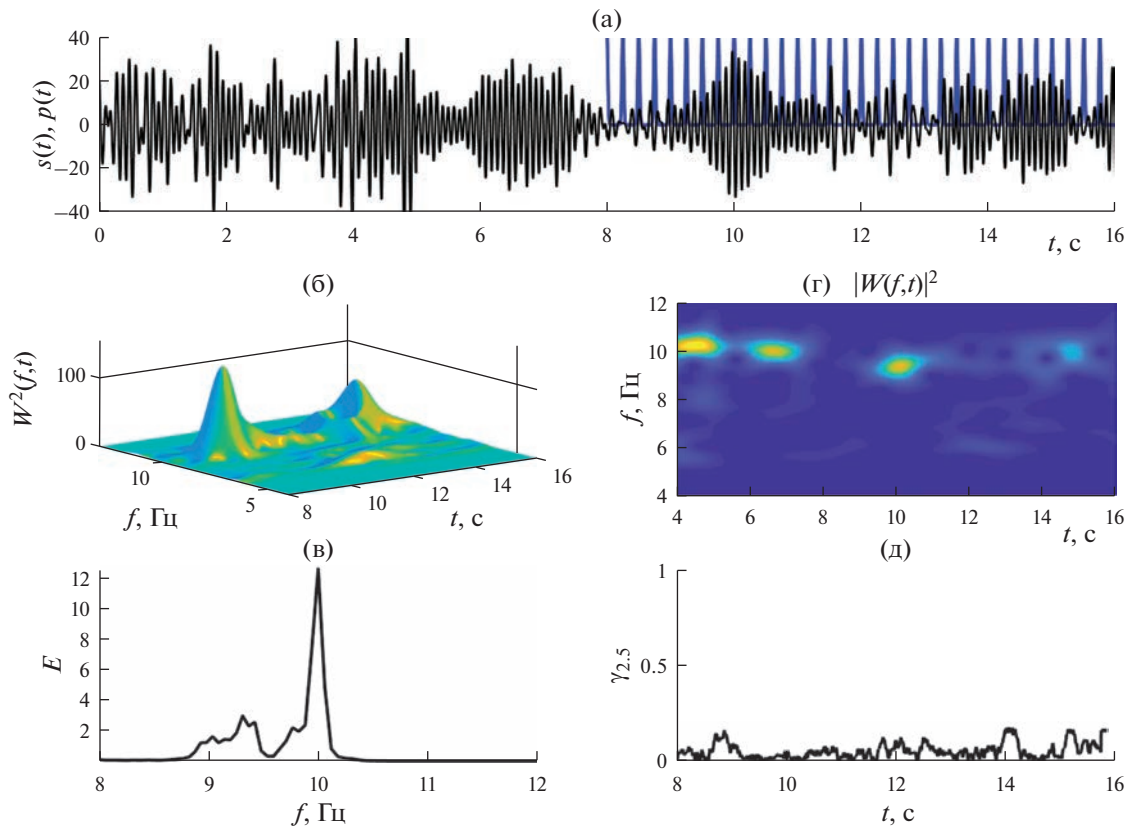


Рис. 1. Отсутствие синхронизации между фотостимулом с частотой 4 Гц и паттерном ЭЭГ при нормальном артериальном давлении. Фотостимул (синяя кривая) и паттерн ЭЭГ (черная кривая) (а); локальный вейвлетный спектр $(t, f, |W(f, t)|^2)$ (б) и его проекция на плоскость (t, f) для паттерна ЭЭГ (г); глобальный вейвлетный спектр $E(f)$ паттерна ЭЭГ (в). Зависимость индекса фазовой синхронизации $\gamma_{2.5}(t)$ от времени (д).

фотостимуляции. В связи с этим на рис. 1д представлена построенная для отношения мгновенных частот $f_s(t)/f_p(t) = 10/4 = 5/2$ зависимость индекса фазовой синхронизации $\gamma_{2.5}(t)$ от времени. Кривая $\gamma_{2.5}(t)$ близка к нулю (рис. 1д), что как раз и указывает на отсутствие фазовой синхронизации между стимулом частоты 4 Гц и ответом мозга с максимумом мгновенной частоты 10 Гц.

Реакция мозга человека с повышенным артериальным давлением при наличии умеренных когнитивных нарушений при стимуляции с частотой 18 Гц представлена на рис. 2. Сигнал фотостимула и паттерн ЭЭГ показаны на рис. 2а. Локальный вейвлетный спектр $(t, f, |W(f, t)|^2)$ и его проекция на плоскость (t, f) для паттерна ЭЭГ, а также глобальный вейвлетный спектр $E(f)$, изображенные на рис. 2б, 2в и 2г, показывают максимум на частоте, близкой к 6 Гц. Построенная для отношения мгновенных частот $f_s(t)/f_p(t) = 6/18 = 1/3$ кривая индекса фазовой синхронизации $\gamma_{3.1}(t)$ близка к единице на интервале времени от начала стимуляции (восьмая секунда) до тринадцатой

секунды (рис. 2д). Это свидетельствует о фазовой синхронизации порядка 3 : 1 между стимулом и ответом мозга. Длительность Δt_{syn} фазовой синхронизации в этом примере составляет 5 с.

Фазовая синхронизация в виде реакции мозга человека с повышенным артериальным давлением без умеренных когнитивных нарушений во время стимуляции с частотой 4 Гц представлена на рис. 3. Фотостимуляция также началась на восьмой секунде и продолжалась восемь секунд (рис. 3а). Локальный вейвлетный спектр $(t, f, |W(f, t)|^2)$ и его проекция на плоскость (t, f) для паттерна ЭЭГ, изображенные на рис. 3б и 3д, показывают две полосы частот, близких к 4 и 8 Гц. Отношения мгновенных частот $f_s(t)/f_p(t)$ имеют значения, близкие к 2 и к 1 на интервалах времени от начала фотостимуляции почти до двенадцатой секунды (рис. 3в, 3е). На этом временном интервале построенные для отношений мгновенных частот $f_s(t)/f_p(t) = 8/4 = 2/1$ и $f_s(t)/f_p(t) = 4/4 = 1/1$ кривые индексов фазовой синхронизации $\gamma_{1.2}(t)$ и $\gamma_{1.1}(t)$ близки к единице (рис. 3г, 3ж). Это означает наличие двух порядков фазовой синхронизации 1

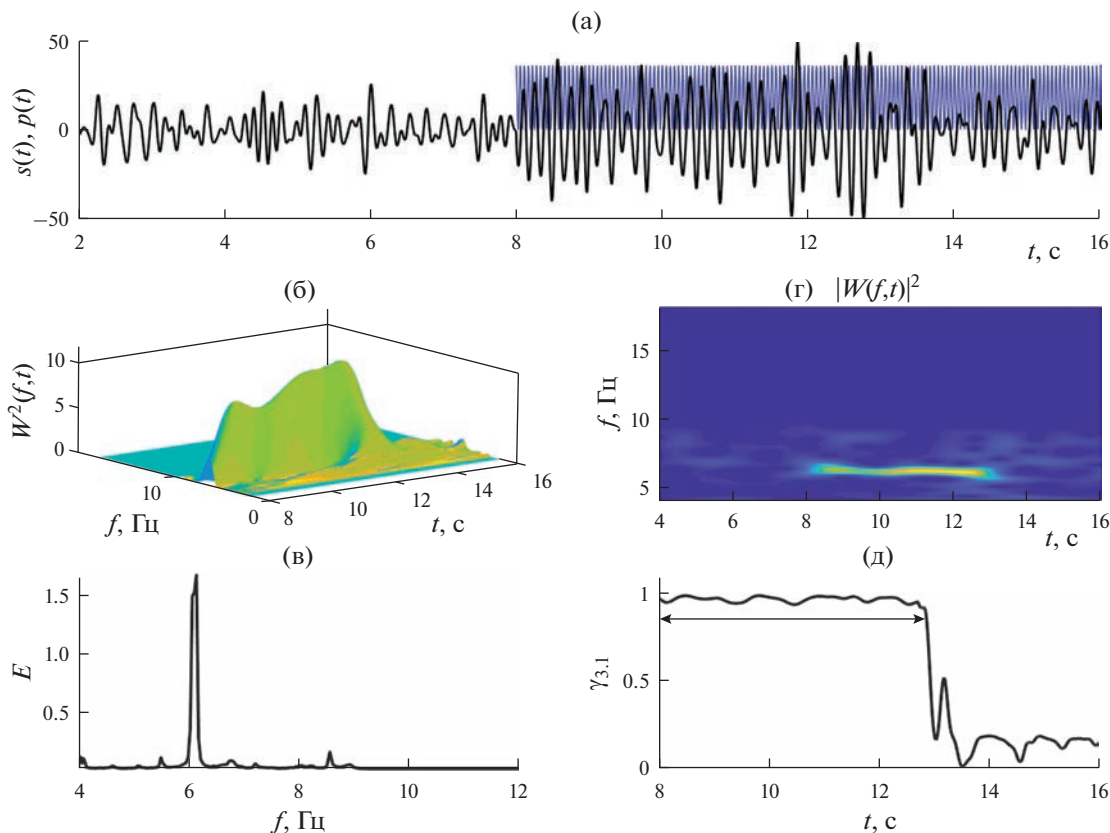


Рис. 2. Синхронизация между фотостимулом с частотой 18 Гц и паттерном ЭЭГ при гипертензии и умеренных когнитивных нарушениях. Фотостимул (синяя кривая) и паттерн ЭЭГ (черная кривая) (а); локальный вейвлетный спектр $(t, f, |W(f, t)|^2)$ (б) и его проекция на плоскость (t, f) для паттерна ЭЭГ (в); глобальный вейвлетный спектр $E(f)$ паттерна ЭЭГ (г). Зависимость индекса фазовой синхронизации $\gamma_{3,1}(t)$ от времени (д).

: 1 и 1 : 2 между стимулом и ответом мозга. Длительность Δt_{syn} фазовой синхронизации в этом примере составляет меньше 4 с.

В работах [5, 20] представлены данные попарного сравнения длительностей фазовой синхронизации порядка 1 : 1 между группами пациентов с повышенным артериальным давлением без когнитивных нарушений (группа I) и с когнитивными нарушениями (группа II), а также между группой I и контрольной группой с нормальным артериальным давлением. Эти данные, выполненные на основании однофакторного дисперсионного анализа, даны на рис. 4.

Групповые средние длительности фазовой синхронизации порядка 1 : 1 различаются на уровне значимости $\alpha < 0.05$. При этом для всех рассмотренных частот длительность фазовой синхронизации порядка 1 : 1 в паттернах ЭЭГ пациентов из группы I (без когнитивных нарушений) практически в 2 раза меньше длительности синхронизации для пациентов из группы II (с когнитивными нарушениями). Например, при фотостимуле с частотой 4 Гц величины $\Delta t_{\text{syn}} = 3.8 \pm 0.4$ с и

$\Delta t_{\text{syn}} = 6.3 \pm 0.9$ с для групп I и II соответственно (рис. 4а). Наименьшая длительность фазовой синхронизации характерна для паттернов ЭЭГ контрольной группы с нормальным артериальным давлением. Значение $\Delta t_{\text{syn}} = 1.7 \pm 0.3$ с в этой группе (рис. 4г).

Таким образом, в работах [5, 20] показано, что анализ фазовой синхронизации между паттернами ЭЭГ и фотостимулом с помощью вейвлетного преобразования двух сигналов позволяет выявлять достоверные различия в длительности синхронизации при наличии и отсутствии умеренных когнитивных нарушений в группах лиц с хронически повышенным артериальным давлением. При хронической гипертензии эти нарушения коррелируют с большей длительностью фазовой синхронизации между стимулом и ответом мозга, а также со сдвигом ответа в более низкочастотный диапазон, по сравнению с частотой возбуждения. Фазовая синхронизация, приводящая к уменьшению частоты ответа мозга по сравнению с частотой фотостимула, а также увеличение времени фазовой синхронизации, могут быть маркера-

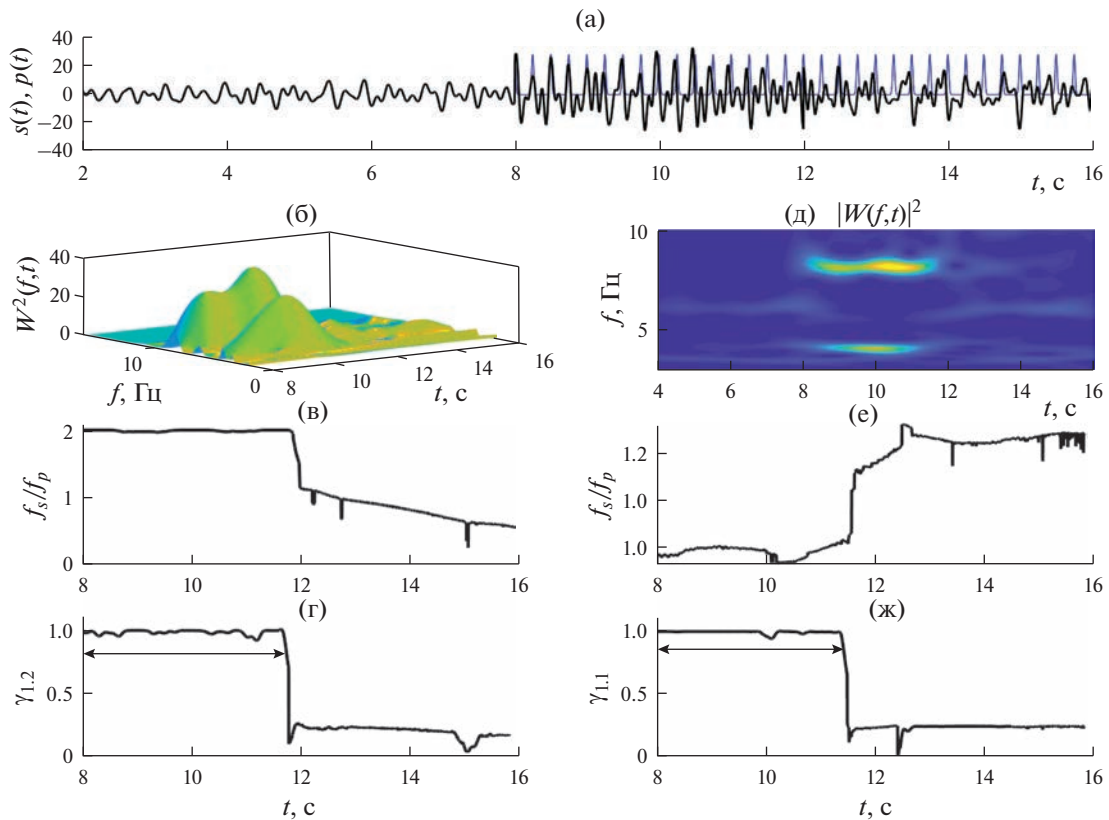


Рис. 3. Синхронизация между фотостимулом с частотой 4 Гц и паттерном ЭЭГ при гипертензии без умеренных когнитивных нарушений. Фотостимул (синяя кривая) и паттерн ЭЭГ (черная кривая) (а); локальный вейвлетный спектр $(t, f, |W(f, t)|^2)$ (б) и его проекция на плоскость (t, f) для паттерна ЭЭГ (д). Отношения мгновенных частот $f_s(t)/f_p(t)$ (в, е); зависимости индексов фазовой синхронизации $\gamma_{1,2}(t)$ и $\gamma_{1,1}(t)$ от времени (г, ж).

