

ISSN 0301-1798

Том 54, Номер 2

Апрель - Май - Июнь
2023



УСПЕХИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

www.sciencejournals.ru



СОДЕРЖАНИЕ

Том 54, номер 2, 2023

Гипоксическое кондиционирование как стимул формирования гипоксической толерантности мозга <i>Д. Г. Семенов, А. В. Беляков</i>	3
Роль гиппокампа в восприятии и запоминании запахов. Гипотетический нейронный механизм <i>И. Г. Силькис</i>	20
Кальциопатии и нейропсихические расстройства: физиологические и генетические аспекты <i>Н. А. Дюжикова, М. Б. Павлова</i>	37
Каналы-рецепторы TRPV1 в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника <i>К. А. Дворникова, О. Н. Платонова, Е. Ю. Быстрова</i>	56
Физиологические функции тромбоцитов и значение коррекции их нарушений при остром коронарном синдроме <i>Л. И. Бурячковская, Н. В. Ломакин, Е. Г. Попов, А. М. Мелькумянц</i>	69
ГАМК-ергическая система в регуляции функционирования бета-клеток поджелудочной железы в условиях нормы и при сахарном диабете <i>И. Н. Тюренков, Т. И. Файбисович, М. А. Дубровина, Д. А. Бакулин, Д. В. Куркин</i>	86

Contents

Vol. 54, No. 2, 2023

Hypoxic Conditioning as a Stimulus for the Formation of Hypoxic Tolerance of the Brain <i>D. G. Semenov, A. V. Belyakov</i>	3
A Role of the Hippocampus in Perception and Memory of Odors. Hypothetical Neural Mechanism <i>I. G. Silkis</i>	20
Calciopathies and Neuropsychic Disorders: Physiological and Genetic Aspects <i>N. A. Dyuzhikova, M. B. Pavlova</i>	37
TRPV1 Channel in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease <i>K. A. Dvornikova, O. N. Platonova, E. Yu. Bystrova</i>	56
Physiological Functions of the Platelets and the Importance of the Correction of Their Disorders in Acute Coronary Syndrome <i>L. I. Bouryachkovskaya, N. V. Lomakin, E. G. Popov, A. M. Melkumyants</i>	69
Gabaergic System in the Regulation of the Functioning of Pancreas Beta-Cells in Normal Physiological Conditions and in Diabetes <i>I. N. Tyurenkov, T. I. Faibisovich, M. A. Dubrovina, D. A. Bakulin, D. V. Kurkin</i>	86

УДК 57.022,57.052,574.23,615.8

ГИПОКСИЧЕСКОЕ КОНДИЦИОНИРОВАНИЕ КАК СТИМУЛ ФОРМИРОВАНИЯ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ МОЗГА

© 2023 г. Д. Г. Семенов^а *, А. В. Беляков^а **

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

*e-mail: dsem50@rambler.ru

**e-mail: belyakov07@gmail.com

Поступила в редакцию 15.01.2023 г.

После доработки 25.01.2023 г.

Принята к публикации 30.01.2023 г.

Обзор посвящен проблеме умеренного гипоксического воздействия как естественного, немедикаментозного стимула, активирующего механизмы формирования гипоксической толерантности мозга. В обзоре освещается история и современный уровень исследований этой проблемы, а также рассматриваются условия нейропротективной эффективности гипоксического кондиционирования в качестве превентивного (прекондиционирование) и корректирующего (посткондиционирование) воздействия. Раскрываются физиологические и молекулярно-клеточные механизмы пре- и посткондиционирования. Особое внимание уделяется собственным исследованиям кондиционирования мозга с использованием умеренной гипобарической гипоксии.

Ключевые слова: гипоксия, ишемия, гипоксическая толерантность, preconditioning, postconditioning, гипобарическая гипоксия, мозг

DOI: 10.31857/S0301179823020066, **EDN:** PLLHTS

ВВЕДЕНИЕ

Гипоксия — потенциально патогенное состояние организма, приводящее к сердечно-сосудистым и неврологическим нарушениям, которые неизменно занимают первое место по распространенности среди факторов инвалидизации и смертности. Независимо от причин возникновения гипоксических состояний организма, наибольшей уязвимостью к их пагубному действию обладают нейроны мозга. Выявление механизмов повреждения центральной нервной системы, возникающего во время или после гипоксии/ишемии, а также поиск новых способов повышения гипоксической толерантности мозга входят в круг главных задач клинической физиологии.

Сокращения: ПреК — preconditioning; ПостК — postconditioning; АМПК-5'АМФ-активируемая протеинкиназа; АФК — активные формы кислорода; HIF-1 α — фактор 1 α , индуцируемый гипоксией; ДИ — дистантная ишемия; РНВ — прохитин; NMDA — N-метил-D-аспартат; NMDAR — N-метил-D-аспартатные рецепторы; AMPA — α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота; DHPG — (S)-3,5-дигидрокси-фенилглицин; OGD — “oxygen-glucose deprivation”; BDNF — мозговой трофический фактор; CERB — cAMF-responsive element binding protein; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; УГГ — умеренная гипобарическая гипоксия; ТГГ — тяжелая гипобарическая гипоксия; ПТСР — посттравматические стрессовые расстройства; ГГАС — гипоталамо-гипофизарно-адренальная система.

Традиционный подход к борьбе с гипоксическими повреждениями мозга состоит в разработке и применении медикаментозных фармакологических средств (ноотропов, нейропротекторов, антигипоксантов, нейротрофинов и др.). Следует, однако, признать, что молекулярные механизмы воздействия многих существующих препаратов до сих пор недостаточно изучены, эффективность их действия не всегда высока, а побочные действия могут инициировать дополнительные патологические процессы.

Иной подход заключается в применении немедикаментозной стимуляции эндогенных, эволюционно приобретенных и генетически закрепленных внутриклеточных защитных механизмов. С конца прошлого века эффективность такой стимуляции и ее молекулярные механизмы интенсивно исследуются во многих научных центрах. Большинство исследований посвящено расшифровке феномена умеренного сублетального гипоксического или ишемического воздействия, как “естественного” триггера механизмов толерантности мозга к патогенным последствиям тяжелых эпизодов ишемии. В экспериментальных и обзорных работах, цитируемых в настоящей статье, исследуются механизмы и оптимальные параметры адаптирующих гипоксических или ишемических стимулов (природа, доза, временное окно, кратность и пр.). Рассматриваются вариан-

ты как их превентивного применения (прекондиционирование), так и корректирующего, препятствующего развитию уже запущенных патогенетических процессов (посткондиционирование).

