

Обзорная статья

УДК 612.82

doi:10.18499/2225-7357-2023-12-1-9-19

1.5.22 – клеточная биология

3.3.1 – анатомия человека



Морфофункциональная организация субфорникального органа

Д. А. Соколов¹✉, Н. Т. Алексеева¹, Д. Б. Никитюк^{2, 3},
С. В. Клочкова⁴, Е. Л. Лушникова⁵

¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

²Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

⁵Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Россия

Аннотация. Настоящий обзор содержит данные литературы, освещающие структуру и функции субфорникального органа (СФО). СФО принадлежит к сенсорной группе образований, расположившихся вокруг III и IV желудочков и составляющих циркумвентрикулярную систему мозга. Несмотря на малые размеры, СФО имеет четыре отдела, которые отличаются друг от друга особенностями цито-, миело- и ангиоархитектоники. Особенности строения гематоэнцефалического барьера в СФО позволяют многим веществам напрямую контактировать с его клеточными элементами. Отличительной чертой СФО является то, что циркулирующие вещества могут пребывать в капиллярах в течение необычно длительного времени. Периваскулярные пространства, располагающиеся вокруг капилляров I и III типов, в виде тонких каналов пронизывают орган и обеспечивают веществам, находящимся в интерстициальной жидкости, обширную площадь поверхности для взаимодействия с рецепторным полем. Характерной особенностью СФО можно считать танициты, чьи переплетающиеся отростки простираются по всему органу и образуют множественные контакты с нейронами и сосудистым руслом. СФО является важным звеном в регуляции гомеостаза. Он принимает участие в регуляции артериального давления и питьевого поведения, осуществляет контроль водно-электролитного баланса и энергетического обмена, а также выступает важным звеном нейроиммунных взаимодействий. Такие структурно-функциональные особенности СФО делают его перспективным объектом нейробиологических исследований.

Ключевые слова: субфорникальный орган, циркумвентрикулярные органы, гематоэнцефалический барьер, перикапиллярные пространства, нейроны, нейроглия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Соколов Д.А., Алексеева Н.Т., Никитюк Д.Б., Клочкова С.В., Лушникова Е.Л. Морфофункциональная организация субфорникального органа // Журнал анатомии и гистопатологии. 2023. Т. 12, №1. С. 9–19. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-1-9-19>

REVIEW ARTICLES

Review article

Morphofunctional Organization of the Subfornical Organ

D. A. Sokolov¹✉, N. T. Alexeeva¹, D. B. Nikityuk^{2, 3},
S. V. Klochkova⁴, E. L. Lushnikova⁵

¹N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

²The Federal Research Centre of Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

⁵Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

Abstract. This review contains literature data covering the structure and functions of the subfornical organ (SFO). The SFO belongs to the sensory group of formations located around the III and IV ventricles and constituting the circumventricular system of the brain. Despite its small size, the SFO has four departments, which differ from each other in the features of cyto-, myelo-, and angioarchitectonics. The structural features of

the blood-brain barrier in the SFO allow many substances to directly contact with its cellular elements. A distinctive feature of the SFO is that circulating substances can stay in the capillaries for an unusually long time. Perivascular spaces, located around type I and III capillaries, penetrate the organ like thin channels and provide the substances in the interstitial fluid with a large surface area for interacting with the receptor field. A characteristic feature of the SFO is tanyocytes, whose intertwining processes extend throughout the organ and form multiple contacts with neurons and the vascular bed. SFO is an important link in the regulation of homeostasis. It takes part in the regulation of blood pressure and drinking behavior, controls the water and electrolyte balance and energy metabolism, and also acts as an important link in neuro-immune interactions. Such structural and functional features of the SFO make it a promising object of neurobiological research.

Keywords: subfornical organ, circumventricular organs, blood-brain barrier, pericapillary spaces, neurons, neuroglia

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Sokolov D.A., Alexeeva N.T., Nikityuk D.B., Klochkova S.V., Lushnikova E.L. Morphofunctional organization of the subfornical organ. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2023. V. 12, №1. P. 9–19. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2023-12-1-9-19>

Мониторинг изменений внутренней среды организма, поддержание гомеостаза и формирование адаптивных реакций происходит под контролем центральной нервной системы. В головной мозг постоянно поступает информация об изменениях физико-химического состава жидких сред организма (крови, лимфы, цереброспинальной жидкости) и метаболических процессах, протекающих в органах и тканях, на основе сложных механизмов нейрогуморальных взаимодействий. Транспорт веществ между сосудистым руслом и головным мозгом контролируется гемато-энцефалическим барьером (ГЭБ). Однако, существуют особые структуры головного мозга, в которых ГЭБ не имеет типичного строения и обладает повышенной проницаемостью. Эта группа специализированных структур получила название органов циркумвентрикулярной системы, которая, по данным ряда исследователей [7, 18, 25, 30, 32], играет решающую роль в восприятии и реагировании на циркулирующие сигналы, связанные с балансом жидкости и электролитов, метаболизмом веществ, иммунными реакциями, деятельностью сердечно-сосудистой системы.

Циркумвентрикулярные органы (ЦВО) сгруппированы вокруг III и IV желудочков головного мозга по срединной линии. Несмотря на то, что ЦВО функционально и морфологически гетерогенны, они обладают рядом общих черт. Структура ГЭБ у них отличается высокой проницаемостью и наличием фенестрированных капилляров. Они, как правило, содержат специализированные клетки нейроглии, и обеспечивают взаимодействие не только между кровотоком и мозгом, но также между мозгом и спинномозговой жидкостью [34].

Различают секреторные и сенсорные ЦВО. К секреторным относятся эпифиз, субкомиссуральный орган, срединное возвышение и нейрогипофиз; к сенсорным – самое заднее поле (area postrema), сосудистый орган терминальной пластинки и субфорникальный орган (СФО) [60].

Интерес зарубежных ученых к СФО как структуре конечного мозга, участвующей в

вегетативных, метаболических и иммунных реакциях, поддерживается с середины прошлого века до настоящего времени [21, 29, 31, 55]. Однако в поле зрения отечественных специалистов в области нейронаук СФО оказался совсем недавно [1].

Первое упоминание о СФО датируется концом XIX века в работе G.E. Smith (1898), который исследовал головной мозг летучей мыши *Nyctophilus* [3]. Фактически, эта структура была открыта несколько раз разными исследователями независимо друг от друга. Ей приписывали разные названия: гребень свода, краевое ядро, межстолбовой буторок, подперегородочный орган, межжелудочковый орган, передний хороидальный узел, псалтериевый ганглий и субфорникальный орган [3, 21]. В 1918 г. E.A. Spiegel опубликовал первое полное гистологическое описание СФО, дав ему название псалтериевый ганглий. До 70-х годов XX века функциональное значение органа оставалось неизвестным. Позже стало очевидно, что экспериментальные вмешательства в водный и солевой баланс организма вызывали структурные изменения в нейронах СФО. Так за СФО закрепилась функция регулятора водно-минерального гомеостаза [19].