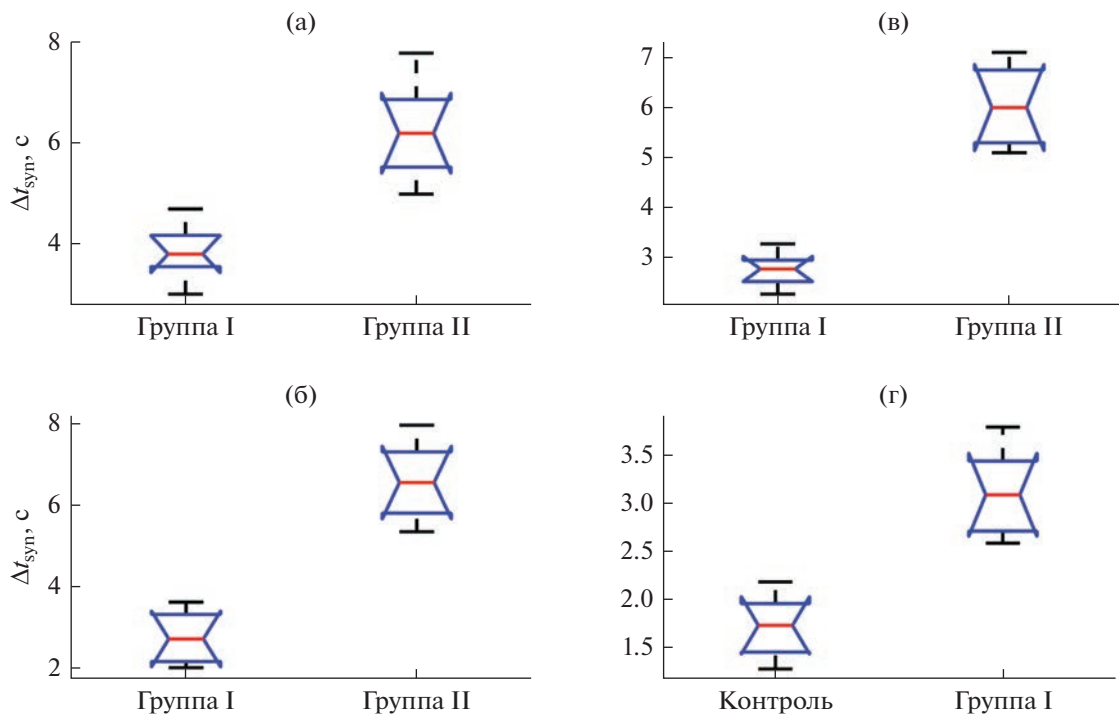


Рис. 4. Сравнение длительностей фазовой синхронизации порядка 1 : 1 между группами I и II для частот возбуждения 4, 6, 10 Гц (а, б, в соответственно) и между группой I и контрольной группой для фотостимула с частотой 12 Гц (г).

Таблица 2. Порядки $n : m$ фазовой синхронизации для разных групп с разными формами мерцательной аритмии и наличием (группа 1н и группа 2н) или отсутствием (группа 1 и группа 2) умеренных когнитивных нарушений

Стимул	Пароксизмальная		Постоянная	
	группа 1	группа 1н	группа 2	группа 2н
f_p (Гц)	$n : m$			
4	1 : 1, 1 : 2	1 : 1, 1 : 2	1 : 1, 1 : 2	1 : 1, 1 : 2, 4 : 5
6	1 : 1, 1 : 2	1 : 1, 1 : 2	1 : 1, 1 : 2	1 : 1, 1 : 2, 3 : 5
12	1 : 1	1 : 1, 3 : 1, 2 : 1	1 : 1	2 : 1, 3 : 2, 4 : 1
16	1 : 1	—	1 : 1	—
	Δt_{syn}			
4	5.2 ± 0.4	6.4 ± 0.6	6.0 ± 0.5	6.8 ± 0.7
6	5.4 ± 0.5	5.9 ± 0.5	6.2 ± 0.6	6.6 ± 0.6
12	6.7 ± 0.7	1.4 ± 0.2	5.3 ± 0.4	3.4 ± 0.3
16	7.4 ± 0.8	—	1.9 ± 0.2	—

ми умеренных когнитивных нарушений при хронически повышенном артериальном давлении.

**АНАЛИЗ СВЯЗИ УМЕРЕННЫХ
КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ
С ИЗМЕНЕНИЯМИ В СИНХРОНИЗАЦИИ
МЕЖДУ РИТМИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ
И АКТИВНОСТЬЮ МОЗГА
ПРИ НАРУШЕНИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
ПО ТИПУ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

В работах [21, 22] рассмотрена связь умеренных когнитивных нарушений, возникающих у пациентов с нарушениями сердечного ритма по типу мерцательной аритмии, с изменениями в синхронизации между стимулом и паттернами ЭЭГ. Данные о порядках и длительности фазовой синхронизации между фотостимулом и реакцией мозга в различных группах лиц с разными формами мерцательной аритмии и наличием или отсутствием умеренных когнитивных нарушений представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, для обеих форм мерцательной аритмии (пароксизмальной и постоянной) характерна фазовая синхронизация порядков 1 : 1 и 1 : 2, т.е. частота вызванного ответа совпадает или кратно больше частоты возбуждения при стимуляции 4 или 6 Гц. При постоянной форме аритмии и умеренных когнитивных нарушениях проявляются дополнительные порядки синхронизации (4 : 5 и 3 : 5) для этих же частот возбуждения. Различия в порядках синхронизации проявляются при более высоких частотах возбуждения. Так, фазовая синхронизация в ответ на стимул с частотой 16 Гц отсутствует в паттернах ЭЭГ при обеих формах аритмии и умеренных когнитивных нарушениях, а при отсутствии нарушений наблюдается синхронизация порядка 1 : 1. На частоте стимуляции 12 Гц при умеренных ко-

гнитивных нарушениях при обеих формах аритмии возникает фазовая синхронизация 3 : 1, 2 : 1 или 3 : 2, 4 : 1, т.е. частота вызванного ответа кратно меньше частоты возбуждения.

При когнитивных нарушениях длительность фазовой синхронизации в ответах на частоты 4 и 6 Гц больше, чем при их отсутствии ($\Delta t_{syn} = 5.2 \pm 0.4$ с для группы 1 и $\Delta t_{syn} = 6.4 \pm 0.6$ с для группы 1н для частоты 4 Гц). В ответах на частоту 12 Гц, наоборот, длительность фазовой синхронизации существенно снижается при когнитивных нарушениях ($\Delta t_{syn} = 6.7 \pm 0.7$ с 1 для группы 1 и $\Delta t_{syn} = 1.4 \pm 0.2$ с для группы 1н, $\Delta t_{syn} = 5.3 \pm 0.4$ с для группы 2 и $\Delta t_{syn} = 3.4 \pm 0.3$ с для группы 2н).

Степень фазовой синхронизации связана не только с длительностью синхронизации, но и с величиной коэффициента взаимной корреляции между вероятностями рекуррентностей светового сигнала и паттерна ЭЭГ. На рис. 5 представлены примеры разной степени синхронизации между световым возбуждением на частоте 6 Гц и реакцией мозга человека с мерцательной аритмией пароксизмальной формы и отсутствием проявлений когнитивных нарушений (из группы 1) (рис. 5а, 5в) и человека с такой же формой аритмии, но с когнитивными нарушениями (из группы 1н (рис. 5б, 5г).

Совместные рекуррентные диаграммы (рис. 5а, 5б) демонстрируют увеличение длины диагональных линий при наличии когнитивных нарушений. В этом случае происходит большее совпадение максимумов вероятностей рекуррентностей для светового стимула и реакции мозга при значениях лага, кратных величине $\tau = T = 1/f_p = 0.16$ с, т.е. при отсутствии нарушений паттерн ЭЭГ характеризуется меньшей степенью синхронизации, чем в случае наличия нарушений. Значения коэффициента взаимной корреляции между веро-

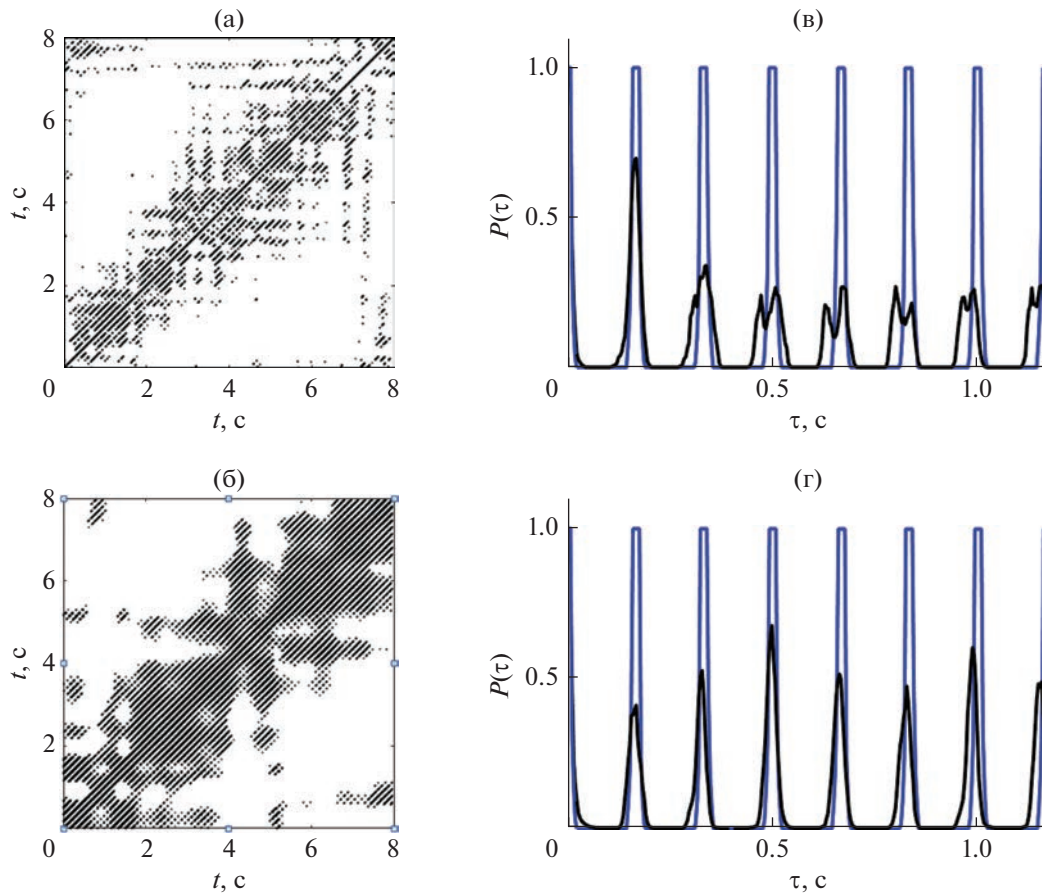


Рис. 5. Примеры синхронизации между фотостимулом с частотой 6 Гц и ответом мозга человека из группы 1 (а, в) и из группы 1н (б, г). Совместные рекуррентные диаграммы (а, б); вероятности рекуррентностей для фотостимула (голубая кривая) и паттерна ЭЭГ (черная кривая) (в, г).

ятностями рекуррентностей светового сигнала и паттерна ЭЭГ равны при этом $CPR = 0.35$ (рис. 5в) и $CPR = 0.59$ (рис. 5г).

Рис. 6 иллюстрирует пример слабой фазовой синхронизации ($CPR = 0.23$) между световым возбуждением на частоте 16 Гц и паттерном ЭЭГ человека с мерцательной аритмией постоянной формы и отсутствием проявлений когнитивных нарушений (из группы 2) (рис. 6а, 6в) и пример отсутствия фазовой синхронизации ($CPR = 0.10$) для человека с такой же формой аритмии, но с когнитивными нарушениями (из группы 2н) (рис. 6б, 6г).

Совместная рекуррентная диаграмма (рис. 6а) содержит короткие диагональные линии, свидетельствующие о слабой совместной рекуррентности в данном световом сигнале и анализируемом паттерне ЭЭГ. Еще более короткие линии, практически изолированные точки вместо линий, имеет совместная рекуррентная диаграмма, изображенная на рис. 6б, что указывает на отсутствие синхронизации между сигналами в этом случае.

На рис. 7 приведены результаты однофакторного дисперсионного анализа для сравнения средних значений коэффициента взаимной кор-

реляции CPR в пяти группах для различных частот возбуждения 4, 6, 12 и 16 Гц (рис. 7а, 7б, 7в, 7г соответственно). Как видно из рис. 7, значение коэффициента взаимной корреляции между вероятностями рекуррентностей светового сигнала и паттерна ЭЭГ минимально для контрольной группы для частот стимуляции 4, 6 и 16 Гц (рис. 7а, 7б, 7г).

Длительность существования фибрилляции предсердий коррелирует с повышением значений CPR в ответах мозга на частоты 4 и 6 Гц и с уменьшением значений CPR в ответах на частоту 16 Гц, т.е. при аритмии постоянного типа величина CPR больше для частот 4 и 6 Гц и меньше для частоты 16 Гц, по сравнению с значениями, полученными для паттернов ЭЭГ при аритмии пароксизмального типа.