ТОЛЕРАНТНОСТЬ МОЗГА К ГИПОКСИИ/ИШЕМИИ

В начале века в работе Ульриха Дирнагла с коллегами была сформулирована важная гипотеза о том, что практически любое потенциально вредоносное стрессирующее воздействие на организм, если оно не достигает по своей интенсивности порога повреждения, способно активировать в органе и отдельных тканях эндогенные защитные механизмы и снизить патогенность последующих, более сильных повреждающих воздействий [46]. Эта гипотеза была вскоре дополнена утверждением о том, что адаптация к такому рода “угрожающим атакам” проявляется не только на органном или тканевом уровнях, но и клеточном, субклеточном и, возможно, геномном [54].

Представления о потенциальной толерантности возбудимых тканей к повреждающим воздействиям, механизмы которой могут быть “включены” стрессорными стимулами умеренной силы, сформировались на базе пионерских работ конца 20-го века, продемонстрировавших феномен ишемической толерантности, инициируемой ишемическим же стимулом, сначала на сердце [82] и, вскоре, на мозге [50, 65, 67, 81]. В наших работах *in vivo* и *in vitro* был обнаружен феномен толерантности мозга к повреждающей длительной аноксии, индуцируемый превентивным кратковременным аноксическим стимулом [20].

К настоящему времени способность экспрессировать гипоксическую или ишемическую толерантность в результате умеренных (сублетальных) воздействий той же природы обнаруживается в различных тканях и у различных видов позвоночных, включая людей. В основе этой способности лежит сформированный эволюцией комплекс адаптивных “антигипоксических” генов, которые у одних видов обладают конститутивной активностью, связанной с сезонностью или сменой среды обитания [86], а у других — экспрессируются в стрессовых условиях метаболических нарушений. Следует подчеркнуть особую эффективность воздействий, “пробуждающих” гипоксическую толерантность мозга, когда они предъявляются в форме более или менее длительной серий, чередуясь периодами нормоксии или гипероксии. Множество вариантов такой “интермиттирующей” стимуляции эндогенных нейропротективных механизмов широко развиваются в современной медицине в рамках технологии “тренировки прерывистой гипоксией” [97].

В большинстве экспериментальных моделей (главным образом на грызунах) толерантность первоначально генерировали именно упреждающими стимулами. В связи с этим был введен термин “прекондиционирование” (ПреК). Наиболее детально разработаны экспериментальные модели *in vivo* и *ex vivo*, демонстрирующие индукцию гипоксической/ишемической толерантности мозга в целом или отдельных его участков, осуществляемую кратковременной глобальной или фокальной ишемией, аноксией, нормо- и гипобарической гипоксией, интервальной гипоксией/реоксигенацией. Поскольку клинические приемы ПреК не уместны в случаях внезапных (“не запланированных”) ишемических атак или мозговых травм, были разработаны экспериментальные протоколы, в которых гипоксические или ишемические стимулы толерантности применяют после тяжелого ишемического инцидента с целью снизить его патологические последствия. В таких моделях используют термин “посткондиционирование” (ПостК). В клинической практике гипоксическая/ишемическая толерантность сердца или мозга также может достигаться либо в плановом порядке как ПреК, например, перед хирургическим вмешательством, сопровождаемым временной ишемией, либо как ПостК уже на фоне развивающихся негативных последствий такого вмешательства [45].

Гипоксическое или ишемическое ПреК повышает устойчивость нервных клеток не только к последующей тяжелой гипоксии, но и к повреждающим воздействиям иной природы, в частности окислительному стрессу [72], действию эксайтотоксинов [47], патогенному психоэмоциональному стрессу [16]. Наряду с этим в наших исследованиях было обнаружено, что однократная сублетальная аноксия [8] или повторяющаяся процедура умеренной гипобарической гипоксии [3] обладают геропротективным свойством, стимулируя ослабленные когнитивные функции у пожилых обезьян.

Эти и многие другие данные позволяют рассматривать ишемическое или гипоксическое ПреК как универсальный стимул адаптации нервной ткани к неблагоприятным факторам различной природы. Наряду с этим, упомянутые факты стимуляции толерантности мозга не только гипоксическими ПреК воздействиями формируют представления о молекулярных основах так называемой кросс-толерантности нервной ткани [102].

С другой стороны, в ряде исследований *in vivo* и *in vitro* было установлено, что нейропротективной модальностью могут обладать разнообразные (не только гипоксические) воздействия, вызывающие метаболический стресс. Толерантность мозга к тяжелой ишемии и другим физическим и

химическим патогенным факторам удавалось инициировать, в частности, липополисахаридами [114], гипероксией [117], гипотермией [122], гипертермией [37], эпидуральной электростимуляцией [62], ингаляционными анестетиками [68], аппликацией слабых доз каиновой кислоты, глутамата или NMDA [109, 73] и т.п.

НЕЙРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГИПОКСИЧЕСКОГО ИЛИ ИШЕМИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Гипоксическое ПреК может индуцировать свое нейропротекторное действие, запуская поэтапно или параллельно несколько защитных механизмов в различных тканях и типах клеток. В их числе усиление сосудистой регуляции, подавление глутамат-опосредованной эксайтотоксичности, активация антиапоптозных и антиоксидантных сигнальных путей, стимулирование клеточной пролиферации и мн. др. [48].