СФО обнаружен у сумчатых, насекомоядных, рукокрылых и приматов [3]. Его структура была описана у человека и нескольких видов млекопитающих, включая обезьян, овец, кроликов, кошек, мышей и крыс [3, 29].

Особенности локализации СФО

СФО представляет собой непарную структуру, расположенную в сагиттальной плоскости под сводом, вдающуюся в просвет III желудочка на уровне межжелудочковых отверстий, ниже вентральной спайки гиппокампа и частично прикрытую расходящимися ветвями сосудистого сплетения [21]. У разных видов его можно обнаружить в роstralной стенке III желудочка по срединной линии, в точке соединения сосудистого сплетения боковых и III желудочков. Эта точка, называемая «терминальным углом», соответствует

месту соединения эмбриональной терминальной пластинки с сосудистой основой [3]. Эпителий сосудистого сплетения здесь переходит в эпендиму СФО [50].

Протяженность СФО у крысы в rostro-каудальном направлении составляет порядка 420 мкм [51]. У человека СФО представляет собой узел серого вещества диаметром 1 мм, прикрепленный к вентральной поверхности свода сразу позади точки расхождения его столбов, на уровне отверстий Монро и прикрытый сосудистым сплетением. Если сосудистую оболочку осторожно отслаивают, считается, что он виден невооруженным глазом при внимательном рассмотрении [37].

При большом увеличении обнаруживается, что СФО имеет рыхлую структуру с многочисленными нейронами и глиальными клетками. На всем протяжении видны многочисленные тонкостенные кровеносные сосуды с обширными периваскулярными пространствами [21].

Развитие СФО

Н.М. Duvernoy и Р.-У. Risold отмечают, что на ранних этапах формирования нервной трубки не удается проследить генетических маркеров формирования СФО. Позже его предшественники обнаруживаются в составе дорсальной части нервной трубки, в пластинке крыши, прилежащей к нервному гребню, на границе формирующихся промежуточного и конечного мозга. СФО вместе с сосудистым органом терминальной пластинки принадлежат первичной терминальной пластинке, образующей переднюю стенку переднего мозгового пузыря. Их разделяет развивающаяся передняя мозговая спайка [21].

С. Kiecker, указывает, что в области формирующейся крыши III желудочка наблюдается высокая активность генов VMР, а экспрессия гена Pax2 в СФО, как и в таламусе указывает на его принадлежность к промежуточному мозгу. Кроме того, из этой же области развивается сосудистое сплетение третьего желудочка, которое из-за своих селективных барьерных свойств иногда рассматривается как самостоятельный ЦВО. Поэтому вся крыша III желудочка является общим эмбриональным доменом-предшественником для ряда ЦВО [36].

Под данным М.Н. Mark и Р.М. Farmer, у человека зачаток СФО определяется только на 17-й неделе гестации. К концу беременности, на 30–40-й неделях СФО становится более дифференцированным, в нем идентифицируются нейроны и нейроглия. Однако он еще остается не зрелым, и его дифференцировка продолжается в постнатальном онтогенезе [11].

Области СФО

В виду выраженного полиморфизма и неоднородности распределения в СФО нейро-

нальных, глиальных и сосудистых элементов в нем выделяют следующие области СФО: ростральную, переходную, центральную и каудальную, кроме того, во всех областях, кроме ростральной выделяют вентромедиальную и дорсолатеральную зоны [19].

Ростральная область (или вентральный стебель) характеризуется наличием в меньшей степени реснитчатых, в большей – плоскоклеточных эпендимоцитов, которые не обеспечивают переноса веществ между цереброспинальной жидкостью и нейропилем. Нейроны и глиальные клетки относительно немногочисленны. Нервные волокна представлены главными афферентами и эфферентами СФО, идущими вдоль терминальной пластинки. Среди всех отделов СФО капиллярная сеть здесь наименее плотная, а капилляры имеют типичное для ЦНС строение (капилляры II типа, свободного переноса веществ между кровью и тканями не наблюдается) [19, 41].

В переходной области эпендимоциты преимущественно плоскоклеточные, без ресничек. Капиллярная сеть более густая, чем в ростральной области и состоит в основном из капилляров I типа, но присутствуют также капилляры II и III типа. Ультрамикроскопически выявляются узкие перикапиллярные пространства и большое количество везикул в нефенестрированном эндотелии капилляров [19, 50].

Центральная область СФО является самой протяженной, содержит наибольшее количество нейропиля и простирается каудально до места прикрепления сосудистого сплетения. В этой области оканчиваются многочисленные волокна, следующие из других отделов головного мозга. Поверхности эпендимальных клеток, обращенных в желудочек, как гладкие, так и с выступами и имеют длинные микроворсинки. Численная плотность нейронов в центральной области в 2 раза выше, чем в ростральной. Численность капилляров III типа преобладает над I и II типами [19, 41].

Вентромедиальная зона центральной области содержит наиболее густые капиллярные сети с максимальной проницаемостью для различных веществ, переносимых кровью, и сниженной скоростью кровотока, что предполагает прямой и высокоэффективный обмен между кровью и тканями [32].

Дорсолатеральная зона служит источником всех эфферентных проекций СФО, кроме той, которая начинается в вентромедиальной зоне [19, 29].

Каудальная область (или дорсальный стебель) является местом прикрепления сосудистого сплетения к СФО и локализации сосудов – передней и задней ворсинчатых артерий и субфорникальных артерии и вены. Вентральная поверхность СФО через сплошной слой глии контактирует с соединительной тканью сосудистых сплетений. В этой области

сосудистая сеть имеет умеренную плотность, многие капилляры относятся к фенестрированному типу. Нейронов и глиальных клеток меньше, чем в других областях СФО [29].

Пересматривая прежние, довольно сложные системы подразделений СФО, М. J. McKinley с соавт. сочли достаточным дифференцировать «ядро» и «оболочку» [41]. Оболочка простирается от ростральной до каудальной области и богата нейронами, обеспечивающими большинство эфферентных волокон СФО, тогда как аксоны от «ядра» направляются в основном к ядру ложа терминальной пластинки [50]. К. Rócsai и М. Kálmán считают, что иммунореактивность структур к S100, GFAP и аквапорину 4 обеспечивает четкую визуализацию границ оболочки и ядра в СФО [50].

Клеточные элементы СФО

В СФО представлены нейроны, олигодендроглия, астроглия, микроглия, разнообразные эпендимальные клетки, в том числе танициты, покрывающие вентрикулярную поверхность органа, на которой присутствуют супраэпендимальные нейроны и макрофаги [19].