Из рис. 7 также видно, что при обеих формах мерцательной аритмии умеренные когнитивные нарушения коррелируют с повышением значений коэффициента CPR для частот 4 и 6 Гц и с уменьшением значений коэффициента CPR для частот 12 и 16 Гц. То есть снижение когнитивных функций коррелирует с повышением степени

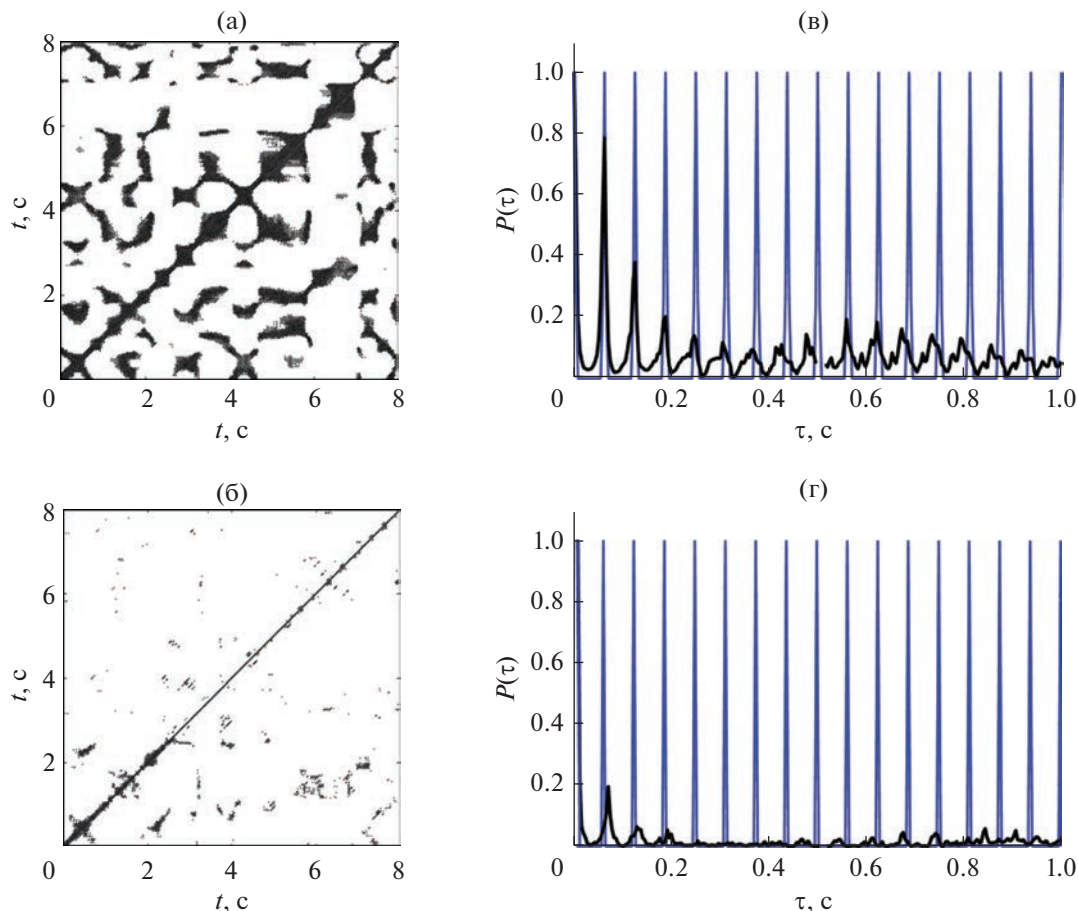


Рис. 6. Примеры синхронизации между фотостимулом с частотой 16 Гц и ответом мозга человека из группы 2 (а, в) и из группы 2н (б, г). Совместные рекуррентные диаграммы (а, б) и вероятности рекуррентностей для фотостимула (голубая кривая) и паттерна ЭЭГ (черная кривая) (в, г).

синхронизации для низких частот возбуждения и с понижением степени синхронизации для более высоких частот возбуждения.

Выраженность перестроек электрической активности мозга в соответствии с частотой, равной или кратной частоте световых импульсов, определяется возбудимостью нейронов коры головного мозга, зависящей от соотношения синхронизирующих и десинхронизирующих процессов [10]. В связи с этим мозг здорового человека или человека с нарушениями функционального состояния центральной нервной системы по-разному реагирует на фотостимуляцию, т.е. по-разному воспроизводит ритмы различных частот [17, 18]. Количественные показатели реакции усвоения при нарушениях функционального состояния центральной нервной системы, связанных с сосудистой патологией мозга различной степени выраженности, отличаются от показателей, характерных для здорового человека [4, 17, 18]. По мере нарастания проявлений сосудистой патологии от вегето-сосудистой дистонии к вертебрально-базилярной недостаточности отмечается по-

вышение показателей реакции усвоения частот фотостимуляции [18]. Расширение диапазона усвоения ритма в сторону низких или высоких частот связывается с повышением уровня психоэмоциональной возбудимости пациента и считается критерием патологии при оценке реакции фотостимуляции [18, 24].

Вероятно, что хроническая гипоксия мозга, связанная с постоянной формой мерцательной аритмии и приводящая к снижению когнитивных функций, приводит к вовлечению большого количества нейронных ансамблей в патологический процесс и к разрушению внутренней синхронизации нейронных ансамблей и усилению их внешней синхронизации для низких частот возбуждения, и ослабляет синхронизацию для более высоких частот возбуждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре мы рассмотрели применение двух методов анализа фазовой синхронизации в двух группах лиц с хронически повышенным ар-

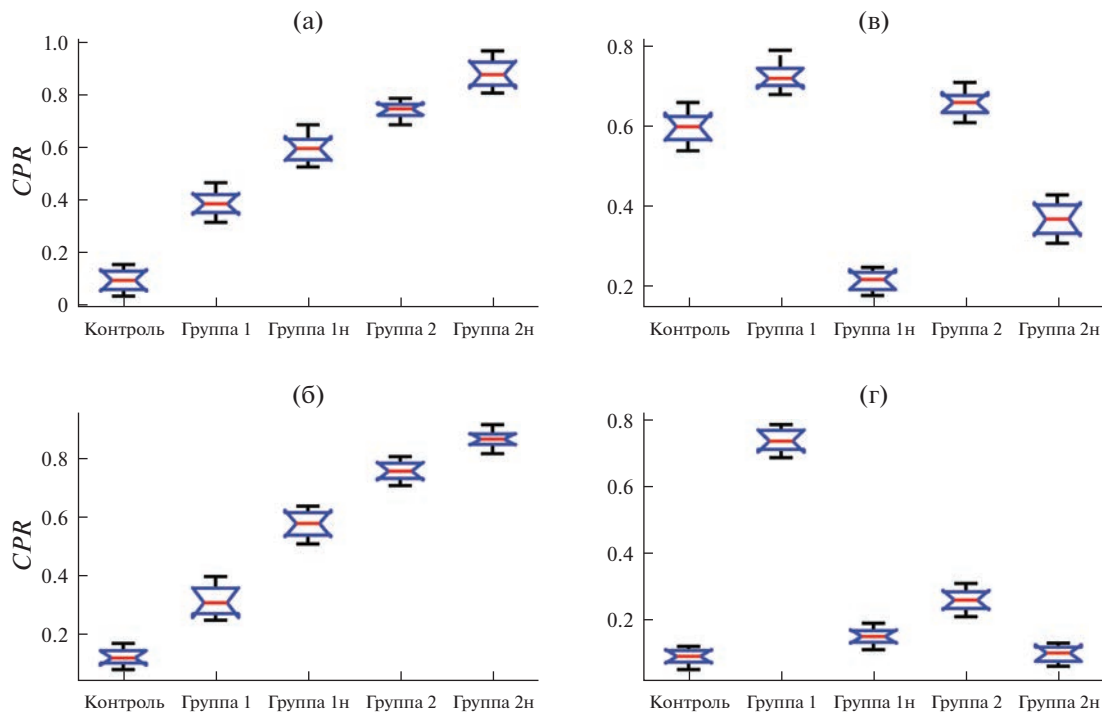


Рис. 7. Сравнение средних значений коэффициента CPR в пяти группах для различных частот фотостимуляции 4, 6, 12 и 16 Гц (а, б, в, г).

териальным давлением, имеющих и не имеющих умеренные нарушения когнитивных функций, и в группах лиц с нарушением сердечного ритма по типу фибрилляции предсердий, и также имеющих и не имеющих умеренные нарушения когнитивных функций.

Умеренные когнитивные нарушения, возникающие при хронически повышенном артериальном давлении или при нарушении сердечного ритма по типу мерцательной аритмии, коррелируют с изменениями в степени синхронизации между ритмической фотостимуляцией и активностью мозга.

При хронической гипертензии эти нарушения коррелируют с большей длительностью фазовой синхронизации между ответом мозга и ритмическим фотостимулом с частотой от 4 до 16 Гц, а также со сдвигом ответа в более низкочастотный диапазон, по сравнению с частотами возбуждения от 10 до 18 Гц.

При мерцательной аритмии эти нарушения коррелируют с увеличением длительности фазовой синхронизации между ответом мозга и стимулом с частотой 4 и 6 Гц и с уменьшением длительности синхронизации для частоты 12 Гц, а также со сдвигом ответа в более низкочастотный диапазон, по сравнению с частотой возбуждения 12 Гц.

Эти результаты позволяют прийти к заключению о том, что фазовая синхронизация, приводящая к уменьшению частоты ответа мозга по сравне-

нию с частотой фотостимула, а также увеличение времени фазовой синхронизации для низкочастотного стимула, могут быть маркерами ранней патологии мозга в виде умеренных когнитивных нарушений независимо от причины возникновения умеренных когнитивных нарушений.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Божокин С.В. Вейвлет-анализ динамики усвоения и забывания ритмов фотостимуляции для нестационарной электроэнцефалограммы // Журн. Технической физики. 2010. Т. 80. № 9. С. 16.
2. Дик О.Е., Святогор И.А., Дик О.Е. и др. Анализ реактивных паттернов ЭЭГ у лиц с фибрилляцией предсердий // Физиология человека. 2019. Т. 45. С. 49–63.
3. Дик О.Е., Ноздрачев А.Д. Динамика паттернов электрической активности мозга при нарушениях его функционального состояния // Успехи физиологических наук. 2020. Т. 51. № 2. С. 1–20.
4. Дик О.Е., Святогор И.А., Резникова Т.Н. и др. Анализ паттернов ЭЭГ у лиц с паническими атаками // Физиология человека. 2020. Т. 46. № 2. С. 63.
5. Дик О.Е., Глазов А.Л. Параметры фазовой синхронизации в электроэнцефалографических паттернах

- как маркеры когнитивных нарушений // Журн. технической физики. 2021. Т. 91, Вып. 4. С. 678–688.
6. Дик О.Е. Динамика паттернов электрической активности мозга при дезадаптационных нарушениях // Успехи физиологических наук. 2022. Т. 53. № 1. С. 34–51.
 7. Резникова Т.Н., Федоряка Д.А., Селиверстова Н.А., Моховикова И.А. Опыт использования сенсорной импульсной стимуляции у больных с паническими атаками // Вестник психотерапии. 2018. № 68. С. 47.
 8. Резникова Т.Н., Селиверстова Н.А., Дик О.Е. и др. Оценка психофизиологического состояния у пожилых лиц с умеренными когнитивными нарушениями при сенсорных импульсных стимуляциях // Психическое здоровье. 2020. № 9. С. 12–18.
 9. Святогор И.А., Гусева Н.Л. ЭЭГ-реакция усвоения ритма в норме и при нарушении функционального состояния центральной нервной системы // Вестник клинической нейрофизиологии. 2014. Т. 1. С. 13–19.
 10. Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Акоев И.Г. Резонансные ЭЭГ – реакции при ритмических световых воздействиях разной интенсивности и частоты // Журн. ВНД. 2001. Т. 51. № 1. С. 17–23.
 11. Федотчев А.И., Бондарь А.Т., Матрусов С.Г. и др. Использование сигналов обратной связи от эндогенных ритмов пациента для нелекарственной коррекции функциональных расстройств // Успехи физиол. наук. 2006. Т. 37. № 4. С. 82–92.
 12. Alamian G., Lajnef T., Pascarella A., Lina J.M., Knight L., Walters J., Singh K.D., Jerbi K. Altered brain criticality in schizophrenia: new insights from magnetoencephalography // Front. Neural Circuits. 2022. V. 16. P. 551–555.
 13. Borodina U.V., Aliev R.R. Wavelet spectra of visual evoked potentials; time course of delta, theta, alpha and beta bands // Neurocomputing. 2013. V. 121. P. 551–555.
 14. Bosnyakov D., Gabova A., Kuznetsova G. et al. Time–frequency analysis of spike–wave discharges using a modified wavelet transform // J. Neurosci. Methods. 2006. V. 1654. P. 80–88.
 15. Daubechies I. Ten lectures on Wavelets, Mathematics, SIAM Publication, Philadelphia, Pennsylvania, 1992.
 16. Daubechies I., Lu J., Wu H.T. Synchrosqueezed wavelet transforms: An empirical mode decomposition-like tool // Appl. Comput. Harmon. Anal. 2011. V. 30. P. 243–261.
 17. Dick O.E., Svyatogor I.A. Potentialities of the wavelet and multifractal techniques to evaluate changes in the functional state of the human brain // Neurocomputing. 2012. V. 82. P. 207–215.
 18. Dick O.E., Svyatogor I.A. Wavelet and multifractal estimation of the intermittent photic stimulation response in the electroencephalogram of patients with dyscirculatory encephalopathy // Neurocomputing. 2015. V. 165. P. 361–374.
 19. Dick O.E. Wavelet and recurrence analysis of EEG patterns of subjects with panic attacks // Studies in Computational Intelligence. 2020. V. 856. P. 172.
 20. Dick O.E., Glazov A.L. Estimation of the synchronization between intermittent photic stimulation and brain response in hypertension disease by the recurrence and synchrosqueezed wavelet transform // Neurocomputing. 2021. V. 455. P. 163–177.
 21. Dick O.E., Glazov A.L. Application of joint recurrence analysis for estimating phase synchronization of physiological signals // Technical Physics. 2022. V. 67. P. 48–60.
 22. Dick O.E. Search for Markers of Moderate Cognitive Disorders Through Phase Synchronization Between Rhythmic Photostimulus and EEG Pattern // In: Kryzhanovsky, B., Dunin-Barkowski, W., Redko, V., Tiumentsev, Y. (eds) Advances in Neural Computation, Machine Learning, and Cognitive Research. Studies in Computational Intelligence. 2023. V. 1064. P. 191–199.
 23. Gasecki D., Kwarciany M., Nyka W. et al. Hypertension, brain damage and cognitive decline // Curr Hypertens Rep. 2013. V. 15. P. 547–558.
 24. Fedotchev I., Bondar A.T., Akoev I.G. Dynamic characteristics of the human resonance EEG responses to rhythmic photostimulation // Human Physiology. 2000. V. 26. № 2. P. 64–72.
 25. Fraser A.M., Swinney H.L. Independent coordinates for strange attractors from mutual information // Phys. Rev. 1986. V. 33. № 2. P. 1134–1140.
 26. Hramov A.E., Koronovsky A.A., Makarov V.A. et al. Wavelets in neuroscience. Springer Series in Synergetics. Berlin: Springer, 2015. 314 p.
 27. Kalantarian S., Stern T.A., Mansour M., Ruskin J.N. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis // Ann. Int. Med. 2013. V. 158. P. 338–346.
 28. Kennel M.B., Brown R., Abarbanel H.D. Determining embedding dimension for phase-space reconstruction using a geometrical construction // Phys. Rev. A. 1992. V. 45. № 6. P. 3403.
 29. Kurths J., Romano M.C., Thiel M. et al. Synchronization analysis of coupled noncoherent oscillators // Nonlinear Dynamics. 2006. V. 44. P. 135.
 30. Lee Y.J., Huang S.Y., Lin C.P., Tsai S.J., Yang A.C. Alteration of power law scaling of spontaneous brain activity in schizophrenia // Schizophr. Res. 2021. V. 238. P. 10–19.
 31. Marwan N., Wessel N., Meyerfeldt U. et al. Recurrence plot based measures of complexity and its application to heart rate variability data // Physical Review E. 2002. V. 66. P. 26702–26710.
 32. Marwan N., Romano M.C., Thiel M. et al. Recurrence plots for the analysis of complex systems // Physics Reports. 2007. V. 438. P. 237–329.
 33. Mormann F., Lehnertz K., David P. et al. Mean phase coherence as a measure for phase synchronization and its application to the EEG of epilepsy patients // Physica D. 2000. V. 144. P. 358–369.
 34. Mukli P., Nagy Z., Racz F.S., Herman P., Eke A. Impact of healthy aging on multifractal hemodynamic fluctuations in the human prefrontal cortex // Front. Physiol. 2018. V. 9. P. 1072.
 35. Natarajan K., Acharya R., Alias F. et al. Nonlinear analysis of EEG signals at different mental states // Bio-Medical Engineering. 2004. V. 3. P. 7–18.