В 90-е годы прошлого столетия в работах японских авторов впервые было применено сочетание короткой (2 мин) и длительной повреждающей (5 мин) ишемии у монгольских песчанок. Последняя вызывала отсроченную гибель нейронов в поле СА1 гиппокампа, являющегося наиболее уязвимой областью мозга. Но, если ей предшествовала короткая ПреК ишемия, то наблюдался отчетливый протективный эффект — существенно повышалось количество выживших нейронов. При этом однократное ишемическое ПреК лишь частично снижало структурные повреждения клеток в гиппокампе, неокортексе, стриатуме, вызываемые тяжелой ишемией, а двукратное ПреК защищало нейроны в значительно большей степени [67, 81]. В дальнейшем эффект ишемического ПреК был обнаружен на различных экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro* во всех уязвимых областях мозга. Например, 3-мин ишемия уменьшала объем инфарктного повреждения, вызываемого последующей 60-мин фокальной ишемией коры головного мозга крыс [88]; превентивная 6-мин ишемия заметно снижала количество гибнущих клеток переднего мозга мышей после 20 мин тяжелой ишемии [119]. В наших экспериментах на кошках *in vivo* [21, 31] и срезах пириформной коры мозга крыс *in vitro* [22] было обнаружено, что для достижения быстрого нейропротективного эффекта аноксического ПреК необходим определенный период его воздействия (1.5–2 мин) и времени между ПреК стимулом и тяжелой повреждающей аноксией (60–90 мин). При сокращении этих временных параметров нейропротекция не развивалась.

В последнее время все больший интерес вызывает удобная и эффективная модель ПреК с помощью дистантной ишемии (ДИ) *in vivo*, например, использование кратковременного периодического наложения жгута на руку пациенту [103]. Раз-

работано множество клинических вариантов ДИ, с разной длительностью и периодичностью ишемизации дистантного органа. Кроме того, различают срочную и отставленную прекондиционирующую ДИ, которые создаются за 1–2 ч, или 1–2 сут до ишемии мозга соответственно. Наконец ДИ может создаваться в форме посткондиционирования (срочного или отставленного) или даже во время тяжелой ишемии мозга — в варианте перикондиционирования [123].

Число свидетельств о нейропротективном потенциале умеренных доз гипоксии (ишемии) постоянно растет и приводит к заключению, что для формирования гипоксической или ишемической толерантности мозга с помощью гипоксического или ишемического ПреК необходимы, как минимум, два условия: оптимальная интенсивность ПреК стимула и определенное временное “окно” его эффективности. В модельных экспериментах первоначально сложилось мнение о том, что ПреК стимул должен быть достаточно сильным и достигать “сублетальной” интенсивности. Однако такой подход в медицине представлялся рискованным и трансляционные исследования были направлены на возможность достичь оптимальной интенсивности гипоксического ПреК не однократной “сублетальной” дозой гипоксии, а серией умеренных гипоксических атак. Применение такой, уже упомянутой выше, технологии прерывистой или интервальной гипоксии выявило дополнительные условия для развития нейропротективной эффективности ПреК, а именно — длительность и интенсивность каждой гипоксической ПреК сессии, их число, частота повторяемости и пр.

В результате были разработаны эффективные подходы к стимуляции гипоксической толерантности на людях путем повторяющейся умеренной гипоксии. Одним из них стал метод нормобарической интервальной гипоксии, основанный на исследованиях А.З. Колчинской с сотрудниками, а также отечественных классиков А.Я. Чижова и Р.Б. Стрелкова [33], разработавших первые в мире гипоксикаторы для дыхания гипоксическими газовыми смесями (система “Горный воздух”) или способом возвратного дыхания (гипоксикатор Стрелкова, “Вершина”). В начале 2000-х были написаны руководства для врачей и разработана серия приборов гипоксикаторов для медицинского применения [15, 32].

ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ЯВЛЕНИЙ В ФОРМИРОВАНИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ МОЗГА ВСЛЕДСТВИЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИЛИ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ

Несмотря на более чем 20-ти летнюю историю исследований механизмов формирования гипоксической/ишемической толерантности мозга с помощью гипоксического или ишемического

кондиционирования, до сих пор нет достаточной ясности в отношении его наиболее ранних триггерных механизмов. Очевидно в цепи событий, инициируемых гипоксическим кондиционированием, и приводящих к развитию гипоксической (ишемической) толерантности мозга в целом или отдельных его нейрональных популяций, на первом месте должны стоять субклеточные и молекулярные системы, непосредственно реагирующие на снижение напряжения кислорода, т.е. “гипоксические сенсоры”. Эти системы активируют следующие звенья цепи, которые включают ранние (триггерные) и поздние этапы формирования толерантности мозга к возможным более тяжелым гипоксическим/ишемическим атакам.

“Гипоксические сенсоры” и триггерные процессы гипоксического ПреК

Митохондрии. Первичным сенсором любых форм гипоксии на субклеточном уровне, выступают митохондрии [41]. Уже в течение первых десятков секунд системной гипоксии или ишемии в силу ограничений поставки кислорода в систему митохондриального окислительного фосфорилирования уменьшается продукция АТФ, что снижает энергообеспечение ряда эндогенных процессов, контролирующих клеточный гомеостаз, и активирует соответствующие компенсаторные реакции.

При сдвиге баланса от АТФ к АМФ повышается чувствительность к фосфорилированию 5'аденозин монофосфат-активируемой протеинкиназы (АМРК) – главного метаболического сенсора клетки. Активированная АМРК, в частности, стимулирует фосфофруктокиназу, повышая гликолитическую продукцию АТФ; активирует транскрипционный фактор FOXO3, который может стимулировать экспрессию антиоксидантных генов; опосредованно активирует энергопродуцирующую автофагию. Эти и многие другие АМРК-эффекты позволяют предположить, что именно эта киназа выступает важным триггером в ПреК-опосредованной нейропротекции [59].

Существенную роль митохондриального ответа на гипоксию усматривают в умеренном повышении продукции активных форм кислорода (АФК) [90]. Этот процесс имеет несколько следствий. В экспериментах *in vitro* установлено, что при ПреК на фоне умеренного накопления АФК активируются АТФ-зависимые калиевые каналы внутренней митохондриальной мембраны, а применение соответствующих блокаторов подавляет нейропротективную эффективность ПреК [52]. Предположительно открытие этих каналов ускоряет электронный транспорт в дыхательной цепи и таким образом повышает продукцию АТФ [74, 76]. Кроме этого, было показано, что повышение уровня АФК вызывает подавление активности пролил-гидроксилазы, что стабилизирует фактор 1-альфа, индуцируемый гипоксией (HIF-1 α) [42]

и обеспечивает экспрессию нейропротективных продуктов, в частности эритропоэтина [75].