Подавляющее большинство нейронов в СФО представляют собой невакуолизованные нервные клетки. Они распространены во всех областях органа. Непосредственно под эпендимой их значительно меньше, чем в остальной части органа. Иногда их перикарионы находятся в прямом контакте со спинномозговой жидкостью. Эти сайты содержат микровезикулы, что указывает либо на высвобождение веществ в цереброспинальную жидкость, либо поглощение их из ликвора. Такие клетки быстро реагируют на различные воздействия [29,50].

Вакуолизованные нервные клетки встречаются редко. Они обнаруживаются по всему органу, включая интраэпендимальную и супраэпендимальную локализации [19].

Эпендимальный слой, покрывающий желудочковую поверхность СФО, состоит из плоских клеток, соединенных плотными контактами. На периферии эпендимального слоя кольцеобразно расположены выпуклые эпендимальные клетки с микроресничками и микроворсинками [55].

Ростральная, переходная и центральная области СФО покрыты эпендимальными клетками и таницитами, чьи структурные характеристики отличаются от таковых, расположенных на стенках III желудочка. Эпендимальные танициты имеют тонкие отростки, проникающие в орган и контактирующие с периваскулярными пространствами, нейронами или нейроглией [19]. Они могут служить селективным барьером между кровью и спинномозговой жидкостью [36]. Очень мало известно о самых ранних этапах спецификации

таницитов, однако, считается, что они образуют резидентную популяцию стволовых клеток во взрослом мозге. Эти клетки иммунопозитивны к FGF, а их отростки образуют плотное сплетение вокруг капилляров преимущественно в дорсолатеральной области под эпендимой [36]. Реснитчатые эпендимальные клетки отсутствуют в тех областях СФО, которые не покрыты сосудистым сплетением.

R.E. Swiderski с соавт. установили, что структурные дефекты ресничек у мышей связаны с мутацией BBS генов. Эти дефекты наблюдаются с раннего возраста и сопровождаются развитием вентрикуломегалии [54].

Другие эпендимальные клетки уплотненные и имеют вид чешуек, у некоторых из них отсутствуют реснички, но многие имеют микроворсинки. Такой характер распределения влияет на особенности контакта эпендимной выстилки со спинномозговой жидкостью и способствует проникновению переносимых ликвором веществ в нейропилль [19].

Таким образом, «ядро» СФО в большей мере реагирует на вещества, находящиеся в крови, в то время как его «оболочка» – на факторы цереброспинальной жидкости, что делает орган уникальным сенсором [17].

Особенности васкуляризации СФО

Артериальное кровоснабжение СФО получает из бассейна внутренней сонной артерии, по ветвям передней мозговой и ворсинчатой артерий. Артерии образуют развитую капиллярную сеть, которая дренируется в перегородочные вены [41]. В настоящее время в СФО методом электронной микроскопии обнаружены все типы капилляров [27].

Капилляры I типа имеют непрерывный эндотелий и отличаются от типичных капилляров ЦНС наличием большого количества эндотелиальных везикул. Большое количество везикул может отражать интенсивную транспортную активность с помощью рецептор-опосредованных эндо- или экзоцитозных механизмов. Эти капилляры в основном окружены перикапиллярными пространствами, но значительно более узкими, чем вокруг капилляров III типа [27, 51].

Капилляры II типа также имеют непрерывную эндотелиальную выстилку и обладают морфологическими характеристиками типичными для капилляров ЦНС. Количество эндотелиальных везикул и межклеточных плотных соединений незначительно, а узкое перикапиллярное пространство, заполненное базальной мембраной, не образует лабиринтов. Эти капилляры практически непроницаемы для экзогенных, переносимых кровью веществ [27, 51].

Капилляры III типа имеют фенестрации и присутствуют в центральных и каудальных отделах СФО, где предположительно находятся зоны наибольшей проницаемости для

гормонов [27]. Их строение сходно с капиллярами эндокринных желез и брыжейки [51]. В таких капиллярах высота эндотелиоцитов ниже, в них присутствуют микровезикулы, имеются многочисленными фенестрации, редуцированы глиальные и перицитарные контакты с базальной мембраной, имеются обширные перикапиллярные пространства [51]. Таким образом, вещества, переносимые кровью, в первую очередь получают доступ к СФО через фенестрированные капилляры III типа [27].

Отмечено, что имеется система трубчатых инвагинаций в эндотелиальных клетках капилляров I и III типов. Окончание такого канальца может сливаться с просветом капилляра, и в этом случае люминальная поверхность эндотелиальной клетки, несущая сайты связывания для циркулирующих мессенджеров, будет существенно увеличена. Мембранные рецепторы и ферменты, участвующие в переносе веществ, могут концентрироваться вдоль стенок таких канальцев, значительно замедляя прохождение крови по микроциркуляторному руслу. Такая функциональная особенность, по-видимому, существует в СФО и агеа postrema. Большое количество везикул в капиллярах I типа СФО может оптимизировать условия для восприятия различных веществ обширным рецепторным полем [27].

К. Rócsai и М. Kálmán с помощью иммуногистохимической идентификации ламинина и β -дистрогликана выявили 4 типа сосудов в СФО [50]. Тип А, с «двуслойными стенками», характеризуется двумя ламинин-иммунопозитивными слоями, окружающими периваскулярное пространство, слабой иммунореактивностью для β -дистрогликана вдоль внешней «стенки». Тип В, с «двуслойными стенками», имеет два ламинин-иммунопозитивных слоя, аналогичных типу А, но внешняя «стенка» демонстрирует выраженную иммунореактивность в отношении β -дистрогликана. Тип С, «однослойный» обладает иммунореактивностью в отношении ламинина и β -дистрогликана, однако периваскулярные пространства отсутствуют. Тип D, «однослойный», его стенка как и в большинстве сосудов головного мозга иммунореактивна только для β -дистрогликана [50].

Предложенная К. Rócsai и М. Kálmán классификация сосудов СФО может соответствовать тем же типам, которые выделял Р.М. Gross [27] с помощью электронной микроскопии. Он наблюдал постепенное изменение васкуляризации СФО от центральной части, где присутствовали капилляры III типа со значительным периваскулярным пространством, через переходный I тип к периферии, где превалировал II тип, без периваскулярного пространства, как и в остальных отделах головного мозга. К. Rócsai и М. Kálmán наблюдали аналогичный переход от типов А и В в

«ядре» СФО через тип С к типу D в его «оболочке» [50].

Перикапиллярные пространства в СФО

Отличительной особенностью микроциркуляции в СФО является то, что циркулирующие вещества могут находиться в капиллярах в течение необычно длительного времени. Это подтверждается большим остаточным объемом крови и относительно низкой скоростью капиллярной перфузии [27].