36. Quiroga Q.R., Kraskov A., Kreuz T., Grassberger P. Performance of different synchronization measures in real data: a case study on electroencephalographic signals // *Phys. Rev. E* 2002. V. 65 P. 041903.
37. Racz F.S., Stylianou O., Mukli P., Eke A. Multifractal and entropy-based analysis of delta band neural activity reveals altered functional connectivity dynamics in schizophrenia // *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2020. V. 14.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2020.00049>
38. Racz F.S., Farkas K., Stylianou O., Kaposzta Z., Czoch A., Mukli P., Csukly G., Eke A. Separating scale-free and oscillatory components of neural activity in schizophrenia // *Brain Behav.* 2021. V. 1.
<https://doi.org/10.1002/brb3.2047>
39. Romano M.C., Thiel M., Kurths J. et al. Detection of synchronization for non-phase-coherent and non-stationary data // *Europhysics Letters*. 2005. V. 71. P. 466–472.
40. Santangeli R., Di Biase L., Bai R. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis // *Heart Rhythm*. 2012. V. 9. P. 1761–1769.
41. Shah A.D., Merchant F.M., Delurgio B.J. Atrial Fibrillation and risk of dementia/cognitive decline // *J. Atr. A.* 2016. V. 8. P. 1353–1361.
42. Singh-Manoux A., Fayosse A., Sabia S. et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia // *Eur. Heart J.* 2017. V. 38. P. 2612–2618.
43. Slezin V., Korsakova E.A., Dyatkovsky M.A., Schultz E.A., Arystova T.A., Siivola J.R. Multifractal analysis as an aid in the diagnostics of mental disorders // *Nordic J. Psychiatry*. 2007. V. 61. P. 339–342.
44. Suckling J., Wink A.M., Bernard F.A., Barnes A., Bullmore E. Endogenous multifractal brain dynamics are modulated by age, cholinergic blockade and cognitive performance // *J. Neurosci. Methods*. 2008. V. 174. P. 292–300.
45. Takens F. Detecting strange attractors in turbulence // In: *Dynamical Systems and Turbulence, Lecture Notes in Mathematics* / D. Rand, L.S. Young, eds. / Berlin: Springer, 1981. V. 898. P. 366–381.
46. Thakur G., Brevdo E., Fuckar N.S. et al. The synchrosqueezing algorithm for time-varying spectral analysis: robustness properties and new paleoclimate applications // *Signal Process.* 2013. V. 93. P. 1079–1094.
47. Titov V.E., Dick O.E. Computational evaluation of the effectiveness of therapy method with help recurrent analysis // *J. Physics: Conference Series*. 2021. V. 1889. P. 42092–42098.

Analysis of the Relationship of Moderate Cognitive Impairments with Changes in Synchronization between Photostimulation and Brain Activity

O. E. Dick*

Pavlov Physiology Institute RAS, St. Petersburg, 199034 Russia

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

Abstract—The review is devoted to the application of methods of nonlinear dynamics to the analysis of dynamic changes in the patterns of physiological rhythms of the brain in the event of disorders associated with chronically elevated blood pressure and atrial fibrillation-type cardiac arrhythmias in the presence and absence of moderate cognitive impairment. The possibility of using these methods to identify markers of these disorders is shown. These markers are associated with the parameters of phase synchronization between rhythmic photostimuli and brain responses in the form of electroencephalographic patterns.

Keywords: EEG, wavelet analysis, recurrent analysis, atrial fibrillation, hypertension, cognitive impairment

УДК 612.8+519.85

КОГНИТИВНАЯ АРХИТЕКТУРА ПОЗНАВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ ЕЕ МОДЕЛИРОВАНИИ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

© 2023 г. О. М. Разумникова*

Новосибирский государственный технический университет, г. Новосибирск, 630073 Россия

*e-mail: razoum@mail.ru

Поступила в редакцию 20.12.2022 г.

После доработки 14.01.2023 г.

Принята к публикации 09.03.2023 г.

Описаны основные подходы к моделированию познавательной деятельности человека и нейронных механизмов, лежащих в ее основе. Приведена систематизация когнитивных архитектур и дан обзор таких популярных моделей как ACT-R, SOAR, CLARION и CHREST с примерами их практического применения в психологии и нейрофизиологии. Разработанные модели когнитивных функций позволяют давать прогнозы эффективности восприятия и селекции информации, какие знания и процедуры требуются для оптимального решения задачи, ожидаемую частоту ошибок при выполнении задания и какая функциональная система мозга используется для организации поведения. Совершенствование и дополнение существующих моделей когнитивной архитектуры рассматривается как перспектива развития когнитивной нейронауки, понимания закономерностей формирования естественного интеллекта и разработки искусственного интеллекта.

Ключевые слова: когнитивная архитектура, восприятие, память, принятие решения, эмоциональная регуляция, искусственный интеллект

DOI: 10.31857/S0301179823030074, **EDN:** GLHKRN

Активно развивающаяся разработка технологий искусственного интеллекта опирается на знания, полученные в когнитивной психологии, представляя их в формализованном виде как систему: когнитивную архитектуру. Эти знания включают результаты изучения таких психологических процессов как восприятие, распознавание образов, внимание, память, речь и принятие решения при конкуренции информационных потоков.

Понятие “когнитивная архитектура” согласно информации, представленной в Pubmed, в 2010 г. упоминалось в 211 работах, в 2020 — в 659, а в 2022 — уже в 861. Столь широкое применение понятия “когнитивная архитектура”, по-видимому, обусловлено разнообразием во взаимосвязи компонентов мыслительной деятельности: внимания, памяти и принятия решения, представляющих как естественный, так и искусственный интеллект. Приведем примеры когнитивной архитектуры как подходов моделирования искусственного интеллекта с учетом закономерностей, выявленных при изучении психофизиологических механизмов мышления. Модели когнитивной архитектуры искусственного интеллекта имитируют процессы естественного интеллекта и поведение человека в различных областях деятельности, позволяя таким образом проверить соответствие

выявленных нейробиологических закономерностей и вычислительных конструктов. В библиотеке “e-library” поиск с ключевым словом “когнитивная архитектура” хотя и дает менее 40 публикаций, однако охватывает статьи от методологических вопросов разработки искусственного интеллекта до прикладных задач применения когнитивных архитектур, например, в оптимизации транспортной системы или при освоении знаний английского или химии и т.д.

Развитие работ по созданию когнитивных архитектур привело к созданию интегрированных систем для имитации интеллектуального поведения при решении разнообразных задач. Их обзор, выполненный в 2016 г., показал существование 55 активных когнитивных архитектур [39]. Широкий спектр архитектур связан с тем, что каждая из них предназначена для выполнения различных ментальных процессов, включая память, обучение, решение проблем, эмоции, перцептивно-моторный контроль, язык, инженерную психологию и приложения для решения биологических или нейронных проблем. На рис. 1 приведена общая систематизация когнитивных архитектур и отдельные примеры символических, эмерджентных и гибридных архитектур, различающихся механизмами организации памяти и обучения [20].

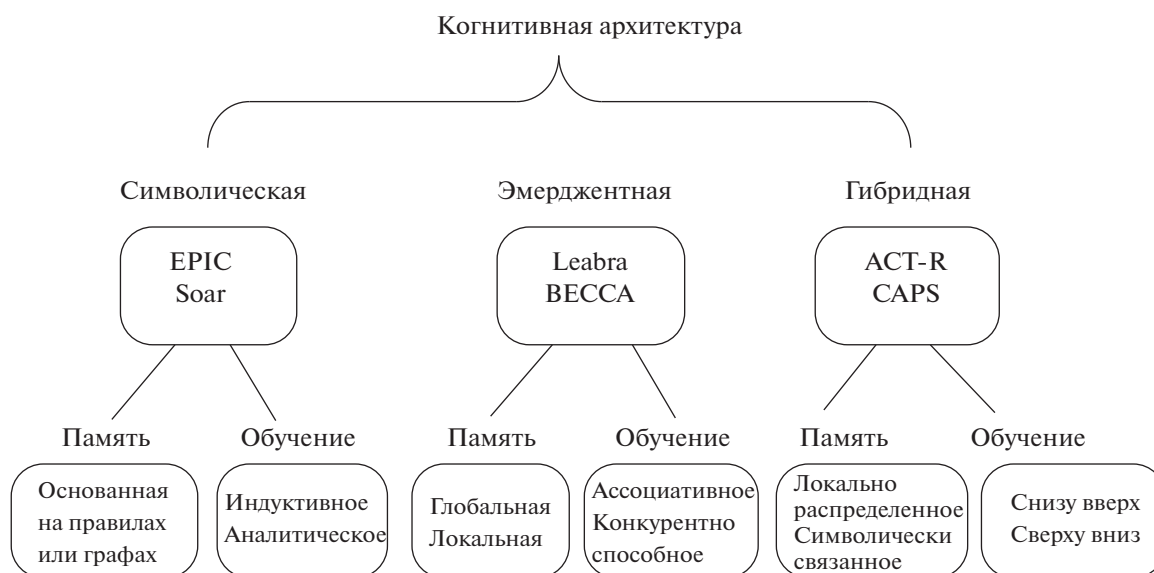


Рис. 1. Общая систематизация когнитивных архитектур.

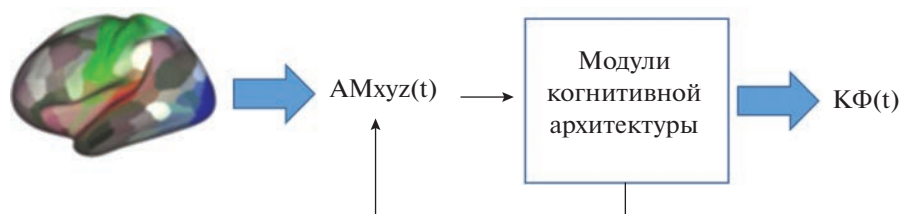


Рис. 2. Схематическое представление разработки когнитивной архитектуры искусственного интеллекта, имитирующего временную динамику когнитивных функций (КФ) на основе закономерностей активности мозга (АМ) для разных структур мозга.

Одновременное моделирование поведенческих данных и нейронных механизмов рассматривается как перспектива развития когнитивной нейронауки [72].

Принцип построения когнитивных архитектур искусственного интеллекта опирается на нейрофизиологические характеристики естественного интеллекта (функциональную специализацию структур мозга для организации когнитивных функций), как это схематически показано на рис. 2.

Одной из наиболее широко известных когнитивных архитектур является **ACT-R** (Adaptive Control of Thought-Rational – Адаптивный контроль мысли - рациональное). Ряд ее версий развивается с 70-х годов за счет расширения и преобразования модулей на основе данных когнитивной психологии и нейрофизиологии, в частности ассоциативной памяти и теории рационального анализа [8, 10].

ACT-R представлена набором программируемых механизмов обработки информации, которые можно использовать для прогнозирования и

объяснения поведения человека, включая познание и взаимодействие с окружающей средой. Это гибридная когнитивная архитектура, так как ее правила и декларативная память являются символическими, а процессы изменений: как и когда элементы памяти будут использоваться, описаны субсимволически.

Начавшись с разработки механизмов декларативной и процедурной памяти, когнитивная архитектура ACT-R для реализации теории компиляции знаний была дополнена GRAPES (Goal-Restricted Production System) [9]. Компиляция знаний – это процесс интеграции расширенных вычислений (применение нескольких правил и/или выборки из памяти) в одно производственное правило [56]. Изначально память задач кодировалась как декларативное знание посредством обучения. Однако при повторяющейся практике компоненты задачи (например, воспоминания, используемые для выполнения задачи, и знание того, какие воспоминания нужно извлечь и какие задачи выполнять) постепенно объединяются в единую процедурную память или “компилируются”.

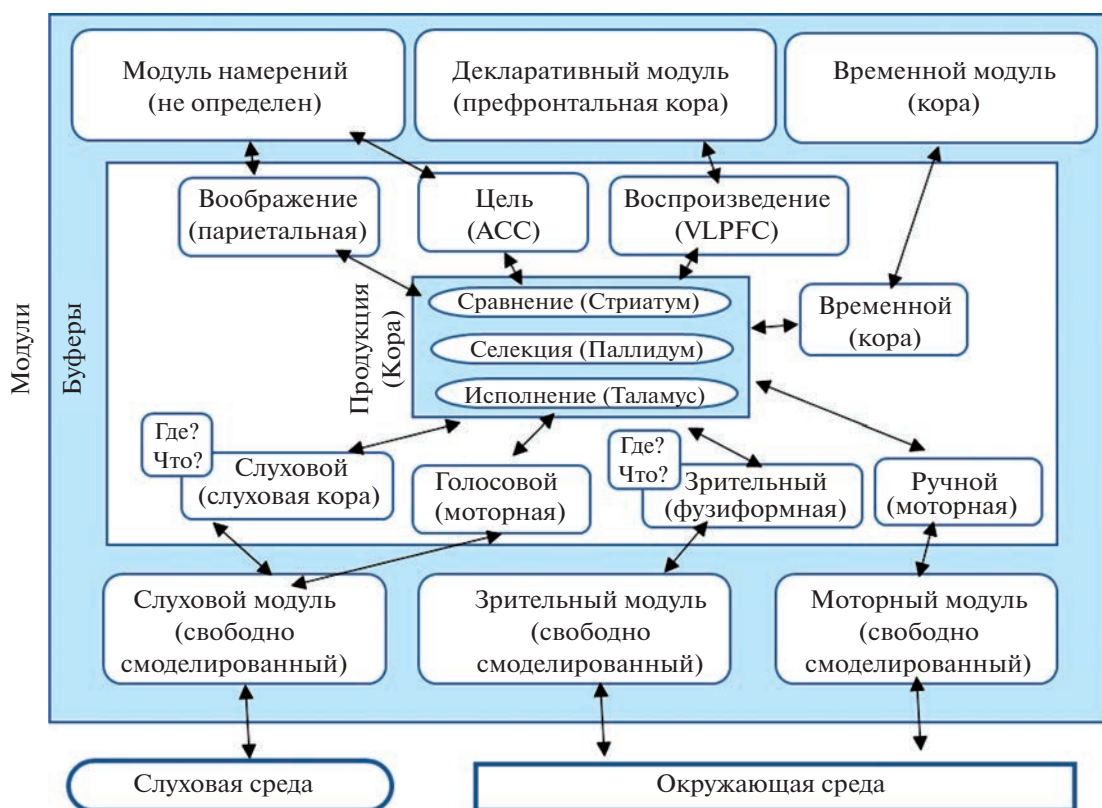


Рис. 3. Схематическая диаграмма когнитивной архитектуры АСТ-R6.