Относительно недавно были обнаружены и исследованы NO-зависимые механизмы инициации гипоксической толерантности мозга. Ранее было показано, что NO, продуцируемый индуцибельной NO-синтазой, несмотря на свое известное пагубное воздействие на поздних стадиях ишемического повреждения головного мозга, может при умеренных гипоксических воздействиях способствовать развитию толерантности к ишемии через защиту митохондриальных функций, хотя механизм этого воздействия оставался неизвестным [40]. На модели 2 мин ПреК ишемии мозга Монгольской песчанки *in vivo* было показано, что толерантность к последующей 10 мин ишемии развивается при условии экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, опосредованной PI3K/Akt сигнальным путем [55]. Позже была раскрыта нейропротективная роль прохибитина (PHB) – белка семейства шаперонов, который локализуется на внутренней мембране митохондрий и проявляет активность критически важную для поддержания окислительного фосфорилирования в условиях клеточного стресса [35]. Недавно была выдвинута и доказана гипотеза о существовании механической связи между NO и PHB в нейропротекции. В экспериментах с гипоксическим ПреК культуры нейронов показано, что умеренное накопление NO активирует PHB путем S-нитрозилирования, что и создает нейропротекторный эффект против ишемического повреждения головного мозга [89].

Не только нейрональные митохондрии, но и митохондрии астроцитов воспринимают гипоксический сигнал. Число этих клеток в мозге превышает количество нейронов, при этом они считаются специализированными “сенсорами гипоксии”. Даже в условиях физиологического снижения pO_2 , астроциты высвобождают vasoактивные вещества, контролирующие локальную мозговую микроциркуляцию [38]. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* убедительно продемонстрирован механизм быстрого реагирования астроглии на малейшее снижение pO_2 в паренхиме мозга [79]. Он запускается деполяризацией астроцитарных митохондрий и повышением продукции свободных радикалов, что ведет к активации фосфолипазы C и IP₃-опосредованному высвобождению Ca²⁺ из внутриклеточных депо. Одним из множества следствий умеренного накопления внутриклеточного Ca²⁺ выступает активация везикулярного высвобождения АТФ во внеклеточную среду и кровь. При этом системная реакция выражается в стимуляции внешнего дыхания. Предполагается, что этот независимый механизм усиления внешнего дыхания более чувствителен к гипоксии, чем механизмы активации хеморецепторных клеток каротидных телец [36]. Недавно обнаружено, что умеренное высвобождение АТФ из нейронов мозга при ишемическом ПреК

in vitro сопровождается активацией астроцитарных, но не микроглиальных, пуриnergических рецепторов P2X7. При этом выявлен молекулярный механизм их избирательной сенситизации к низкому уровню экстраклеточной АТФ в условиях ПреК [57]. Активация этих рецепторов инициирует сигнальные пути, ведущие к стойкой “апрегуляции” HIF-1, сопровождаемой известными геном-зависимыми проадаптивными процессами [58].

Пролил-гидроксилаза. Параллельно с запуском митохондриальных реакций при гипоксии происходит запуск процессов в цитозоле, где первичным сенсором можно считать ферменты семейства пролил-гидроксилазы, активность которых падает при снижении pO_2 . В состоянии нормоксии регуляторная альфа-субъединица HIF-1 α подвергается постоянной деградации посредством пролил-гидроксилирования и последующего каскада биохимических реакций [101]. В условиях дефицита кислорода пролил-гидроксилаза инактивируется, что приводит к стабилизации HIF-1 α , его гетеродимеризации с HIF-1 β субъединицей и активации транскрипционного фактора HIF-1 [56]. Этот механизм относится к раннему этапу гипоксического ответа, но проявляется свой мощный нейропротективный эффект уже на более поздних этапах формирования гипоксической толерантности (см. далее).

Глутаматергическая трансмиссия. В экспериментах на переживающих срезах соматосенсорной коры мышей с применением техники патч-кламп убедительно показано, что в течение секунд после начала гипоксической инкубации возникает локальная деполяризация постсинаптической мембраны и резкий рост концентрации кальция непосредственно под ней. При этом наблюдается повышение частоты ВПСР и опустошение пресинаптических пулов глутамата. Интересно, что эти события развиваются задолго до падения общего мембранного потенциала нейрона. Авторы считают, что наиболее ранний ответ нейронов коры на острую гипоксию состоит в открытии кальциевых каналов ионотропных глутаматных рецепторов [91], что, вероятно, является триггером дальнейших быстрых внутриклеточных событий ранней фазы ПреК.

Ионотропным глутаматным рецепторам и прежде всего рецепторам, возбуждаемым N-метил-D-аспаратом (NMDA) традиционно уделяется большое внимание при исследованиях как проадаптивных, так и патогенных глутамат-опосредованных механизмов гипоксических реакций нейрона. В экспериментах *in vitro* с аппликацией различных доз глутамата или NMDA было показано, что низкие концентрации агониста возбуждают преимущественно такие типы NMDA рецепторов (NMDAR), в тетрагетеромерную конструкцию которых входит одна или две субъединицы NR2A, вместо NR2B [71, 77]. С-концевой участок субъединицы NR2A обеспечивает акти-

вацию ключевого сигнального пути PI3K/Akt, мобилизующего ряд внутриклеточных механизмов выживания через CREB-опосредованную экспрессию генов. Высокие дозы глутамата затрагивают возбуждение NMDAR, включающих две субъединицы NR2B и таким образом запускают классические механизмы эксайтотоксикоза, инициирующего цепь событий, ведущих к гибели нейронов [77, 105, 118]. Ранее на срезах коры мозга крыс мы показали, что аппликация агонистов различных глутаматных рецепторов: L-глутамата, NMDA, α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой к-ты (AMPA) и (S)-3,5-дигидроксифенил глицина (DHPG) вызывает существенное повышение внутриклеточного Ca^{2+} , однако применение ПреК этих животных трехразовой умеренной гипобарической гипоксией значительно снижала кальциевый ответ на те же дозы агонистов и полностью устраняло глутамат-зависимую кальциевую перегрузку, вызываемую аноксией срезов [100]. Недавно на срезах гиппокампа было показано, что эксайтотоксические дозы агонистов AMPAR и NMDAR, имитирующие кальциевую перегрузку в модели кислородно-глюкозной депривации (“oxygen-glucose deprivation” – OGD), утрачивали свой патогенный эффект в случае упреждающей стимуляции NMDAR или метаботропных глутаматных рецепторов mGluRI низкими концентрациями их агонистов [109]. Более того, было доказано, что эти ранее известные способы химического ПреК нейронов *in vitro* подавляют AMPA-опосредованную эксайтотоксичность различными механизмами. Если стимуляция NMDAR вызывает интернализацию AMPAR, то активация mGluRI подавляет глутаматную трансмиссию через активацию эндоканнабиноидной системы [53].