Вокруг капилляров I и III типов обычно наблюдаются перикапиллярные пространства. Они обладают низким сопротивлением и позволяют быстро смешиваться веществам, поступающим в интерстициальную жидкость из крови [27, 51]. Р.М. Gross сообщает, что у крыс примерно через 6 с после внутривенной инъекции вещество проникало в окружающую капилляры жидкость в интерстициальных пространствах [27]. Низкая скорость кровотока способствует обмену между кровью и интерстициальной жидкостью [55]. Поскольку периваскулярные пространства в виде тонких каналов пронизывают ткань подобно лабиринту, то вещества, находящиеся в интерстициальной жидкости, будут иметь гораздо большую площадь поверхности для взаимодействия с рецепторным полем. На дендритах и терминалях аксонов, погруженных в перикапиллярные пространства, могут находиться рецепторы; также аксоны могут высвобождать нейрорактивные вещества [50].

Нейронные связи СФО

В СФО широко представлены системы эфферентных и афферентных связей с различными отделами головного мозга.

Эфферентные волокна СФО оканчиваются как в полушариях, так и в стволе головного мозга. В конечном мозге эфферентные волокна СФО оканчиваются на клетках терминальной пластинки и ее сосудистом органе, в ядре ложа терминальной пластинки, медиальных ядрах перегородки, центральных и срединных ядрах миндалевидного комплекса, безымянной субстанции, инфраламбической префронтальной коре, передней поясной коре, коре островка [41, 60, 40].

Эфференты проникают в латеральную преоптическую область, к передне-вентральному перивентрикулярному ядру, в медиальную преоптическую область, к преоптическому перивентрикулярному ядру. Аксоны СФО оканчиваются на клетках неопределенной зоны мозга [41, 20].

СФО дает эфферентные проекции к образованиям таламического мозга: центромедианному ядру таламуса, соединяющему ядру, медиальному ядру поводка [29].

Основными структурами, получающими эфферентные проекции от СФО в гипоталамусе, являются крупноклеточные супраоптиче-

ское и паравентрикулярное ядра, а также супрахиазматическое ядро [41], срединное возвышение, дорсальное ядро гипоталамуса, дугообразное ядро [60], нейроны латеральной гипоталамической области [26], дорсальной перифорникальной области [2, 4, 26].

Кроме того, эфферентные проекции СФО прослеживаются в ядре шва среднего мозга и вентролатеральных отделах продолговатого мозга [4, 5, 16, 35, 41].

Афферентные связи СФО установлены с ядрами прозрачной перегородки, треугольным и медиальным септальными ядрами [56], ядром ложа терминальной пластинки и сосудистым органом терминальной пластинки [28, 60].

Из промежуточного мозга афференты исходят от паравентрикулярного и соединяющего ядер таламуса, латеральной гипоталамической области, паравентрикулярного ядра, срединного преоптического ядра, передней и латеральной перифорникальной областей [4, 28, 55, 60].

Латеральное парабрахияльное ядро и ядро шва среднего мозга оканчиваются волокнами на нейронах СФО [4, 55, 60].

Афферентные проекции в СФО также посылают нейроны нижней части одиночного пути [57] и каудальной вентролатеральной области продолговатого мозга [4, 5, 35, 55, 60].

Нейро- и ангиогенез в СФО

Хорошо известно, что в мозге взрослых млекопитающих нейральные стволовые клетки (НСК) присутствуют в субгранулярной и субвентрикулярной зонах. Соседство ЦВО с желудочками мозга дает основание предполагать наличие в них НСК. Е. Furube с соавт. наблюдали в СФО мышей как нейро-, так и глиогенез [24]. Было показано, что предшественники нервных клеток, маркируемые Math1 и предшественники олигодендроцитов, маркируемые Olig2, дифференцировались в зрелые олигодендроциты и нейроны у взрослых мышей [24].

А. Hourai и S. Miyata продемонстрировали множество Mash1- и Math1-позитивных клеток в СФО, что указывает на присутствие там клеток-предшественников нейронов. Было установлено, что пролиферирующие НСК дифференцируются в клетки-предшественники нейронов, которые затем трансформируются в зрелые нейроны в СФО [33].

В работе Е. Furube показано, что нейральные и глиальные клетки-предшественники мигрировали из СФО в переднюю спайку гиппокампа [24].

Z. Mirzadeh с соавт. указывают на важность астроцитоподобных клеток и таницитоподобных эпендимальных клеток для нейрогенеза и глиогенеза. Пространственное взаимодействие астроцитоподобных НСК (Nestin+

и GFAP+) в субэпендимальной зоне с клетками эпендимы приводит к формированию розеткообразных структур, в которых экспрессируются коллаген IV, ламинины $\beta 1$ и $\gamma 1$, фактор роста фибробластов (FGF)-2 и матриксные металлопротеазы [42].

Несколько исследований показали, что сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) может действовать как прямой стимулятор нейрогенеза, а также ангиогенеза. Отмечено, что VEGF-A секретируется нервными клетками-предшественниками, но не таницитоподобными НСК и микроглией. Также есть сведения, что VEGF-A связан с миграцией, но не с пролиферацией клеток-предшественников олигодендроглии [9, 24, 45].

Головной мозг является одним из самых богатых источников основного фактора роста фибробластов (FGF). Предполагается, что он служит нейротрофическим фактором для нейронов центральной и периферической нервной системы. Поскольку инъекция основного FGF в мозг вызывает сильный ангиогенный ответ [13], он также участвует в восстановлении повреждений в ЦНС. Основной FGF локализован в СФО крысы в перикарионах нейронов и некоторых глиальных и эпендимальных клеток. Несмотря на то, что основной FGF не секретируется цереброспинальную жидкость [6], этот белок находится в оптимальном месте для высвобождения в III желудочек. Хорошо известно, что травматические повреждения приводят к высвобождению основного FGF, а его локализация в эпендиме является подходящей для высвобождения в ликвор после травмы ЦНС [23].

Таким образом, НСК в СФО образуют новые олигодендроциты, нейроны и астроциты как внутри органа, так и на прилежащих к нему территориях и обеспечивают обновление ангио- и цитоархитектоники.

Роль СФО в регуляции физиологических функций

Одной из наиболее хорошо изученных функций СФО является его роль в опосредовании дипсогенных и прессорных эффектов циркулирующего ангиотензина II (Ang II). Нейроны в этой области экспрессируют рецепторы Ang II типа 1 (AT1R) [29, 60, 61]. Большая часть ангиотензинпревращающего фермента находится в эндотелиальных клетках, но часть переносимого кровью ангиотензина I достигает СФО, где превращается в ангиотензин II [47]. Ангиотензин II активирует нейроны СФО, стимулируя питьевое поведение, прессорные реакции и потребление соли [38], через его проекции к ядру ложа терминальной пластинки, срединному преоптическому, супраоптическому и паравентрикулярному ядрам [29]. Большинство волокон, достигая паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса, регулируют

высвобождение вазопрессина. Также СФО участвует в механизмах жажды, вызванной обезвоживанием [21]. N. Miyahara с соавт. установили, что дофамин через постсинаптический D4 рецептор подавляет активность нейронов, чувствительных к ангиотензину II [43], что приводит к уменьшению ангиотензин-зависимого потребления воды [21].