Предполагается, что этот механизм подобен тому, как люди улучшают выполнение процедурной задачи посредством повторной практики.

Развитие АСТ-R в 6-ой версии представлено введением инструктируемой производственной системы и дополнениями на основе использования данных картирования функций мозга [7]. Схематическая диаграмма когнитивной архитектуры АСТ-R6 показана на рис. 3.

Приведенная схема АСТ-R6 включает сенсорные модули для обработки слуховой, зрительной и моторной информации, двигательные модули для организации действий, модуль для долгосрочных декларативных знаний и модуль целей. Каждый модуль имеет буфер памяти, представляющий кратковременную память архитектуры АСТ-R. При обучении новым знаниям или правилам решений модуль декларативных знаний пополняется в случае успешного результата деятельности и модифицируется вследствие ошибки. Буферы имеют такие характеристики, как скорость “распада” памяти и какие действия могут быть предприняты между буферами.

Модель работает на основе правил “если-то”, состоящих из шаблонов для сопоставления (если) и действий, которые необходимо предпринять (тогда). Структуры, которые могут принимать шаблоны, определяются архитектурой. В АСТ-R

эти шаблоны соответствуют объектам (или их отсутствию) в буферах, составляющих механизмы АСТ-R. Они используются для представления знаний о процедурных задачах.

Элементы декларативной памяти: это символы, представляющие объекты декларативной памяти, которые могут иметь атрибуты и ценности. Они используются для представления фактов о мире и могут отражать информацию о внутреннем состоянии, например, целях деятельности. Наряду с символическими компонентами имеется субсимвольная информация, согласно которой модерируется поведение и доступность декларативной памяти.

Модули и буферы АСТ-R соответствуют функциональному значению тех областей мозга, которые вовлечены в процессы восприятия информации, ее запоминания и организации деятельности согласно данным, полученным в ходе энцефалографических и томографических исследований. Данные фМРТ применяются для информирования и ограничения архитектуры, и в свою очередь, когнитивную архитектуру АСТ-R можно использовать для создания прогнозов и принципиальной интерпретации данных фМРТ.

Процессы восприятия включают не только результаты ощущений различных видов, но и их интеграцию в единое оценивание или описание

окружающей ситуации, которые могут быть использованы другими когнитивными процессами. Чувствительные элементы модулей восприятия дают неточную и частичную картину среды с наложенным на нее шумом. Динамические характеристики окружающей среды еще более усложняют этот процесс из-за того, что агент должен отслеживать изменения, которые происходят иногда с большой скоростью. Эти проблемы могут быть компенсированы с помощью перцептивных знаний о том, какие чувствительные элементы могут их вызывать и какие выводы являются правдоподобными. Архитектура может приобретать и улучшать эти знания путем обучения на основе предыдущего опыта восприятия.

Восприятие информации и ее обработка в анализаторных системах мозга создает сенсорную модель мира, положения в ней человека и организации его деятельности [3]. Большая часть взаимодействия с окружающей средой осуществляется с помощью зрительной и двигательной системы. Ранее полученные и новые результаты психофизических и нейрофизиологических исследований механизмов зрительного восприятия [2, 4, 6] широко используются для моделирования когнитивной архитектуры.

Представленный в АСТ-R модуль зрения, показанный на рис. 3, включает в себя два буфера: один для информации “Где” (местоположение) и один для информации “Что” (значение объекта в визуальной сцене). Эти две системы аналогичны дорсальному (“где”) и вентральному (“что”) потокам в зрительной системе человека [1–3, 8, 52].

Зрительная система согласно АСТ-R представляет собой имитацию фиксации и движений глаз и может следить за положением на экране и перемещать свое внимание (фиксировать взгляд на объекте), чтобы выполнять следящие движения глаз. Объединение фрагментов расположения объектов и их семантических контекстов становится доступным для центральной производственной системы, чтобы принять решение и привести к поведению: например, переключению визуального внимания.

В модели периодического внимания для классификации изображений предлагается обучение нейронной сети с использованием вознаграждения в форме отрицательной перекрестной энтропии, повышающего информативность сигнала подкрепления [47]. Полезным инструментом для анализа изображений при разработке систем искусственного интеллекта является обучение сверточных нейронных сетей с использованием признаков, характерных для биологических систем [45, 48].

Успешное применение модели зрительного внимания, реализованной в когнитивной архитектуре АСТ-R, продемонстрировано согласно

результатам анализа изменений амплитуды когерентности тета ритма, вычисленных при многоканальной регистрации ЭЭГ [73]. Показано, что динамика ресурса рабочей памяти согласно модели представлена тета осцилляциями в теменной коре, тогда как динамика декларативной памяти модели, зрительного восприятия и процедурных ресурсов – в задних областях. Предсказания межмодульной коммуникации в процессах идентификации стимула и консолидации цели ассоциируются с избирательным увеличением когерентности в прогнозируемые моменты времени.

Для распознавания и категоризации информации в АСТ-R предусмотрено ее сохранение и сравнение в памяти. Во время цикла принятия решений продукционные правила используются для анализа шаблонов во всех буферах, которые могут представлять внутреннюю и внешнюю информацию. Эти правила состоят из условий и действий в соответствии с архитектурными обязательствами относительно представлений внутренней и внешней информации в буферах и в симулированном “уме”. Правила, соответствующие текущей цели, сопоставляются с набором буферов, подключенных к центральному процессору и на основе сравнения выбирается и применяется то, которое является допустимым или соответствует наибольшей полезности. Правило может иметь несколько действий, и они могут передавать команды восприятию или двигательному модулю и/или изменять значения любого буфера, обновляя декларативную или целевую память или помещая новую команду в зрительный или двигательный модули. Улучшение выбора решения осуществляется на основе обучения новым альтернативам.

Модуль намерений может выполнять обновление содержимого любого слота, а также его очистки и сохранения отдельного фрагмента цели в декларативной памяти или создание нового фрагмента цели по запросу. Его буфер “Цель” содержит текущее состояние элемента управления и используется для поддержания задачи модели и служит источником активации для декларативного извлечения памяти. Модуль цели ассоциируется с передней цингулярной корой (рис. 3, АСС), а процедурный модуль – с базальными ганглиями.

Декларативная архитектура памяти в АСТ-R осуществляет имитацию человеческой памяти. Предусмотрены правила, учитывающие скорость извлечения воспоминаний и частоту их использования. Эффект “веера” (насколько хорошо связаны разные следы памяти) и порог воспоминаний влияют на время извлечения данного воспоминания, которое задается в модели условиями поиска. Затем полученная память используется для создания поведения [11]. В противном случае, если нужный след памяти не может быть извле-

чен, модель должна иметь стратегии для решения этой проблемы, иначе она перестанет работать. Чтобы избежать этого предлагаются механизмы, в которых связанные воспоминания могут быть сопоставлены или объединены (“смешивание воспоминаний”) или следование частичному соответствию правил текущему состоянию знаний [64]. Механизм с наибольшим обучающим эффектом в АСТ-R — усиление, укрепление и снижение времени поиска декларативной памяти по мере извлечения и использования воспоминаний.

Для измерения субъективной умственной нагрузки, которая сопровождает эффект гистерезиса при переходах между задачами и требованиями на основе модели АСТ-R были разработаны условия выполнения мультизадачи с разной нагрузкой и выявлены связанные с ней различия в нейронных сетях, вычисленных согласно ЭЭГ на альфа и бета частотах [38]. Обнаружен эффект гистерезиса, возникающий на нескольких уровнях анализа: поведенческом, субъективной умственной нагрузки и эффективной связи сетей мозга, в частности связей префронтальной и цингулярной коры. Авторы заключают, что результаты, касающиеся нейронных механизмов эффектов гистерезиса в многозадачных средах, могут быть использованы в будущих нейрокогнитивных моделях для прояснения направления и силы причинно-следственной связи Грейнджера при изменении спроса, расширяя понимание когнитивной обработки, интерпретируемой с помощью данных ЭЭГ. Не только сложность или тип задачи, или объем памяти, но и такие психические функции как эмоциональная и мотивационная регуляция ментальных процессов может быть представлена как суперпозиция низкочастотных и высокочастотных ритмов ЭЭГ, отражающая функциональное взаимодействие структур мозга, в том числе их резервы [62].

Сопоставление картирования функциональной активности мозга с применением фМРТ при реализации разных задач и когнитивной архитектуры АСТ-R продемонстрировало хорошее соответствие предсказаний модели для модуля проблемного состояния, меньшее — для декларативной памяти и лучшие различия решения двух типов проблем при почти идентичном ответе согласно данным фМРТ [13].

Учитывая значимый вклад эмоций в регуляцию когнитивных процессов, в частности, памяти, ее модель дополняется компонентами аффективной оценки информации, основанной на результатах психологических и нейрофизиологических исследований. Для выполнения задачи требуется интеграция оценок, воплощенных в соответствующих модулях: позитивных эмоций согласно функциональной активности вентральных отделов стриатума и паллидума, как структур, опосредующих награду выбранной деятельности, и негативных эмо-

ций (опасности) согласно функциональной активности инсулы [49, 63]. Предложенная авторами система эмоциональной регуляции эпизодической памяти с одной стороны создает модель проверки более обширного взаимодействия структур мозга в аффективной регуляции когнитивных функций и поведения, а с другой — расширяет когнитивную архитектуру виртуальных агентов и роботов, улучшая их обучение процессам планирования и принятия решения за счет эмоциональной оценки ситуации [70].

Например, с использованием данных фМРТ показано, что в эмоциональную оценку предъявленных эмоциогенных стимулов (стимулов из атласа аффективных состояний — IAPS) вовлекаются не только структуры лимбической системы и префронтальной коры, но и система мозга по умолчанию (Default Mode Network), и система когнитивной переоценки (Cognitive Reappraisal Network), что указывает на широкое индивидуальное разнообразие нейронных сетей эмоциональной регуляции [53].

Согласно когнитивной архитектуре, основанной на теории двойных процессов Канемана [37], долговременная память моделируется как нейронная сеть, развивающаяся при взаимодействии с окружающей средой. Рабочая память представляет буфер, содержимое которого преобразуется в соответствии с правилами, хранящимися в долговременной памяти. В этой архитектуре этапы символического и субсимвольного рассуждений могут быть объединены, а вычисления с ограниченными ресурсами представлены в диапазоне от формальных доказательств до ассоциативных цепочек [71]. Традиционные вычислительные модели включают символические модели, такие как автоматические средства доказательства теорем [31], субсимвольные модели (например, искусственные нейронные сети (ИНС) [65] и вероятностные модели, такие как байесовские сети [60]).

Теория двойного процесса в моделировании когнитивной архитектуры используется, чтобы сохранить важное, но часто игнорируемое различие между реальностью (восприятием) и воображением. Архитектура основана на двух системах памяти: долговременной памяти (представляет собой автономную систему знаний, которая автоматически развивается посредством взаимодействия с окружающей средой) и рабочей памяти (как система памяти, используемая для текущих ограниченных по ресурсам операций). Эти операции включают моделирование арифметических вычислений, доказательства высказываний, генерации последовательностей, классификации, ассоциации и предположения. Таким образом, символическая и субсимвольная обработка могут сосуществовать и взаимодействовать друг с другом в этой монолитной архитектуре.

Символические структуры в АСТ-R представляют когнитивные процессы в функциональных системах мозга как процедурные правила операций со знаниями, т.е. правила извлечения и проверки накопленных знаний и представления о средствах и путях получения новых знаний.

Субсимволические системы исполняют математические операции для функциональных систем в каждом модуле, включая абстрактные репрезентации элементов (chunks), правил и скорости их выполнения [57].

Модуль двигателя (моторный) получает запросы команд через буфер двигателя, и эти команды указывают, как выводить действия во внешний мир. В АСТ-R имеется небольшой набор команд для набора текста на клавиатуре и перемещения мыши в окне, а некоторые исследователи расширили этот подход дополнительным кодом для управления автомобилями или роботами.

АСТ-R может запечатлевать процедурные воспоминания (т.е. накопленных правил выполнения предыдущих действий). В версиях АСТ-R 6 и 7, если два правила срабатывают достаточно близко друг к другу, они могут быть объединены в одно. В свою очередь время срабатывания этого правила часто зависит от извлечения декларативной памяти, т.е. механизмы декларативного и процедурного знания взаимодействуют. Дальнейшее улучшение перцептивно-моторных возможностей АСТ-R планируется на основе воспоминаний, включающих синтез ощущений (например, запаха и звука) или эмоций и семантики [64].

Инструменты для работы с АСТ-R даны в общем репозитории: <http://act-r.psy.cmu.edu>. Поведение может описываться с применением нескольких высокоуровневых языков, которые позволяют представлять иерархические или последовательные задачи [64]. Эти языки, включая Herbal, обладают всеми преимуществами других языков высокого уровня, используемых в информатике, включая плавную интеграцию в системы, созданные на таких широко распространенных языках, как Java; поддерживаемые обширными библиотеками и инструментами; высокой степенью модульности реализации и, следовательно, возможностью более легкого исследования изменений и расширений существующих когнитивных архитектур, а также выполнения сравнительного анализа и их реконструкции за счет меньшего количества операций с данными.

Когнитивная архитектура АСТ-R является одновременно и психологической теорией, и структурой моделирования для построения когнитивных моделей, которые придерживаются принципов теории. Модели АСТ-R дают множество прогнозов, включая элементы ответа, какие знания требуется использовать, частоту ошибок при выполнении задания или какая функциональная

система мозга используется для организации поведения, обучения или забывания. АСТ-R можно использовать в комбинации с данными фМРТ двумя способами: 1) данные фМРТ применять для оценки и ограничения модели в АСТ-R с помощью предопределенного анализа области интереса (ROI) и 2) прогнозы из АСТ-R модели могут использоваться для обнаружения нейронных коррелятов модельных процессов и представлений с помощью основанного на моделях анализа фМРТ или 3) использовать АСТ-R в сочетании с данными фМРТ [13].