При исследовании участия NMDAR в нейропротективных процессах было установлено, что умеренная активация этих рецепторов приводит к быстрому высвобождению мозгового трофического фактора (BDNF), активации его рецептора TrkB и запуску соответствующего сигналинга [60]. Как NMDAR, так и TrkB рецепторы активируют в нейронах экспрессию ядерного транскрипционного фактора kappaB (NF- κ B), что при дальнейшем развитии механизмов гипоксической толерантности защищает нейроны гиппокампа от апоптоза. NMDAR – опосредованное повышение уровня внутриклеточного кальция активирует транскрипционный фактор cAMP-responsive element binding protein (CREB), киназу гликогенсинтазы 3 бета (GSK3 β); фосфатидилинозитол 3 киназу (PI3K), протеинкиназу B (Akt). Интересно, что эти киназы, участвующие в нейропротективных сигнальных путях дальнейшего развития гипоксической толерантности нейронов, могут быть стимулированы только низкими дозами NMDA [76] или, вероятно, умеренным гипоксическим стимулом при ПреК. Мы провели иммуноцитохимический анализ срезов мозга крыс, переживших от одной до

3-х сессий гипобарического ПреК. Было обнаружено, что каждая из серий ПреК гипобарии повышает уровень фосфорилирования Akt, причем тяжелая гипобарическая гипоксия такого эффекта не производила [2].

Наряду с нейрональными механизмами обсуждается роль системы капилляр/глия/нейрон в индукции гипоксической толерантности мозга. Единичные исследования отмечают возможность первичного восприятия кондиционирующего гипоксического стимула церебральным эндотелием. В них рассматриваются возможные механизмы защиты гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), ограничивающие поступления потенциальных нейротоксичных соединений из крови и усугубляющих ишемическое повреждение головного мозга. Приводятся также свидетельства о высвобождении эндотелием сигнальных факторов, реализующих нейропротективную функцию [85, 120].

С начала нового века складывались представления о том, что процесс формирования нейропротективных эффектов как гипоксического, так и ишемического ПреК включает две последовательные стадии (фазы): раннюю – индукция кратковременной толерантности и позднюю – экспрессия стойкой толерантности [Обзоры: 23, 66, 84, 104, 106, 107]. В раннюю фазу включаются описанные выше быстрые механизмы, запускаемые сенсорными и триггерными системами в течение десятков секунд, и проявляющие нейропротективный эффект в течение десятков минут или нескольких часов после ПреК воздействий. К ним относятся механизмы активации протеинкиназ, протеаз, посттрансляционной модификации белков ионных каналов, рецепторов, редокс-чувствительных протеинов. Эта фаза в значительной мере обусловлена модификацией процессов нейрональной внутриклеточной сигнальной трансдукции [2, 16, 24], активацией сукцинат-опосредуемых сигнальных путей [78], а также изменениями активности про- и антиоксидативных систем [49, 87, 90]. Поздняя фаза характеризуется наработкой вновь синтезированных белков, активирующих множество защитных функций как в самих нейронах и окружающих тканях мозга, так и в целом организме. Подробнее см. далее.

Как уже было отмечено выше, к настоящему времени выявлено множество биохимических, физических, фармакологических и прочих не гипоксических воздействий, обладающих ПреК эффектом, повышающим толерантность мозга к гипоксии. Хотя эта тема не входит в контекст настоящего обзора, краткое ее освещение представляется уместным, если допустить общность конечных нейропротективных механизмов, индуцируемых умеренным повреждающим воздействием любой природы [54]. Разумеется, разная природа ПреК стимулов требует различных сенсоров тканевого, клеточного и субклеточного уровней и специфичных триггерных элементов

формирования толерантности. Ниже приведены несколько примеров.

Показано, что липополисахариды, связываясь с TLR рецепторами плазматических мембран, могут активировать сигнальные пути экспрессии противовоспалительных генов, снижая таким образом провоспалительный эффект тяжелой ишемии [114].

Гипертермия инициирует продукцию стресс-белка теплового шока HSP70 в телах и синаптических окончаниях нейронов мозга [37]. Эти шапероны в условиях ишемии/реперфузии исправляют денатурацию многих сигнальных белков и блокируют продукцию и распространение проапоптотических факторов, а также стимулируют транскрипцию противовоспалительных генов [64].

Триггерной мишенью респираторного анестетика изофлурана, вероятно, являются АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрий [68], открытие которых препятствует ишемической кальциевой перегрузке митохондрий и цепи известных ее разрушительных последствий, ведущих к апоптозу.

Противоишемический ПреК-эффект оказывает стимуляция NMDAR низкими дозами агонистов [73, 109]. Показан также прокогнитивный эффект стимуляции альфа 2A адренорецепторов у крыс, переживших тяжелую гипобарическую гипоксию [63].

В моделях ишемии *in vivo* и *in vitro* продемонстрирован нейропротективный потенциал агонистов опиоидных рецепторов, широко представленных в неокортексе и гиппокампе. В частности показано, что морфин активирует РКС-опосредованный антиапоптотический сигнальный путь [128]. А стимуляция дельта-опиоидных рецепторов энкефалином приводит к активации АМПК – опосредованного нейропротективного сигнального пути, усиливающего автофагию [69].