СФО является основным воспринимающим звеном для циркулирующего и резидентного ангиотензина II. В нервной системе он обладает самой высокой активностью ангиотензинпревращающего фермента и является одним из наиболее активно связывающих ангиотензин и предсердных натрийуретических пептидов структур. Ангиотензин II, воздействуя на СФО, реализует системные вазопрессорные функции. Разрушение СФО нивелирует влияние циркулирующего ангиотензина на нейроэндокринные и другие вегетативные функции [5, 22]. Введение Ca^{2+} в область СФО повышает артериальное давление [55].

Участие СФО в контроле концентрации Na^+ в плазме крови происходит через активацию Naх каналов астроцитов и эпендимальных клеток [7, 46]. Увеличение Na^+ приводит к открытию Naх-каналов и последующей активации Na^+/K^+ -АТФазы в этих клетках. Активированная Na^+/K^+ -АТФаза потребляет АТФ выше обычного уровня для откачки Na^+ . Для подпитки Na^+/K^+ -АТФазы АТФ активируется анаэробный гликолиз в глиальных клетках. Лактат, конечный продукт анаэробного гликолиза, высвобождается из глиальных клеток и поступает в соседние нейроны, включая ГАМК-ергические нейроны. Предполагается, что ГАМК-ергические нейроны подавляют активность клеток, участвующих в формировании солевого аппетита [31]. Известен клинический случай, когда у пациентов с адипсической гипернатриемией в сыворотке крови обнаруживались аутоантитела к сенсорным ЦВО [31].

C.S.T. Hindmarch и A.V. Ferguson свидетельствуют о том, что нейроны СФО воспринимают циркулирующие сигналы, участвующие в регуляции гомеостаза жидкостей в организме. Они реагируют на изменения уровня натрия и кальция в плазме крови и ее осмолярности; имеют рецепторы к релаксину, предсердному натрийуретическому пептиду [30]. Рецепторы Rln 1 вовлечены в регуляцию водно-солевого обмена, обеспечивая механизмы задержки воды и высвобождение вазопрессина [55].

Хотя изолированное поражение *area postrema* или СФО не влияет на долгосрочное потребление пищи или массу тела животных, поражение обоих органов снижает оба параметра. P.M. Smith с соавт. установили, что электрическая активация нейронов СФО стимулирует потребление пищи у сытых животных [53]. N. Medeiros с соавт. идентифициро-

вали в СФО нейроны, чувствительные к глюкозе [39]. Чем выше уровень глюкозы в крови, тем выраженнее ответ нейронов СФО на ангиотензин [44]. A. Ahmed с соавт. представили данные о том, что пептидные медиаторы амилин и грелин влияют на активность нейронов СФО, связываясь с их рецепторами [2]. Кроме того, субпопуляции нейронов СФО экспрессируют рецепторы гормонов, связанных с регуляцией энергетического обмена, таких как лептин, холецистокинин, нейропептид Y и глюкагоноподобный пептид 1 [2, 29, 52]. Пептид орексин, участвующий в регуляции аппетита, сна и энергетического баланса, экспрессируется в эпендиме СФО крыс, что было продемонстрировано с помощью методов гибридизации *in situ* [48, 55]. Эти данные позволяют предполагать, что СФО может также играть важную роль в регуляции энергетического гомеостаза [30].

СФО участвует в терморегуляции. Отмечалось, что у крыс с поврежденным СФО лихорадка была значительно менее выражена [8]. У крыс с селективно блокированными в СФО АТ1а-рецепторами симпатически опосредованный термогенез в бурой жировой ткани был существенно снижен [62].

Участие СФО в иммунных реакциях обсуждалось во многих работах [12, 29, 44, 50, 59]. Было показано, что в ответ на стимуляцию липополисахаридом клетки СФО увеличивают экспрессию CD14, рецептора липополисахарида [44]. Следовательно, СФО важен для получения иммунных сигналов и передачи этой информации в высшие мозговые центры. Было высказано предположение, что интерлейкин 1β участвует в передаче этих сигналов. Внутривенная инъекция липополисахарида вызывала воспалительную реакцию и увеличивала экспрессию Fos и IL- 1β в СФО [12, 44]. Toll-подобный рецептор-4 был признан основным для связывания с липополисахаридами. Он экспрессируется в СФО в GFAP+ астроцитах и CD45+ клетках микроглии [45]. В СФО также обнаружены рецепторы к простагландинам, интерлейкину 1β , интерлейкину 6 и TNF α , которые обильно экспрессируются нейронами, астроцитами и другими клеточными элементами [29, 58].

Нейроны СФО экспрессируют синтазу оксида азота, рецепторы релаксина, вазопрессина V1, предсердного натрийуретического пептида, эстрогена, пролактина, галанина и соматостатина, а также ионные каналы, такие как TRPV1, Naх [29, 31], что подтверждает его участие во множестве центрально регулируемых гомеостатических процессах, включая энергетический метаболизм и пищевое поведение, жажду, размножение, иммунные реакции, сердечно-сосудистую регуляцию и системную осморегуляцию [29, 50].

В СФО выявлены рецепторы к адипонектину *adipoR1* и *adipoR2*, эндоканнабиноидам (CB1), нейротрофическому фактору мозга

(BDNFR), а также сигнальные молекулы, такие как транскрипт, связанный с кокаином и амфетамином (CART), промеланин-концентрирующий гормон (PMCH) и преобразователь сигнала и активатор транскрипции 3 (STAT3) [30].

В СФО экспрессируются рецепторы нейротрансмиттеров, таких, как глутамат, ГАМК и ацетилхолин [29, 41]. Глутамат является ключевым возбуждающим нейротрансмиттером, вызывающим эксайтотоксичность при различных повреждениях, включая ишемию головного мозга [14]. Известно, что глутамат оказывает возбуждающее влияние на нейроны СФО через активацию non-NMDA-рецепторов [49]. Подкожное введение глутамата может вызывать химическое поражение циркумвентрикулярных органов. Однако плотность рецепторов глутамата в СФО в значительной степени ниже, чем в других отделах ЦНС [15].

В исследовании В. А. Разенковой и Д.Э. Коржевского было впервые установлено наличие катехоламинергических нейронов в СФО и дана характеристика прочим катехоламинергической структура органа [1].

Таким образом, очевидно, что СФО постоянно воспринимает множество циркулирующих сигналов, которые влияют на ряд различных физиологических систем, поэтому следует полагать, что отдельные нейроны СФО будут воспринимать и интегрировать информацию из нескольких сигналов [10].