Так как человеку приходится обычно решать множество задач, выбирая среди них приоритетные, то в развитие АСТ-R предлагается ввести параметр “сложность задания” и модуль переключения задач дополнительно к модулям прерывания и запуска выполнения задания [17, 57]. Чем труднее задача, тем больше времени на нее затрачивается и больше вероятность отказа и переключения на другую деятельность при сохранении этой ситуации в памяти. Поэтому для выполнения сложной задачи требуется учитывать ее трудность, отличительные черты, интерес, приоритет и затрачиваемое время [74]. Одним из психофизиологических показателей трудности задачи является степень расширения зрачка и соответствующее переключение деятельности [36]. При разработке нейросетевых архитектур для решения таких задач предлагается обучение с динамически настраиваемой структурой вычислений по принципу наименьшего действия [46, 48].

Фактором переключения могут быть эмоции, возникшие вследствие рассогласования сложности задачи и способности ее решить. Орбито-фронтальная кора играет ключевую роль в этом процессе и имеет взаимосвязи с базальными ганглиями, которые представлены в АСТ-R процедурным модулем, выполняющим функции стриатума (рис. 3). Эти связи представлены несколькими субсимвольными уравнениями, чтобы количественно оценить дисбаланс между сложностью текущей задачи и способностью исполнителя. Дополнительно эти уравнения введены в процедурный модуль, так как текущая версия АСТ-R не имеет модуля, отражающего функции орбитофронтальной коры в регуляции эмоций [57].

Следующий шаг в поведении модели должен представлять решение о выполнении другой задачи с соответствующим освобождением буфера текущей или ее продолжении согласно доминирующей цели. Для этого АСТ-R содержит алгоритмы правила “переключить решение” или “переключить задачу”. Сравнительный анализ переключения деятельности в зависимости от сложности игровой задачи выявил ограничения, связанные с индивидуальным непостоянством решения и большим эффектом консерватизма у людей, что

предлагается использовать в дальнейшем для улучшения разработанной модели [57].

Метод когнитивного моделирования использовался для понимания процессов, лежащих в основе динамического принятия решений в сложной системе с применением модели ACT-R [61]. Модель решает задачу категоризации, сначала апробируя однопризнаковые стратегии как начальное обучение, а затем, в результате многократной отрицательной обратной связи, переключаясь на двухпризнаковые стратегии или обратное обучение вследствие непредвиденных обстоятельств. Данные моделирования имели большую дисперсию и более низкую общую производительность по сравнению с данными человека, что может быть связано с предпочтениями восприятия или дополнительными знаниями и правилами, применяемыми участниками. Из-за больших индивидуальных различий в эффективности принятия решений информация о лежащих в их основе когнитивных процессах, полученная на основе поведенческих и нейрофизиологических исследований, может помочь оптимизировать будущие приложения модели, чтобы улучшить соответствие результатов и использовать для понимания других областей когнитивной деятельности.

Еще одной популярной когнитивной архитектурой является **SOAR** (State, Operator And Result) [43]. Цель **SOAR** — осуществить рациональное поведение, поддерживая все возможности, требуемые от обычного интеллектуального агента. Архитектура **SOAR** состоит из представления 1) структуры задач и подзадач, 2) долговременной памяти, 3) кратковременной памяти, 4) механизма генерирования целей и 5) механизма обучения. В совокупности эта архитектура предоставляет средства, облегчающие реактивное принятие решений, ситуационную осведомленность, рассуждения, понимание, планирование и обучение.

SOAR поддерживает три типа долговременной памяти: процедурную, семантическую и эпизодическую. Процедурная память представляет собой практические знания, семантическая — факты, а эпизодическая — опыт. Долговременная память **SOAR** представлены в виде операторов программы и правил типа *if/then/else*. Эти правила предварительно определены во входном файле, но могут быть изменены или созданы во время выполнения. Долговременная память внутренне организована в соответствии с проблемным пространством и доступна для поиска.

Кратковременная или рабочая память, — это знания о текущей ситуации. Рабочая память создается в ответ на изменения в восприятии окружающей среды. Она содержит как данные о воспринимаемом состоянии, так и знания, извлеченные из долговременной памяти. Решения принимаются на основе доступных знаний рабочей памяти или

правил, которые обеспечивают путь перехода от текущего состояния к некоторому будущему состоянию. Например, для предсказания эффективности зрительно-пространственной памяти могут быть полезны метрики, основанные на гештальт-принципе близости, реализованном в виде окрестностей фон Неймана и Мура [12].

Цель системы состоит в том, чтобы в конечном итоге перейти в состояние, которое завершает поставленную задачу. Если прямой переход недоступен из-за пробела в знаниях, **SOAR** пытается принять решение на основе имеющихся. После принятия решения результат или эффективность перехода сохраняется в долговременной памяти. Если переход никогда ранее не выполнялся, новое правило автоматически генерируется и сохраняется, чтобы заполнить пробел в знаниях в долговременной памяти.

Для обеспечения реалистичного поведения требуются обширные базы знаний. Например, **TacAir-Soar** представляет собой модель пилота-истребителя [33] и содержит более 7500 правил для полуреалистичного управления смоделированным самолетом в ходе тренировочных упражнений в реальном времени, что делает ее одной из крупнейших полевых экспертных систем. Решения о взлете не компилируются и не предопределяются заранее, а принимаются на основе соответствующих долгосрочных и практических знаний.

SOAR может рассматриваться как прямой преемник **GPS** (общий решатель задач [55]), созданный на основе предположения, что механизмы решения задач являются ключом к человеческому познанию и интеллекту. Целью модели **TacAir-Soar** было создание нескольких смоделированных пилотов, которые могут участвовать в крупномасштабных симуляциях боевых действий вместе с пилотами-людьми и другим персоналом. Основным критерий успеха заключается в том, действуют ли модели как настоящие пилоты и, следовательно, вносят свой вклад в опыт, верный для людей, участвующих в моделировании.

TacAir-Soar имеет впечатляющие характеристики и достижения. Программа способна выполнять широкий спектр миссий и может общаться с диспетчером и другими пилотами, используя естественный (хотя и ограниченный) язык. Система была успешно опробована в крупномасштабном синтетическом моделировании театра военных действий [33], в котором участвовало 3700 машин с компьютерным управлением, среди которых примерно 100 самолетов управлялись моделями **TacAir-Soar**. Успех модели определялся несколькими составляющими. Во-первых, использовалась иерархия целей с разбиением более крупных целей (например, перехват самолета) на более мелкие цели (например, изменение пеленга). Для поддержки этой целевой структуры

система содержала более 8000 правил производства, которые были получены от экспертов в предметной области, а также стандартной доктрины и тактики. Производственные правила в SOAR предлагают, определяют и реализуют операторы умственных или физических действий.

Когнитивная архитектура CLARION (Connectionist Learning with Adaptive Rule Induction ON-line) — коннекционистское обучение с адаптивным вводом правил в режиме онлайн) — была разработана, чтобы различать явный и неявный уровни поведения и их взаимодействие. В ее основе лежат представления о взаимодействии локализованных микроструктур, которые возбуждают и тормозят друг друга в параллельно осуществляемых операциях психических процессов [65]. CLARION состоит из четырех подсистем: ориентированной на действие (ACS), не ориентированной на действие (NACS), метакогнитивной (MCS) и мотивационной (MS).

ACS обрабатывает процедурные знания, а NACS — декларативные (факты, ассоциации, следы памяти). MS отвечает за работу с мотивациями и заботится об основных потребностях и вытекающих из них целях, которые предназначены для процессов ACS. MCS сочетает цели и подкрепление, наблюдает и выбирает между разными алгоритмами и параметрами системы [69]. Выходные данные этого модуля используются в качестве входных данных для ACS (подсистемы, отвечающей за выбор действий), так что на процесс принятия решений могут влиять мотивы текущего агента.

Каждая из этих систем включает имплицитный и эксплицитный уровень. Эксплицитный содержит набор взаимосвязанных элементов (chunks), каждый из которых представляет концепт и отвечает за явные знания (символические). Имплицитный — это нейронная сеть, обучающаяся с использованием алгоритмов глубокого обучения на основе градиента. Нейроны имплицитного уровня служат атрибутами элементов, представляя таким образом разные неявные знания (субсимвольные). Ввод данных в CLARION осуществляется через пары размер — значение, которые представляют, соответственно, тип информации и соответствующее ключу значение.

Как и все модули CLARION, его эксклюзивный модуль MS разделен на два уровня: верхний и нижний. Нижний уровень составляют побуждения как внутренние и психологические потребности организма и могут изменяться во времени, поэтому агент должен удовлетворить эти потребности, чтобы вернуться в состояние гомеостаза и расслабления. После того, как побуждения вычислены на нижнем уровне, они отправляются в MCS (мета-когнитивную подсистему), и на основе их значений MCS может добавлять новые цели

в обозначенную структуру целей верхнего уровня MS (ACS может добавлять новые цели непосредственно в эту структура тоже). Цели более конкретны и более явны, чем побуждения, и они хранятся в структуре целей, которая обеспечивает способ представления различных мотиваций и их взаимодействий в агенте. Модуль ACS затем может использовать цели, хранящиеся в структуре целей, для выбора действия.

Элементы ACS представляют концепты, которые комбинируются в правила условий и действий. Если условие соответствует текущей ситуации, рекомендуется действие. Имеется три типа правил: 1) фиксированные (рефлексы и моральные установки, которые не могут быть изменены), 2) с выбором улучшения и 3) правила на основе обучения (генерируются, изменяются и специализируются). Базовый уровень активации системы отражает частоту и время использования определенного правила. Полезность действия определяется его успешностью и ценой, а дальнейший выбор осуществляет MCS.

Элементы, представляющие NACS — это факты, ассоциации и установки. Они могут быть активированы за счет сети элементов, действий ACS, ассоциаций, их атрибутов на имплицитном уровне или подобий. Сила каждого из элементов определяется суммой этих составляющих и ослабевает или исчезает из памяти в случае неиспользования. Совершенствование NACS включает частоту распределения разных ситуаций и механизм подкрепления для улучшения обучения, а для мотивационной подсистемы — процесс оптимизации целей и предотвращение несостоятельного поведения вследствие сравнения новой цели и текущей [68].

В CLARION вероятность организации соответствующего поведения определяется базовым уровнем активации, который в свою очередь зависит от частоты ранее использованного правила или элемента. При этом имеется несколько путей достигнуть разных репрезентаций одной и той же проблемы: за счет уровней ее представлений, временных параметров или контроля MCS.

Недавние разработки в области исследования моделирования функциональных связей расширяют понимание данных нейровизуализации человека: от выявления изменений в региональных амплитудах активации до детального картирования крупномасштабных сетей мозга. Связывание сетевых и познавательных процессов требует развития теоретических основ, алгоритмов и применяемых экспериментальных подходов для перехода от описательного к объяснительному механизму когнитивных эффектов. Вопросы сетевой нейробиологии охватывают исследование когнитивной значимости сетей в состоянии покоя, спонтанную динамику сети или вызванную зада-

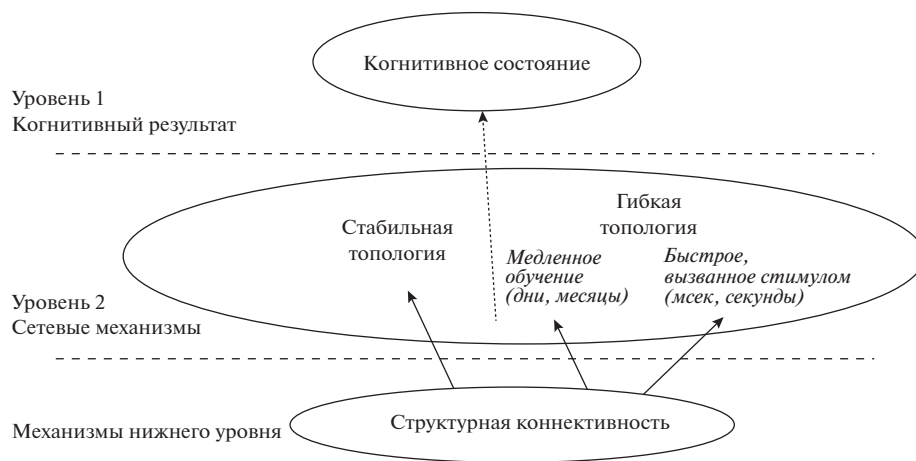


Рис. 4. Механизмы связи различных когнитивных состояний.

чей, а также как идентифицировать направленные или “эффективные” связи и как применять многомерный анализ паттернов на сетевом уровне. Моделирование когнитивной структуры позволяет выделить механистическое взаимодействие сетевых компонентов, которые остаются “стабильными” в разных предметных областях, и более “гибкие” компоненты, связанные с реконфигурацией по заданию. Применение различных аналитических подходов и надежных экспериментов дает возможность сопоставления формализованного когнитивного разума и крупномасштабных сетевых механизмов человеческого мозга [51].

Механизм сетевого уровня связывает взаимодействие между “стабильными” и “гибкими” пространственными компонентами с возникновением разных когнитивных состояний. “Гибкий” пространственный компонент сетевого механизма может быть разделен функционально различными временными компонентами, работающими в “медленных” и “быстрых” временных масштабах (связанных с обучением и реакцией, вызванной стимулом, соответственно) (рис. 4). Связи между стабильными, “медленными” гибкими и “быстрыми” гибкими сетевыми компонентами соответствуют различным лежащим в их основе нейрофизиологическим механизмам (механизмам нижнего уровня). Все прямые (а не косвенные) функциональные связи подкрепляются прямыми структурными связями с разделением на пространственно устойчивые и гибкие компоненты, обусловленные отсутствием или наличием динамики, соответственно.

Сетевые механизмы, формализованные таким образом, представляют прогресс по сравнению с описательными сетевыми отображениями состояния покоя.

Ключевой вопрос, привлекающий внимание при разработке когнитивной архитектуры: обеспечение гибкого выбора стратегии поведения на

основе заложенных правил. Эта же проблема рассматривается в рамках электрофизиологических и топографических исследований функциональных сетей мозга: их интернальных или экстерналиных изменений в ходе обучения, или принятия решения, или специализации при решении задач разной сложности и разного информационного содержания.

Поведенческие исследования демонстрируют значение инструкции, вызывающей реконфигурацию нейронных сетей, обеспечивающих рабочую память и внимание для эффективного выполнения предъявленной задачи [27]. Подобным образом правило, заложенное в модели, определяет каскад операций, выполняемых в искусственной нейронной сети.

Согласно нейрофизиологическим данным намерение выполнить инструкцию может вызывать автоматическую двигательную активацию [22] или вовлекать различные области мозга для координации новых стимулов и формирования ответа [19, 29, 30, 58, 5]. При этом изменяется нейронная репрезентация инструктируемого контента в лобно-теменной сети (FPN) [14, 54], которая выполняет быстрый доступ и настройку реализации и высокоэффективного состояния мозга для успешного выполнения задачи [14, 29, 30, 54, 58, 59, 75]. Для моделирования лобно-теменной функции предлагается многоступенчатый процесс последовательного кодирования с начальным кодированием проинструктированной информации в декларативный код. Когда эта информация становится релевантной для поведения, декларативные представления FPN преобразуются в состояние реализации, состоящее из процедурных кодов для упреждающего связывания релевантной перцептивной и двигательной информации, оптимизированного для конкретных требований задачи [15].