Важным эффектом нейропротекторной ПреК стимуляции выступает противдействие повышению проницаемости ГЭБ, возникающему при тяжелых формах гипоксии или ишемии/реперфузии [84]. К числу воздействий, способных снижать проницаемость ГЭБ, относятся определенные режимы гиперкапнической вентиляции (пермиссивной гиперкапнии), применяемые в медицине при травматическом повреждении головного мозга [121]. Нейрохирургическая статистика геморрагического инсульта показывает, что пациенты с обструктивным сонным апноем проявляют значительно большую устойчивость к негативным последствиям субарахноидальной геморрагии, чем пациенты без ночного апноэ. Этот феномен объясняется нейропротективным ПреК действием гиперкапнии и ацидоза [61]. В отечественных исследованиях *in vitro* и *in vivo* демонстрируется благоприятный ПреК эффект пермиссивной гиперкапнии (особенно в сочетании с прерывистой нормобарической гипоксией) на системы, контролирующие функции ГЭБ путем повышения

экспрессии A1-аденозиновых рецепторов и митохондриальных K⁺(АТФ)-каналов в астроцитах. [110, 111].

Несмотря на различную природу указанных не гипоксических ПреК стимулов, механизмы формирования ими отсроченной стойкой гипоксической толерантности мозга, по всей вероятности, сходны, т.к. включают ограниченное число внутриклеточных сигнальных систем “выживания”.

Основные из описанных выше процессов формирования гипоксической (ишемической) толерантности мозга, инициируемой гипоксическим кондиционированием, могут быть графически обобщены с известной степенью упрощения. На приведенной нами схеме акцент делается на восприятие и раннюю фазу реагирования клетки на кондиционирующий гипоксический стимул. Процессы последующего геном-зависимого формирования толерантности отражены более лаконично (схема 1).

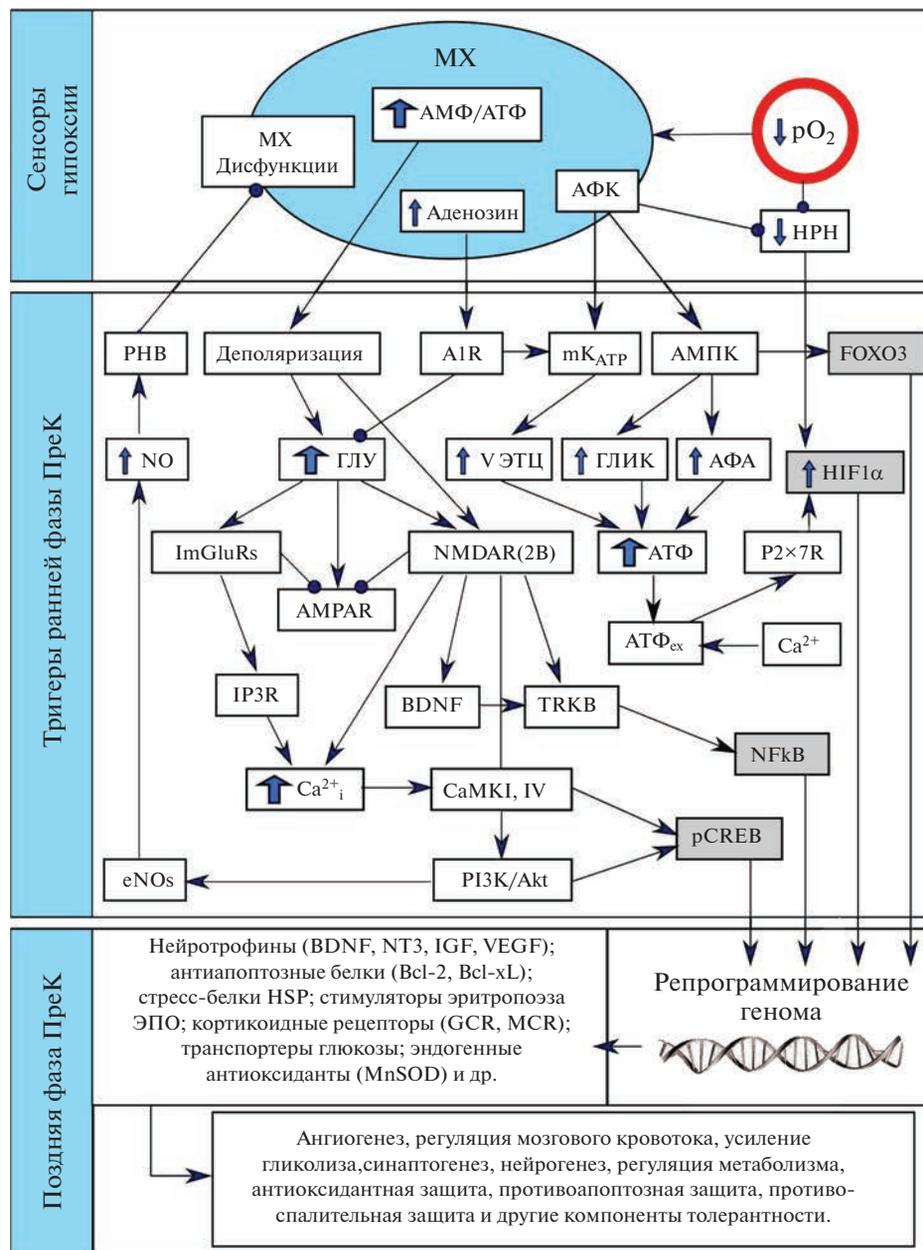


Схема 1. Восприятие клетками мозга кондиционирующих стимулов умеренной гипоксии. Представлены основные “сенсоры гипоксии”, молекулярные триггеры, индуцирующие механизмы ранней фазы толерантности мозга и некоторые сигнальные пути экспрессии геном-зависимой поздней фазы формирования гипоксической толерантности мозга. Линии со стрелками означают активационные связи, линии с кружками – тормозные связи.