Особенности организации ГЭБ в СФО и энзиматического профиля делают его клинически значимой областью для проникновения вирусных патогенов в головной мозг. W.Y. Ong с соавт. указывают, что такие вирусы как SARS-CoV-2 проникают в клетки, связываясь с АПФ 2. В связи с повышенной проницаемостью ГЭБ и высокой степенью экспрессии АПФ 2 в СФО, он может служить легким путем проникновения SARS-CoV-2 в головной мозг через кровоток. Кроме того, связывание SARS-CoV-2 с АПФ 2, необходимое для проникновения вируса в клетки, приведет к нарушению функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы за счет блокирования передачи сигналов в системе «АПФ – ангиотензин 2 – AT1R» [47].

Заключение

Субфорникальный орган как представитель сенсорной группы органов циркумвентрикулярной системы является важным звеном в регуляции гомеостатических функций. Особенности строения гематоэнцефалического барьера в данном органе позволяют многим веществам напрямую контактировать с его клеточными элементами. Характерной особенностью СФО можно считать танициты, чьи переплетающиеся отростки широко рас-

пределены по всему органу, и образуют множественные контакты с нейронами и сосудистым руслом. Им отводятся важная роль в регуляции ГЭБ на уровне фенестрированных капилляров и проницаемости для различных веществ.

Несмотря на большое количество публикаций в зарубежной литературе, посвященных СФО, ряд вопросов остаются не выясненными. Данные, характеризующие особенности cito-, ангио- и миелоархитектоники органа с учетом возрастных и половых факторов как у человека, так и у лабораторных животных нуждаются в уточнении. Отдельные популяции нервных клеток, их метаболические профили, рецепторный аппарат, особенности взаимодействий с нейроглией и сосудистыми элементами подлежат дальнейшему изучению. Изучение нейроиммунных взаимодействий в субфорникальном органе будет способствовать раскрытию морфогенетических механизмов многих заболеваний нервной системы. Нуждаются в существенном расширении данные об изменениях субфорникального органа при различных психических и соматических заболеваниях, а также под влиянием разнообразных экологических факторов. Перечисленные направления научного поиска делают субфорникальный орган перспективным объектом нейробиологических исследований.

Список источников / References

1. Разенкова В.А., Коржевский Д.Э. Катехоламинергические структуры субфорникального органа крысы. Цитология. 2022;64(4): 372–380. Razenkova V.A., Korzhevskii D.E. Catecholaminergic Structures of Rat's Subfornical Organ. Tsitologiya. 2022;64(4): 372–380. (in Russ.) doi: 10.31857/S004137712204006X
2. Ahmed A-SF, Dai L, Ho W, Ferguson AV, Sharkey KA. The subfornical organ: a novel site of action of cholecystokinin. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2014 Mar 1;306(5):R363–73. doi: 10.1152/ajpregu.00462.2013
3. Akert K, Potter HD, Anderson JW. The subfornical organ in mammals. I. Comparative and topographical anatomy. The Journal of Comparative Neurology. 1961 Feb;116(1):1–13. doi: 10.1002/cne.901160102
4. Anderson JW, Smith PM, Ferguson AV. Subfornical organ neurons projecting to paraventricular nucleus: whole-cell properties. Brain Research. 2001 Dec;921(1-2):78–85. doi: 10.1016/S0006-8993(01)03093-1
5. Babic T, Roder S, Ciriello J. Direct projections from caudal ventrolateral medullary depressor sites to the subfornical organ. Brain Research. 2004 Apr;1003(1-2):113–21. doi: 10.1016/j.brainres.2003.12.0293
6. Baird A. Fibroblast growth factors: activities and significance of non-neurotrophin neurotrophic growth factors. Current Opinion in Neurobiology. 1994 Jan;4(1):78–86. doi: 10.1016/0959-4388(94)90035-3