Когнитивная гибкость человека отражает способности преобразовывать сложные символические

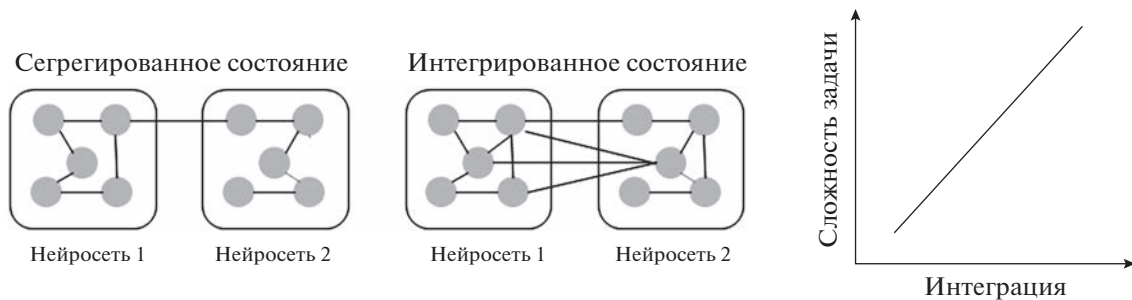


Рис. 5. Примеры изменений топологии сетей и повышения их интеграции в зависимости от сложности задачи.

инструкции в новое поведение. Это преобразование поддерживается двумя нейрокогнитивными состояниями: начальным декларативным знанием о задаче и состоянием реализации, необходимым для оптимального ее выполнения. Решающую роль в этом процессе выполняют лобные и теменные области мозга. Согласно результатам фМРТ в эксперименте с поиском новых согласно инструкции ассоциаций выявлены независимые процедурные и декларативные их репрезентации в лобно-теменных областях. Важно отметить, что степень процедурной активации предсказывала последующие поведенческие характеристики, что свидетельствует о важном вкладе лобно-теменных областей в нейронную архитектуру, которая регулирует когнитивную гибкость [27, 28].

С течением времени мозг переходит через разные состояния, и топология сети мозга, указывающая на интеграцию информации, связана с лучшим выполнением когнитивной задачи [66]. С применением теории графов [16] или кластеризации k -средних [67] обнаружено два таких состояния: с более обособленной структурой сетей при большей связности внутри каждой сети или с большей связностью между сетями, что способствует интеграции информации в мозге, усиливающейся при повышении сложности задачи (рис. 5).

Сдвиги функционального состояния в значительной степени обусловлены расширением возможностей взаимодействия лобно-теменной, дорсальной, цингуло-оперкулярной и зрительной сетей. Сдвиг организации сети в сторону интеграции чувствителен к требованиям задач: более интегрированная сетевая структура отмечена при повышении их сложности, и степень этой интеграции определяется не только параметром сложности, но и тем, насколько хорошо участники выполняют задачу и связанным с этим уровнем активации мозга [67].

С применением топической модели когнитивных функций выявлено пространственное соответствие между когнитивными функциями и сетью модулей, каждый из которых выполняет дискретную когнитивную функцию. Так как активность в

локальных узлах внутри модулей не увеличивается при выполнении задач, требующих большего количества когнитивных функций, это демонстрирует автономность функций модулей. Однако соединительные узлы, расположенные там, где активность мозга связана со множеством различных когнитивных функций, проявляют повышенную активность, когда в задаче задействовано больше когнитивных функций. Режимы коннектора поддерживают модульные функции мозга, интегрированные при реализации когнитивных функций [50].

Прогресс в разработке систем гибкой реконфигурации модулей, встроенных в когнитивную архитектуру, связан с полученными в последнее время результатами, описывающими механизмы интеграции или сегрегации нейронных сетей мозга в зависимости от сложности задач и необходимости переключения стратегий: от менее к более эффективным. Так, например, фМРТ картирование активности мозга при выполнении задачи Струпа с изменяющимся соотношением конгруэнтных и неконгруэнтных стимулов показало большую реакцию в активации дорсальной сети внимания (Dorsal Attention Network – DAN) и фронто-париетальной сети (Fronto-Parietal Network – FPN) на неконгруэнтные предъявления стимулов, чем на конгруэнтные. По мере увеличения доли неконгруэнтных проб в блоке функциональная связность усиливалась в пределах цингуло-оперкулярной (Cingulo-Opercular Network – CON), FPN, сети по умолчанию (Default Mode Network – DMN), DAN и сети значимости (Salience Network – SN), и сопровождалась усилением связанности между CON и DAN/SN и между DMN и CON/DAN/SN, но связь ослаблялась между FPN и вентральной сетью внимания (Ventral Attention Network – VAN). Усиление связности внутри CON, внутри FPN и между CON и SN было положительно связано с улучшением поведенческих характеристик [44].

Сила когнитивных архитектур в том, что их реализация в виде компьютерных программ обеспечивает достаточно высокую степень точности выполнения изучаемых задач, что дает доказательства их

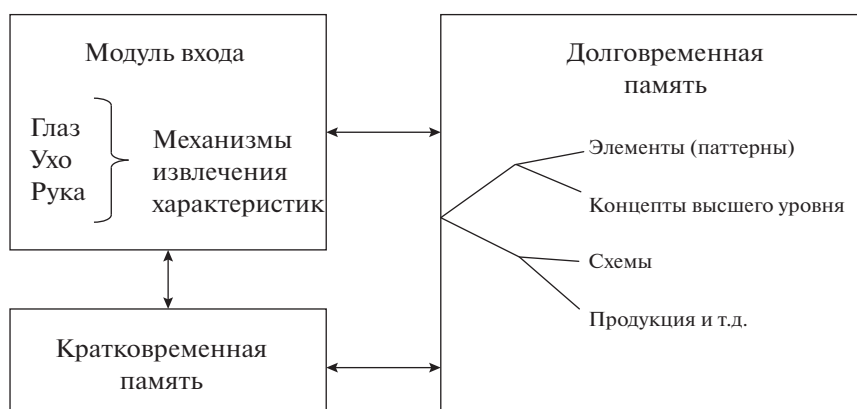


Рис. 6. Ключевые компоненты CHREST архитектуры.

полезности в проектировании искусственного интеллекта и постановке новых экспериментов в нейрофизиологических исследованиях. Успех, достигнутый при моделировании реального человеческого поведения, можно оценить с помощью таких показателей, как движения глаз, время реакции и количество ошибок. Адекватность соотношения психометрических показателей выполнения разных заданий и регионарной специфики активации соответствующих областей коры показана, например, сопоставлением нейронной архитектуры исполнительных функций и реализации ответной реакции или ее торможения [21].

Архитектура CHREST (Chunk Hierarchy and REtrieval Structures — иерархия элементов и структуры извлечения) [23–26, 41] моделирует данные в ряде областей, например, в экспертном поведении в настольных играх, решении проблем в физике, овладение первым языком или имплицитное обучение. CHREST включает структуры кратковременной памяти (STM), долговременной памяти (LTM) и моделирует познание как продукт взаимодействия перцептивного обучения, извлечения памяти и процессов принятия решений. Центральная идея заключается в том, что “познание есть восприятие” [18]. То есть, архитектура постулирует тесное взаимодействие между восприятием, обучением и памятью: знание в модели CHREST направляет внимание и восприятие, а восприятие, в свою очередь, направляет изучение нового знания.

Все познавательные операции, выполняемые системой CHREST, имеют параметры с фиксированными временными параметрами, что позволяет сравнивать человеческое и смоделированное поведение (подробности см. в [18]; техническую спецификацию CHREST можно найти на сайте www.CHREST.info). Поведение CHREST ограничено объемом кратковременной зрительной памяти (3 фрагмента), относительно медленной скоростью заучивания новых элементов (8 секунд для создания нового фрагмента) и временем, кото-

рое требуется для передачи информации от долговременной к кратковременной памяти (50 мс). Акцент на когнитивных ограничениях контрастирует с такими архитектурами, как SOAR (State, Operator And Result), где упор делается на выполнение сложного интеллектуального поведения без наложения многих ограничений на архитектуру (например, SOAR обладает неограниченным объемом рабочей памяти). Таким образом, по сравнению с другими архитектурами CHREST может показаться очень строгой системой. Однако это мощная динамическая система, управляемая встроенными возможностями CORE Metadata, citation и подобными документами на core.ac.uk, что позволяет охватить широкий спектр моделей поведения при взаимодействии с окружающей средой.

Три основных компонента CHREST показаны на рисунке 6: механизмы и структуры взаимодействия с внешним миром (модуль входа); модули кратковременной памяти, которые содержат информацию из различных модальностей ввода; модули долговременной памяти, в которых хранится информация, находящаяся в “сети фрагментации”.

Сеть фрагментации — это дискриминационная сеть, динамический рост которой является совместной функцией предыдущих состояний системы и входных данных из окружающей среды. Каналы визуального ввода-вывода (и связанные с ними элементы кратковременной памяти) были исследованы на моделях шахматного мастерства, где моделировались реальные движения глаз мастеров и новичков [18]. Такой смоделированный глаз имеет решающее значение для понимания взаимодействия между информацией низкого уровня, такой как визуальные стимулы, и познанием высокого уровня, таким как концепции. Слуховые каналы были исследованы в модели приобретения словарного запаса [32], которая имитирует то, как дети учат слова, используя фонематическую информацию.

Процесс, называемый дискриминацией, создает новые “узлы” в сети элементов (chunks), а процесс ознакомления постепенно добавляет информацию к существующим узлам. В системе предусмотрен механизм создания высокоуровневых структур из перцептивной информации с помощью формирования шаблона, для чего используется как стабильная информация (для создания ядра схемы), так и переменная информация (для создания ее слотов). Важным нововведением является создание латеральных связей (связей сходства, производственных связей, связей эквивалентности и порождающих связей) между узлами [24]. CHREST объясняет развитие опыта приобретением большого количества структур знаний и установлением связей между ними.

Решение CHREST состоит из трех частей, каждая из которых ведет к уменьшению объема информации. Во-первых, ограниченная емкость поля зрения исключает значительное количество информации, поступающей из окружающей среды. Во-вторых, знание того, что система приводит в действие еще больше ограничивает объем обрабатываемой информации. Дальнейшее сокращение информации обусловлено ограниченным объемом памяти. Таким образом, CHREST избирательна, как и когнитивная система человека.

В CHREST связь между восприятием и познанием может быть настолько тесна, что различие между этими двумя наборами механизмов практически исчезает. Фокус внимания определяет, какая информация будет усвоена. Затем движения глаз и, следовательно, внимание будут направляться предыдущими знаниями, что повышает вероятность того, что система обратит внимание на те функции, которые были важны в прошлом и приводили к обучению, и, соответственно, должны быть важны в будущем. Этот цикл “восприятие—обучение—восприятие” является еще одним способом, с помощью которого CHREST решает проблему фрейма, поскольку он приводит к избирательности внимания, что еще больше снижает объем информации, извлекаемой из окружающей среды, и позволяет реагировать в режиме реального времени.

Предсказания поведения, сделанные с использованием CHREST, подтверждены эмпирическими данными: например, припоминанием шахматных позиций, которые создаются путем случайной замены фигур игровой позиции на доске, или моделированием эмпирических явлений при раннем усвоении синтаксических категорий [41].

CHREST пригодна для моделирования экспериментов по категоризации. В первых моделях CHREST в основном предлагались отдельные узлы, имитирующие концепции, используемые людьми. Тип сетей фрагментации, созданный в CHREST,

содержит и другие возможности. Естественная интерпретация этих сетей заключается в том, что понятия не отображаются в отдельные фрагменты (или даже в отдельные шаблоны), а скорее соответствуют подмножеству узлов, в той или иной степени связанных между собой латеральными связями. С этой точки зрения концепты гораздо более распределены, чем в стандартных символических моделях, и приобретают черты того, как концепты представлены в естественных нейронных сетях [25]. Преимущество использования CHREST заключается в предоставлении механизмов, объясняющих, как узлы в ИНС и связи между ними приобретаются автономно в режиме реального времени, как они связаны с перцептивным вводом, как на них влияет структура окружающей среды и как они могут интегрировать информацию в различных модальностях.

Практическое применение в психологии и нейрофизиологии когнитивных архитектур, смоделированных в рамках разных подходов, не подразумевает каких-либо ограничений, так как все они в разной степени опираются на те компоненты механизмов когнитивной деятельности, основные закономерности которых были выявлены при изучении познавательной деятельности человека. Постепенно сокращается разрыв между символическими и нейронными сетями, разрабатываются комбинированные архитектуры, сочетающие модули разных когнитивных архитектур (например, Leabra и ACT-R [42]). Цель такого объединения заключается в достижении баланса в требованиях ограничения возможных вариантов человеческого поведения и информационно-го объема моделей.

Описанные примеры наиболее широко известных моделей когнитивной архитектуры позволяют дать прогнозы эффективности восприятия и селекции информации, какие знания и процедуры требуются для оптимального решения задачи, ожидаемую частоту ошибок при выполнении задания и какая функциональная система мозга используется для организации поведения. Совершенствование и дополнение существующих моделей когнитивной архитектуры следует рассматривать как перспективу развития когнитивной нейронауки, понимания закономерностей формирования и организации нейронных систем естественного интеллекта и наиболее перспективных путей разработки искусственного интеллекта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бондарко В.М., Данилова М.В., Красильников Н.Н., Леушина Л.И., Невская А.А., Шелепин Ю.Е. Пространственное зрение. СПб: Наука, 1999. 224 с.
2. Глезер В.Д. Механизмы опознания зрительных образов. Л: Наука, 1966. 203 с.