Сокращения на схеме: МХ – митохондрия; АМФ/АТФ – соотношение аденозинфосфатов; АФК – активные формы кислорода; НРН – HIF-пролилгидроксилаза; РНВ – прохибитин; А1R – адренорецептор 1; mK_{ATP} – митохондриальные АТФ-калиевые каналы; АМПК – 5'-аденозин монофосфат-активируемая протеинкиназа; FOXO3 – транскрипционный фактор Forkhead box O3; NO – оксид азота; ГЛУ – глутамат; V ЭТЦ – скорость электрон-транспортной цепи митохондрий; ГЛИК – гликолиз; АФА – автофагия; HIF1 α – транскрипционный фактор 1-альфа индуцируемый гипоксией; mGluRI – метаботропный ГЛУ рецептор I группы; AMPAR – AMPA глутаматный рецептор; NMDAR(2B) – NMDA глутаматный рецептор с преобладанием NR2B субъединицы; P2X7R–P2X(7) пуринорецептор АТФ; IP3R – рецептор инозитол-3-фосфата; BDNF – мозговой нейротрофический фактор; TRKB – тирозинкиназный рецептор B тропических факторов (BDNF); АТФех – внеклеточный АТФ; NF κ B – ядерный транскрипционный фактор “каппа В”; CaMKII,IV – Ca²⁺/кальмодулин зависящая протеин киназа II и IV; eNOS – эндотелиальная NO-синтаза; PI3K/Akt – сигнальный путь, опосредуемый фосфоинозитид-3-киназой и протеин киназой B; pCREB – транскрипционный фактор, фосфорилированный протеин, связывающий *cAMP response element*.

*Экспрессия стойкой толерантности,
вызванная гипоксическим ПреК*

В позднюю фазу, в течение не менее суток, запускаются стойкие геном-зависимые механизмы толерантности, обеспечивающие внутриклеточные пластические перестройки, направленные на антигипоксические структурные и функциональные перестройки жизнедеятельности нейронов мозга. Основная роль в развитии таких про-адаптивных механизмов принадлежит транскрипционным факторам, которые после перемещения из цитозоля в ядро регулируют активность промоторов и энхансеров генов-мишеней [112]. К ключевым компонентам активации генов позднего действия, продукты которых участвуют в механизмах нейрональной пластичности и выживания клеток, относятся индуцибельные (c-Fos, NGFI-A, HIF-1) и активационные (pCREB, NF- κ B) транскрипционные факторы. Их мишенями являются гены ряда проадаптивных белков, таких как нейротрофины (BDNF, NT3, IGF, VEGF и др.), антиапоптозных белков семейства bcl-2 (Bcl-2, Bcl-xL), эритропоэтина, глюко- и минералокортикоидных рецепторов, глутаматных рецепторов, стресс-белков HSP70 и HSP90, регулирующих фолдинг, рефолдинг, стабилизацию, активацию и деградацию многих белков в условиях стресса, в том числе гипоксического [76, 80, 113].

Интересно, что HSP70 и HSP90 уже на ранних стадиях гипоксии проявляют сопряженную активность с HIF-1. При этом в экспериментах с прекондиционированием крыс сериями гипобарической гипоксии различной тяжести и длительности было установлено, что только средний уровень тяжести (эквивалентный 5000 м над уровнем моря) и ограниченное число ежедневных повторов (от 3 до 8) индуцировали HIF1 α /HSP90-зависимые механизмы гипоксической толерантности. Меньшие и большие “дозы ПреК” были менее эффективны [10].

Мишенями главного регулятора реакций на гипоксию – транскрипционного фактора HIF-1 являются несколько тысяч генов, продукты которых вовлекаются в формирование адаптивных перестроек в условиях гипоксии [70]. В исследованиях нашей лаборатории показано, что вызываемое гипоксическим ПреК повышение устойчивости нейронов мозга к тяжелым формам гипоксии сопровождается срочной активацией фактора HIF-1 с последующей экспрессией его генов-мишеней [19]. При этом степень повышения экспрессии регуляторной субъединицы HIF-1 α коррелирует с нейропротективной эффективностью ПреК [27]. Согласно накопленным данным, в HIF-зависимые механизмы формирования гипоксической толерантности мозга, индуцированной гипобарическим ПреК, входит экспрессия ЭПО, BDNF [99], а также основного фермента пентозофосфатного метаболизма глюкозы – глюкозофосфат-6 дегидрогеназы [115]. Следует отметить, что активация пентозофосфатного пути в условиях гипоксии представляет собой одну из важных проадаптивных реакций, обеспечивающих функционирование энзиматических антиоксидантных систем.

Вместе с тем нейропротективную роль HIF-1, очевидно, нельзя считать безусловной. В последнее время появляются сведения о негативных эффектах активации HIF-1. В частности, в наших работах показано, что блокада индукции HIF-1 ингибитором топотеканом *in vivo* в условиях тяжелой гипоксии способствует лучшему выживанию нейронов гиппокампа [116]. Описан вероятный механизм данного эффекта, связанный с вызываемым HIF-1 подавлением активности транскрипционного фактора Nrf-2, регулирующего экспрессию антиоксиданта глутатиона [25]. Кроме того, показано, что стойкая индукция HIF-1 α наблюдается в моделях патогенного психоэмоционального стресса и сопровождается формированием депрессивноподобных состояний [1]. Таким образом, вопрос о двойственной роли этого фактора в условиях гипоксического или ишемического ПреК требует взвешенного изучения.

Обсуждая ПреК-опосредованные механизмы индукции и экспрессии толерантности нейронов

мозга к повреждающим воздействиям, следует учитывать их вероятное различие в условиях применения гипоксических или ишемических ПреК стимулов. Очевидно, эти механизмы должны иметь свои специфические особенности. В случае ишемии, помимо дефицита O_2 , действует комплексный фактор ишемии, который включает не только агликемию, но и ограничение внутритканевого транспорта метаболитов и гуморальных сигнальных факторов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ГИПОБАРИЧЕСКАЯ ГИПОКСИЯ КАК ПреК ВОЗДЕЙСТВИЕ

В поисках оптимального режима ПреК, обеспечивающего полноценный нейропротективный эффект, в нашей лаборатории была выбрана удобная модель гипобарической гипоксии. Это физиологически вполне адекватная модель, легко управляемая, дозируемая, пригодная для изучения как повреждающего, так и прекондиционирующего протективного воздействия, без оперативного вмешательства и без токсических компонентов.