7. Benz F, Liebner S. Structure and Function of the Blood-Brain Barrier (BBB). Handbook of Experimental Pharmacology [Internet]. 2020 Nov 29 [cited 2021 Dec 16]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249527/> doi: 10.1007/164_2020_404
8. Borges BC, da Rocha MJA. Participation of the subfornical nucleus in hypothalamic-neurohypophyseal axis activation during the early phase of endotoxemic shock. *Neuroscience Letters*. 2006 Aug;404(1-2):227–31. doi: 10.1016/j.neulet.2006.05.052
9. Calvo CF, Fontaine RH, Soueid J, Tammela T, Makinen T, Alfaro-Cervello C, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 3 directly regulates murine neurogenesis. *Genes & Development*. 2011 Apr 15;25(8):831–44. doi: 10.1101/gad.615311
10. Cancelliere NM, Ferguson AV. Subfornical organ neurons integrate cardiovascular and metabolic signals. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2017 Feb 1;312(2):R253–62. doi: 10.1152/ajpregu.00423.2016
11. Castañeyra-Perdomo A, Meyer G, Heylings DJ. Early development of the human area postrema and subfornical organ. *The Anatomical Record*. 1992 Apr;232(4):612–9. doi: 10.1002/ar.1092320416
12. Cerqueira DR, Ferreira HS, Moiteiro ALBB, Fregeze JB. Effects of interleukin-1 beta injections into the subfornical organ and median preoptic nucleus on sodium appetite, blood pressure and body temperature of sodium-depleted rats. *Physiology & Behavior*. 2016 Sep;163:149–60. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.05.003
13. Chen HH, Chien CH, Liu HM. Correlation between angiogenesis and basic fibroblast growth factor expression in experimental brain infarct. *Stroke*. 1994 Aug;25(8):1651–7. doi: 10.1161/01.str.25.8.1651
14. Choi DW, Rothman SM. The Role of Glutamate Neurotoxicity in Hypoxic-Ischemic Neuronal Death. *Annual Review of Neuroscience*. 1990 Mar;13(1):171–82. doi: 10.1146/annurev.ne.13.030190.001131
15. Chong W, Kim SN, Han SK, Lee SY, Ryu PD. Low Non-NMDA Receptor Current Density as Possible Protection Mechanism from Neurotoxicity of Circulating Glutamate on Subfornical Organ Neurons in Rats. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*. 2015;19(2):177. doi: 10.4196/kjpp.2015.19.2.177
16. Ciriello J. Caudal ventrolateral medulla mediates baroreceptor afferent inputs to subfornical organ angiotensin II responsive neurons. *Brain Research*. 2013 Jan;1491:127–35. doi: 10.1016/j.brainres.2012.10.064
17. Coble JP, Grobe JL, Johnson AK, Sigmund CD. Mechanisms of brain renin angiotensin system-induced drinking and blood pressure: importance of the subfornical organ. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* [Internet]. 2015 Feb 15;308(4):R238–49. doi: 10.1152/ajpregu.00486.2014
18. Cooper SG, Trivedi DP, Yamamoto R, Worker CJ, Feng CY, Sorensen JT, et al. Increased (pro)renin receptor expression in the subfornical organ of hypertensive humans. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2018 Apr 1;314(4):H796–804. doi: 10.1152/ajpheart.00616.2017
19. Dellmann HD. Structure of the subfornical organ: A review. *Microscopy Research and Technique*. 1998 Apr 15;41(2):85–97. doi: 10.1002/(sici)1097-0029(19980415)41:2<85::aid-jem1>3.0.co;2-p
20. Duan P-G, Kawano H, Masuko S. Collateral projections from the subfornical organ to the median preoptic nucleus and paraventricular hypothalamic nucleus in the rat. *Brain Research*. 2008 Mar;1198:68–72. doi: 10.1016/j.brainres.2008.01.035
21. Duvernoy HM, Risold P-Y. The circumventricular organs: an atlas of comparative anatomy and vascularization. *Brain Research Reviews* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2021 Jan 22];56(1):119–47. doi: 10.1016/j.brainresrev.2007.06.002
22. Ferguson AV. Angiotensinergic Regulation of Autonomic and Neuroendocrine Outputs: Critical Roles for the Subfornical Organ and Paraventricular Nucleus. *Neuroendocrinology*. 2009;89(4):370–6. doi: 10.1159/000211202
23. Frautschy SA, Gonzalez M, Martinez Murillo R, Carceller F, Cuevas P, Baird A. Expression of Basic Fibroblast Growth Factor and Its Receptor in the Rat Subfornical Organ. *Neuroendocrinology*. 1991;54(1):62–7. doi: 10.1159/000125852
24. Furube E, Morita M, Miyata S. Characterization of neural stem cells and their progeny in the sensory circumventricular organs of adult mouse. *Cell and Tissue Research*. 2015 May 21;362(2):347–65. doi: 10.1007/s00441-015-2201-0
25. Ganong WF. Circumventricular Organs: Definition And Role In The Regulation Of Endocrine And Autonomic Function. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2000 May;27(5-6):422–7.
26. Goto M, Canteras NS, Burns G, Swanson LW. Projections from the subfornical region of the lateral hypothalamic area. *The Journal of Comparative Neurology*. 2005;493(3):412–38. doi: 10.1002/cne.20764
27. Gross PM. Morphology and physiology of capillary systems in subregions of the subfornical organ and area postrema. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 1991 Jul 1;69(7):1010–25. doi: 10.1139/y91-152
28. Hernesniemi J, Kawana E, Bruppacher H, Sandri C. Afferent connections of the subfornical organ and of the supraoptic crest. *Cells Tissues Organs*. 1972;81(3):321–36. doi: 10.1159/000143768
29. Hicks A-I, Kobrinisky S, Zhou S, Yang J, Prager-Khoutorsky M. Anatomical Organization of the Rat Subfornical Organ. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2021 Sep 6;15. doi: 10.3389/fncel.2021.691711
30. Hindmarch CCT, Ferguson AV. Physiological roles for the subfornical organ: a dynamic transcriptome shaped by autonomic state. *The Journal of Physiology*. 2015 Oct 13;594(6):1581–9. doi: 10.1113/jp270726
31. Hiyama TY, Noda M. Sodium sensing in the subfornical organ and body-fluid homeostasis. *Neuroscience Research*. 2016 Dec;113:1–11. doi: 10.1016/j.neures.2016.07.007
32. Horwath JA, Hurr C, Butler SD, Guruju M, Cassell MD, Mark AL, et al. Obesity-induced hepatic steatosis is mediated by endoplasmic reticulum stress in the subfornical organ of the brain. *JCI Insight*. 2017 Apr 20;2(8).