3. Глезер В.Д. Зрение и мышление. СПб: Наука, 1993. 248 с.
4. Красильников Н.Н. Передача, прием и восприятие изображений. М.: Радио и связь, 1986. 246 с.
5. Малашин Р.О. Принцип наименьшего действия в динамически конфигурируемых системах анализа изображений // Оптический журнал. 2019. Т. 86. № 11. С. 5–13.
6. Шелепин Ю.Е. Введение в нейроиконику: СПб: Троицкий мост, 2017. 352 с.
7. Anderson J.R. How can the human mind exist in the physical universe? New York, NY: Oxford University Press. 2007.
8. Anderson J.R., Bothell D., Byrne M.D., Douglass S., Lebiere C., Qin Y. An integrated theory of the mind // Psychological Review. 2004. V. 111. № 4. P. 1036–1060
9. Anderson J.R., Farrell R., Sauers R. Learning to program in LISP // Cognitive Science. 1984. V. 8. P. 87–129.
10. Anderson J.R., Lebiere C. The Atomic Components of Thought. Mahwah, NJ: Erlbaum. 1998.
11. Anderson J.R., Reder L.M. The fan effect: New results and new theories // J. Experimental Psychology: General. 1999. V. 128. P. 186–197.
12. Bakaev M., Razumnikova O. What makes a UI Simple? Difficulty and complexity in tasks engaging visual-spatial working memory // Future Internet. 2021. V. 13. № 1. Ar. 21.
<https://doi.org/10.3390/fi13010021>
13. Borst J.P., Nijboer M., Taatgen N.A., van Rijn H., Anderson J.R. Using data-driven model-brain mappings to constrain formal models of cognition // PLoS One. 2015. V. 10. № 3. Ar. e0119673.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119673>
14. Bourguignon N.J., Braem S., Hartstra E., De Houwer J., Brass M. Encoding of novel verbal instructions for prospective action in the lateral prefrontal cortex: evidence from univariate and multivariate functional magnetic resonance imaging analysis // J. Cogn. Neurosci. 2018. V. 30. P. 1170–1184.
15. Brass M., Liefoghe B., Braem S., De Houwer J. Following new task instructions: Evidence for a dissociation between knowing and doing // Neurosci. Biobehav. Rev. 2017. V. 81. P. 16–28.
16. Bullmore E., Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems // Nat Rev Neurosci. 2009. V. 10. № 3. P. 186–198.
17. Czerwinski M., Horvitz E., Wilhite S. A diary study of task switching and interruptions // In Proceedings of the Conference on Applications, Technologies, Architectures, and Protocols for Computer Communications. 2004. P. 175–182.
18. De Groot A.D., Gobet F. Perception and memory in chess: Heuristics of the professional eye. Assen: Van Gorcum. 1996. 346 p.
19. Demanet J., Liefoghe B., Hartstra E., Wenke D., De Houwer J., Brass M. There is more into ‘doing’ than ‘knowing’: the function of the right inferior frontal sulcus is specific for implementing versus memorising verbal instructions // Neuroimage. 2016. V. 141. P. 350–356.
20. Duch W., Oentaryo R., Pasquier M. Cognitive Architectures: Where do we go from here? Frontiers in Artificial Intelligence and Applications Conference: Artificial General Intelligence. 2008. V. 171. P. 122–136.
21. Engelhardt L.E., K. Harden P., Tucker-Drob E.M., Church J.A. The neural architecture of executive functions is established by middle childhood // Neuroimage. 2019. V. 185. P. 479–489.
22. Everaert T., Theeuwes M., Liefoghe B., De Houwer J. Automatic motor activation by mere instruction // Cogn. Affect. Behav. Neurosci. 2014. V. 14. P. 1300–1309.
23. Gobet F. Chunking Models of Expertise: Implications for Education // Appl. Cognit. Psychol. 2005. V. 19. P. 183–204.
24. Gobet F., Lane P.C.R., Croker S., Cheng P.C.H., Jones G., Oliver I., Pine J.M. Chunking mechanisms in human learning // Trends in Cognitive Sciences. 2001. V. 5. P. 236–243.
25. Gobet F., Lane P.C.R., Lloyd-Kelly M. Chunks, Schemata, and Retrieval Structures: Past and Current // Computational Models Front Psychol. 2015. V. 6. Ar. 1785.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01785>
26. Gobet F., Simon H.A. Five seconds or sixty? Presentation time in expert memory // Cognitive Science. 2000. V. 24. № 4. P. 651–682.
27. González-García C., Formica S., Wisniewski D., Brass M. Frontoparietal action-oriented codes support novel instruction implementation // NeuroImage. 2021. 226. Ar. 117608
28. González-García C., Formica S., Liefoghe B., Brass M. Attentional prioritization reconfigures novel instructions into action-oriented task sets // Cognition 2020. V. 194. Ar. 104059.
<https://doi.org/10.1016/j.cognition.2019.104059>
29. González-García C., Mas-Herrero E., de Diego-Balaguer R., Ruz M. Task-specific preparatory neural activations in low-interference contexts // Brain Struct. Funct. 2016. V. 221. № 8. P. 3997–4006.
30. Hartstra E., Waszak F., Brass M. The implementation of verbal instructions: Dissociating motor preparation from the formation of stimulus–response associations // Neuroimage. 2012. V. 63. P. 1143–1153.
31. Harrison J. Handbook of practical logic and automated reasoning. Cambridge University Press, 2009. 1305 p.
32. Jones G., Gobet F., Pine J.M. Linking working memory and long-term memory: a computational model of the learning of new words. Dev Sci. 2007. V. 10. № 6. P. 853–873.
33. Jones R.M., Laird J.E., Nielsen P.E., Coulter K., Kenny P., Koss F. Automated Intelligent Pilots for Combat Flight Simulation // AI Magazine. 1999. V. 20. № 1. P. 27–42.
34. Jones G., Gobet F., Pine J.M. Linking working memory and long-term memory: A computational model of the learning of new words // Developmental Science. 2007. V. 10. № 6. P. 853–873.
35. Jones G., Gobet F., Pine J.M. Computer simulations of developmental change: The contributions of working memory capacity and long-term knowledge // Cognitive Science. 2008. V. 32. № 7. P. 1148–1176.

36. *Katidioti I., Borst J.P., Taatgen N.A.* What happens when we switch tasks: Pupil dilation in multitasking // *J. Exp. Psychol. Appl.* 2014. V. 20. P. 380–396
37. *Kahneman D.A.* perspective on judgment and choice: mapping bounded rationality // *American psychologist.* 2003. V. 58. № 9. P. 697–720.
38. *Kim N.Y., House R., Yun M.H., Nam C.S.* Neural Correlates of Workload Transition in Multitasking: An ACT-R Model of Hysteresis Effect // *Front Hum Neurosci.* 2019. V. 12. Ar. 535.
39. *Kotseruba I., Tsotsos J.K.* A review of 40 years of cognitive architecture research: Focus on perception, attention, learning and applications // *arXiv preprint: 1610.08602.* 2016.
<https://doi.org/10.48550/arXiv.1610.08602>
40. *Lane P.C.R., Gobet F., Smith R.L.* Attention Mechanisms in the CHREST Cognitive Architecture. In: *Palletta L., Tsotsos J.K.* (eds) *Attention in Cognitive Systems.* WAPCV 2008. Lecture Notes in Computer Science. 2009. V. 5395. Springer, Berlin, Heidelberg.
https://doi.org/10.1007/978-3-642-00582-4_14
41. *Lane P.C.R., Gobet F.* Perception in chess and beyond: Commentary on Linhares and Freitas (2010)' // *New Ideas in Psychology.* 2011. V. 29. P. 156–161.
42. *Lebiere C., O'Reilly R., Jilk D., Taatgen N.A., Anderson J.R.* The SAL integrated cognitive architecture. In A. Samsonovich (Ed.). *Biologically inspired cognitive architectures: Papers from the AAAI 2008 Fall Symposium* Menlo Park, CA: AAAI Press. 2009. P. 98–104.
43. *Lehman J.F., Laird J.E., Rosenbloom P.A.* Gentle Introduction to Soar, An Architecture for Human Cognition // *An Invitation to Cognitive Science.* MIT Press. 2006. V. 4.
44. *Li Y., Wang Y., Yu F., Chen A.* Large-scale reconfiguration of connectivity patterns among attentional networks during context-dependent adjustment of cognitive control // *Hum Brain Mapp.* 2021. V. 42. P. 3821–3832.
45. *Malakhova E.Yu.* Information representation space in artificial and biological neural networks // *J. Optical Technology.* V. 87. № 10. P. 598–603.
46. *Malashin R.* Principle of least action in dynamically configured image analysis systems // *J. Optical Technology.* 2019. V. 86. № 11. P. 678–685.
47. *Malashin R.O.* Training an improved recurrent attention model using an alternative reward function // *J. Optical Technology.* 2021. V. 88. № 3. P. 127–130.
48. *Malashin D.O., Malashin R.O.* Efficient hardware implementation of neural networks // *Neural Networks and Neurotechnologies.* *Aleksandrov A.A., Alizade M.R., Andreeva G.O., Andreeva I.G.,* (Eds). St. Petersburg, 2019. P. 187–192.
49. *Martin L., Rosales J.H., Jaime K., Ramos F.* Affective episodic memory system for virtual creatures: The first step of emotion-oriented memory // *Comput Intell Neurosci.* 2021. Ar. 7954140.
<https://doi.org/10.1155/2021/7954140>
50. *Maxwell A., Thomas B.B.T., Yeo and M. D'Esposito.* The modular and integrative functional architecture of the human brain // *PNAS.* 2015. Ar. E6798–E6807.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1510619112>
51. *Mill R.D., Ito T., Cole M. W.* From connectome to cognition: The search for mechanism in human functional brain networks // *Neuroimage.* 2017. V. 160. P. 124–139.
52. *Mishkin M., Ungerleider L.G., Macko K.A.* Object vision and spatial vision: two cortical pathways // *Trends in Neurosci.* 1983. V. 6. P. 414–417.
53. *Moreira J.F.G., McLaughlin K.A., Silvers J.A.* Characterizing the Network Architecture of Emotion Regulation Neurodevelopment // *Cerebral Cortex.* 2021. V. 31. P. 4140–4150.
54. *Muhle-Karbe P.S., Duncan J., Baene W.De, Mitchell D.J., Brass M.* Neural coding for instruction-based task sets in human frontoparietal and visual cortex // *Cereb. Cortex.* 2017. V. 27. P. 1891–1905.
55. *Newell A., Simon H.* GPS, A Program that Simulates Human Thought. In: *Computers and Thought, E.A. Feigenbaum, J. Feldman* (Eds.), R. Oldenbourg KG., 1963. P. 109–124.
56. *Neves D.M., Anderson J.R.* Knowledge compilation: Mechanisms for the automatization of cognitive skills. In: *J. R. Anderson* (Ed.) *Cognitive skills and their acquisition* Hillsdale, NJ: Erlbaum. 1981. P. 57–84.
57. *Oh H., Yun Y., Myung R.* Cognitive Modeling of Task Switching in Discretionary Multitasking Based on the ACT-R Cognitive Architecture // *Appl. Sci.* 2021. V. 11. Ar. 3967.
<https://doi.org/10.3390/app11093967>
58. *Palenciano A.F., González-García C., Arco J.E., Pessoa L., Ruz M.* Representational organization of novel task sets during proactive encoding // *J. Neurosci.* 2019. V. 39. № 42. P. 8386–8397.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0725-19.2019>
59. *Palenciano A.F., González-García C., Arco J.E., Ruz M.* Transient and sustained control mechanisms supporting novel instructed behavior // *Cereb. Cortex.* 2019. V. 29. P. 3948–3960.
60. *Pearl J.* Probabilistic reasoning in intelligent systems: networks of plausible inference. 1988. Elsevier Inc. 152 p.
61. *Prezenski S., Brechmann A., Wolff S., Russwinkel N.A.* Cognitive Modeling Approach to Strategy Formation in Dynamic Decision Making // *Front Psychol.* 2017. V. 8. Ar.1335.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01335>
62. *Razumnikova O., Bakaev M.* Ontology of frequency-spatial organization of brain activity reflecting the cognitive reserves // *International Multi-Conference on Engineering, Computer and Information Sciences (SI-BIRCON).* 2019. P. 0950–0954.
63. *Richards J.M., Gross J.J.* Emotion regulation and memory: the cognitive costs of keeping one's cool // *J. Pers Soc. Psychol.* 2000. V. 79. № 3. P. 410–424.
64. *Ritter F.E. Tehranchi F., Oury J.D.* ACT-R: A cognitive architecture for modeling cognition WIREs // *Cogn Sci.* 2018. Ar. e1488
<https://doi.org/10.1002/wcs.1488>
65. *Rumelhart D., McClelland J.* Parallel distributed processing: Psychological and biological models. The MIT press. 1986. V. 2. 581 p.
66. *Schultz D.H., Cole M.W.* Integrated Brain Network Architecture Supports Cognitive Task Performance // *Neuron.* 2016. V. 92. P. 278–279.

67. Shine J.M., Bissett P.G., Bell P.T., Koyejo O., Balsters J.H., Gorgolewski K.J., Moodie C.A., Poldrack R.A. The dynamics of functional brain networks: Integrated network states during cognitive task performance // *Neuron*. 2016. V. 92. № 2. P. 544–554.
68. Sun R. Anatomy of the Mind: Exploring Psychological Mechanisms and Processes with the Clarion Cognitive Architecture. Oxford University Press. 2016. 481 p.
69. Sun R. The importance of cognitive architectures: An analysis based on clarion // *J. Experimental & Theoretical Artificial Intelligence*. 2007. V. 19. № 2. P. 159–193
70. Slovic P. Affect, Reason, Risk and Rationality // *Notas Económicas*. 2018. № 46. P. 1–10.
71. Strannegård C., von Haugwitz R., Wessberg J., Balkenius C.A. Cognitive Architecture Based on Dual Process Theory. In: Kühnberger K.U., Rudolph S., Wang P. (eds) *Artificial General Intelligence. AGI 2013. Lecture Notes in Computer Science*. 2013. V. 7999. Springer, Berlin, Heidelberg. Doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-39521-5_15
72. Turner B.M., Forstmann B.U., Love B.C., Palmeri T.J., Van Maanen L. Approaches to Analysis in Model-based Cognitive Neuroscience // *J Math Psychol*. 2017. V. 76 (B). P. 65–79.
73. van Vugt M.K. Cognitive architectures as a tool for investigating the role of oscillatory power and coherence in cognition // *Neuroimage*. 2014. V. 85. Pt 2. P. 685–693.
74. Wickens C.D., Gutzwiller R.S., Santamaria A. Discrete task switching in overload: A meta-analysis and a model // *Int. J. Hum. Comp. Stud*. 2015. V. 79. P. 79–84.
75. Woolgar A., Afshar S., Williams M.A., Rich A.N. Flexible coding of task rules in frontoparietal cortex: an adaptive system for flexible cognitive control // *J. Cogn. Neurosci*. 2015. V. 27. P. 1895–1911.

Cognitive Architecture of Cognitive Activity: Modeling and Psychophysiological Assessment

O. M. Razumnikova*

Novosibirsk State Technical University, Novosibirsk, 630073 Russia

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

Abstract—The main approaches to modeling human cognitive activity and the underlying neural mechanisms are described. The systematization of cognitive architectures is given, and such popular models as ACT-R, SOAR, CLARION and CHREST is overviewed with examples of their practical application in psychology and neurophysiology. The use of the developed models of cognitive functions makes it possible to predict the effectiveness of perception and selection of information, which knowledge and procedures are required for the optimal solution of the problem, the expected error rate while task performing, and what functional brain system is used to organize behavior. Improvement and addition of existing models of cognitive architecture is considered as a prospect for the development of cognitive neuroscience, understanding the patterns of intelligence formation and the development of artificial intelligence.

Keywords: cognitive architecture, perception, memory, decision making, emotional regulation, artificial intelligence