33. Hourai A, Miyata S. Neurogenesis in the circumventricular organs of adult mouse brains. *Journal of Neuroscience Research*. 2013 Mar 22;91(6):757–70. doi: 10.1002/jnr.23206
34. Kawano H, Masuko S. Region-specific projections from the subfornical organ to the paraventricular hypothalamic nucleus in the rat. *Neuroscience*. 2010 Sep;169(3):1227–34. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.05.065
35. Kawano H, Masuko S. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive projections from the caudal ventrolateral medulla to the subfornical organ in the rat. *Brain Research*. 2001 Jun;903(1-2):154–61.
36. Kiecker C. The origins of the circumventricular organs. *Journal of Anatomy*. 2017 Dec 27;232(4):540–53. doi: 10.1111/joa.12771
37. Mark MH, Farmer PM. The human subfornical organ: an anatomic and ultrastructural study. *Ann Clin Lab Sci*. 1984 Nov-Dec;14(6):427–42. PMID: 6391361.
38. Matsuda T, Hiyama TY, Niimura F, Matsusaka T, Fukamizu A, Kobayashi K, et al. Distinct neural mechanisms for the control of thirst and salt appetite in the subfornical organ. *Nature Neuroscience*. 2016 Dec 19;20(2):230–41. doi: 10.1038/nn.4463
39. Medeiros N, Dai L, Ferguson AV. Glucose-responsive neurons in the subfornical organ of the rat—a novel site for direct CNS monitoring of circulating glucose. *Neuroscience*. 2012 Jan;201:157–65. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.11.028
40. McKinley MJ, Denton DA, Ryan PJ, Yao ST, Stefanidis A, Oldfield BJ. From sensory circumventricular organs to cerebral cortex: Neural pathways controlling thirst and hunger. *Journal of Neuroendocrinology*. 2019 Mar 14;e12689.
41. McKinley MJ, McAllen RM, Davern P, Giles ME, Penschow J, Sunn N, et al. The Sensory Circumventricular Organs of the Mammalian Brain. *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2003. doi: 10.1007/978-3-642-55532-9
42. Mirzadeh Z, Merkle FT, Soriano-Navarro M, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Neural Stem Cells Confer Unique Pinwheel Architecture to the Ventricular Surface in Neurogenic Regions of the Adult Brain. *Cell Stem Cell*. 2008 Sep;3(3):265–78. doi: 10.1016/j.stem.2008.07.004
43. Miyahara N, Ono K, Hitomi S, Hirase M, Inenaga K. Dopamine modulates neuronal excitability pre- and post-synaptically in the rat subfornical organ. *Brain Research*. 2012 Apr;1447:44–52. doi: 10.1016/j.brainres.2012.01.063
44. Morita-Takemura S, Nakahara K, Hasegawa-Ishii S, Isonishi A, Tatsumi K, Okuda H, et al. Responses of perivascular macrophages to circulating lipopolysaccharides in the subfornical organ with special reference to endotoxin tolerance. *Journal of Neuroinflammation*. 2019 Feb 14;16(1). Doi: 10.1186/s12974-019-1431-6
45. Morita-Takemura S, Nakahara K, Tatsumi K, Okuda H, Tanaka T, Isonishi A, et al. Changes in endothelial cell proliferation and vascular permeability after systemic lipopolysaccharide administration in the subfornical organ. *Journal of Neuroimmunology*. 2016 Sep;298:132–7. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.06.011
46. Noda M. The Subfornical Organ, a Specialized Sodium Channel, and the Sensing of Sodium Levels in the Brain. *The Neuroscientist*. 2006 Feb;12(1):80–91. doi: 10.1177/1073858405279683
47. Ong WY, Satish RL, Herr DR. ACE2, Circumventricular Organs and the Hypothalamus, and COVID-19. *NeuroMolecular Medicine*. 2022 Apr 22;24(4):363–73. doi: 10.1007/s12017-022-08706-1
48. Ono K, Kai A, Honda E, Inenaga K. Hypocretin-1/orexin-A activates subfornical organ neurons of rats. *NeuroReport*. 2008 Jan;19(1):69–73. doi: 10.1097/wnr.0b013e3282f32d64
49. Pesini P, Rois JL, Menendez L, Vidal S. The Neonatal Treatment of Rats with Monosodium Glutamate Induces Morphological Changes in the Subfornical Organ. *Anatomia, Histologia, Embryologia: Journal of Veterinary Medicine Series C*. 2004 Oct;33(5):273–7. doi: 10.1111/j.1439-0264.2004.00547.x
50. Pócsai K, Kálmán M. Glial and Perivascular Structures in the Subfornical Organ. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2015 Feb 11;63(5):367–83. doi: 10.1369/0022155415575027
51. Shaver SW, Sposito NM, Gross PM. Quantitative fine structure of capillaries in subregions of the rat subfornical organ. *The Journal of Comparative Neurology*. 1990 Apr 1;294(1):145–52. doi: 10.1002/cne.902940111
52. Smith PM, Chambers AP, Price CJ, Ho W, Hopf C, Sharkey KA, et al. The subfornical organ: a central nervous system site for actions of circulating leptin. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2009 Mar;296(3):R512–20. doi: 10.1152/ajpregu.90858.2008
53. Smith PM, Rozanski G, Ferguson AV. Acute electrical stimulation of the subfornical organ induces feeding in satiated rats. *Physiology & Behavior*. 2010 Mar;99(4):534–7. doi: 10.1016/j.physbeh.2010.01.013
54. Swiderski RE, Agassandian K, Ross JL, Bugge K, Cassell MD, Yeaman C. Structural defects in cilia of the choroid plexus, subfornical organ and ventricular ependyma are associated with ventriculomegaly. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2012 Oct 9;9(1). Doi: 10.1186/2045-8118-9-22
55. Szathmari A, Jouvét A, Mottolese C, Champier J, Fèvre Montange M. Anatomical, molecular and pathological consideration of the circumventricular organs. *Neurochirurgie*. 2015 Apr;61(2-3):90–100. doi: 10.1016/j.neuchi.2013.04.006
56. Tanaka J. Activation of cholinergic pathways from the septum to the subfornical organ area under hypovolemic condition in rats. *Brain Research Bulletin*. 2003 Sep;61(5):497–504. doi: 10.1016/s0361-9230(03)00186-2
57. Tanaka J, Hayashi Y, Shimamune S, Nomura M. Ascending pathways from the nucleus of the solitary tract to the subfornical organ in the rat. *Brain Research*. 1997 Nov;777(1-2):237–41. doi: 10.1016/s0006-8993(97)01211-0
58. Wei S-G, Zhang Z-H, Beltz TG, Yu Y, Johnson AK, Felder RB. Subfornical Organ Mediates Sympathetic and Hemodynamic Responses to Blood-Borne Proinflammatory Cytokines. *Hypertension*. 2013 Jul;62(1):118–25. doi: 10.1161/hypertensionaha.113.01404
59. Wei S-G, Yu Y, Zhang Z-H, Felder RB. Proinflammatory Cytokines Upregulate Sympathoexcitatory Mechanisms in the Subfornical Organ of the Rat. *Hypertension*. 2015 May;65(5):1126–33. doi: 10.1161/hypertensionaha.114.05112
60. Weindl A, Bülfer J, Winkler B, Arzberger T, Hatt H. Chapter 35: Neurotransmitters and receptors in

- the subfornical organ. Immunohistochemical and electrophysiological evidence. *Progress in Brain Research*. 1992;261–9. doi: 10.1016/S0079-6123(08)62342-0
61. Xu Z, Pekarek E, Ge J, Yao J. Functional relationship between subfornical organ cholinergic stimulation and cellular activation in the hypothalamus and AV3V region. *Brain Research*. 2001 Dec;922(2):191–200. doi: 10.1016/S0006-8993(01)03166-3
62. Young CN, Morgan DA, Butler SD, Rahmouni K, Gurley SB, Coffman TM, et al. Angiotensin type 1a receptors in the forebrain subfornical organ facilitate leptin-induced weight loss through brown adipose tissue thermogenesis. *Molecular Metabolism*. 2015 Apr;4(4):337–43. doi: 10.1016/j.molmet.2015.01.007

Информация об авторах

✉ Соколов Дмитрий Александрович – канд. мед. наук, доцент; доцент кафедры нормальной анатомии человека Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко; ул. Студенческая, 10, Воронеж, 394036, Россия; cingulum@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9542-8701>

Алексеева Наталья Тимофеевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии человека; Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; alexeevant@list.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1510-8543>

Никитюк Дмитрий Борисович – д-р мед. наук, профессор, акад. РАН, директор; Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи; dimitrynik@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2259-1222>

Клочкова Светлана Валерьевна – д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии человека; Российский университет дружбы народов; swetlana.chava@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0003-2041-7607>

Лушникова Елена Леонидовна – д-р. биол. наук, профессор, директор Института молекулярной патологии и патоморфологии; Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины; pathol@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3269-2465>

Information about the authors

✉ Dmitrii A. Sokolov – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Human Anatomy Department of N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; ul. Studencheskaya, 10, Voronezh, 394036, Russia;
cingulum@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9542-8701>

Nataliya T. Alexeeva – Doct. Sci. (Med.), Professor; head of human anatomy department; N.N. Burdenko Voronezh State Medical University;
alexeevant@list.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1510-8543>

Dmitrii B. Nikityuk – Doct. Sci. (Med.), Professor, Acad. of RAS, head of Federal Research Centre of Biotechnology and Food Safety;
dimitrynik@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2259-1222>

Svetlana V. Klochkova – Doct. Sci. (Med.), Professor of human anatomy department; Peoples' Friendship University of Russia; swetlana.chava@yandex.ru;
<https://orcid.org/0000-0003-2041-7607>

Elena L. Lushnikova – Doct. Sci. (Biol.), Professor, head of Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology; Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine
pathol@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3269-2465>

Статья поступила в редакцию 9.12.2022; одобрена после рецензирования 7.02.2023; принята к публикации 20.03.2023.
Submitted 9.12.2022; Revised 7.02.2023; Accepted 20.03.2023.