Предъявление гипобарической гипоксии в качестве адаптогенного фактора, повышающего резистентность организма летчиков к повреждениям различной этиологии, в нашей стране начали применять уже в 30-е годы Г.Е. Владимиров и Н.Н. Сиротинин с сотрудниками [7, 28]. В эксперименте повышенная устойчивость к тяжелой гипоксии после пребывания животных при пониженном парциальном давлении кислорода была исследована Е.М. Крепсом с сотрудниками [11]. Исследования высокогорной акклиматизации показали, что она повышала резистентность к эпилептогенным агентам [14], подавляла развитие бронхиальной астмы и шизофрении [29]. В основе указанных работ, главным образом, лежит явление гипоксической “акклиматизации”, т.е. приспособления организма к длительной умеренной гипоксии. При этом поэтапно и постепенно мобилизуются защитные механизмы системного уровня. Стимулируется эритропоэз и ангиогенез, повышается утилизация глюкозы, перестраивается система транспорта кислорода и прочие [30]. Нужно подчеркнуть, что механизмы акклиматизации отличаются от экстренных механизмов гипоксической толерантности, индуцированной гипоксическим/ишемическим ПреК, которые описаны выше.

Экспериментальная модель острого гипобарического воздействия была разработана нами в начале 2000-х годов. В ее основе лежит предъявление животному кратковременных, ограниченных по кратности сеансов острой сублетальной гипоксии в барокамере. Применимы различные режимы гипобарии. Тяжелая повреждающая гипоба-

рическая гипоксия (180 ммHg, 3 ч) используется в качестве тестового воздействия, а одно- или многократная (3–6 сеансов) умеренная гипобарическая гипоксия (360 ммHg, по 2 ч, с интервалами 24 ч) применяется в качестве ПреК для исследования механизмов индуцированной толерантности.

Влияние тяжелой гипобарической гипоксии (ТГГ) на мозг и корректирующий эффект умеренной гипобарической гипоксии (УГГ)

Нашими сотрудниками было выявлено, что ТГГ вызывает гибель более 50% крыс, а у выживших животных – значительное структурное повреждение нейронов наиболее уязвимых к гипоксии областей мозга (гиппокамп и неокортекса), преимущественно по типу апоптоза. Было показано, что у животных, переживших реоксигенацию после ТГГ, развиваются глубокие нарушения поведения, обучения, памяти [4, 26, 34, 93]. Механизм повреждающего действия ТГГ на мозг весьма сложен и не до конца расшифрован. В частности, как уже упоминалось выше, недавно была раскрыта роль NIF1-сигналинга в этом процессе. Трехкратная УГГ, предъявляемая за 24 ч до создания ТГГ, в значительной мере повышала как толерантность мозга, так и устойчивость к ТГГ организма в целом. Гибель в ответ на ТГГ у прекондиционированных крыс снижается до 15%, хотя однократная УГГ практически не оказывала протектирующего эффекта на выживаемость и структурно-функциональные повреждения крыс.

Гормональные механизмы УГГ-ПреК

Адаптивные возможности организма напрямую зависят от режима функционирования гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы (ГГАС) и сбалансированной деятельности всех ее звеньев. Ганс Селье отвел ключевую роль адекватной активации ГГАС и своевременной ее инактивации путем торможения по принципу отрицательной обратной связи [98]. Нарушение функции ГГАС и ее регуляции по механизмам обратной связи вызывает развитие дезадаптивных состояний, приводящих к тяжелым функциональным расстройствам организма вплоть до гибели [44].

В наших исследованиях динамику функциональной активности ГГАС у крыс изучали по уровню содержания в плазме крови основного глюкокортикоидного гормона – кортикостерона (аналог кортизола человека). Трехкратная УГГ вызывала выраженную активацию ГГАС с трехкратным повышением уровня кортикостерона на пике (3 ч), а однократный сеанс УГГ, недостаточный для создания нейропротекции, индуцировал лишь незначительное повышение уровня гормона. Наряду с повышением базального уровня

глюкокортикоидов, гипоксическое ПреК значительно модифицировало реактивность ГГАС на иммобилизационный стресс. У трехкратно пре-кондиционированных крыс по сравнению с контрольными наблюдалось резкое повышение стресс-реактивности ГГАС, особенно выраженное на ранних сроках после действия стрессора. При этом к 24 ч содержание кортикостерона возвращалось к исходному уровню, что свидетельствует о нормальном запуске механизмов регуляции по принципу отрицательной обратной связи. У крыс, подвергнутых ТГГ, двухфазная динамика ГГАС нарушалась. Содержание кортикостерона в крови у них градуально возрастало до 24 ч после воздействия, что указывает на нарушение механизмов срочной активации и глюкокортикоидного торможения ГГАС. Трехкратное ПреК оказывало выраженный протективный эффект, нормализуя фазность реакции ГГАС (активация–торможение) [17].

ПреК гипобарической гипоксией оказывало защитное действие на мозг не только в условиях повреждающего воздействия тяжелой гипоксии. Нами, в частности, показан сдерживающий эффект такого ПреК на развитие тревожно-депрессивных состояний, вызванных стрессом. Существенная роль в этом принадлежит, по-видимому, запуску механизмов так называемой “перекрестной адаптации” по Ф.З. Меерсону [13], обусловленных модификациями гормональной регуляции адаптивных процессов, направленных на эффективную мобилизацию гормон-зависимых защитных механизмов. Важным как с теоретической, так и практической точки зрения представляется тот факт, что нейропротективное действие ПреК проявляется вне зависимости от модальности предъявляемого повреждающего фактора. Ранее было известно проявление кросс-толерантности мозга к гипоксии, ишемии и токсинам, то есть факторам, механизмы повреждающего действия которых, включающие оксидативный стресс, во многом родственны. Нам удалось впервые продемонстрировать эффективность протективного действия гипобарического ПреК мозга по отношению к принципиально другим повреждающим факторам – психоэмоциональному и травматическому стрессу, патогенное влияние которых основано на расстройствах системных и неспецифических механизмов адаптации [94, 95]. В этих работах изучался показатель устойчивости крыс, кондиционируемых тремя сеансами УГГ, к тяжелым формам стресса (психоэмоциональному и травматическому) в экспериментальных моделях “выученной беспомощности” (модель депрессивноподобной патологии) и “стресс–рестресс” (модель посттравматического стрессового расстройства, ПТСР) соответственно. ПреК процедура, наряду с выраженным антидепрессивным эффектом на поведение, восстанавливало нормаль-

ную реактивность ГГАС на стресс. В “стресс–рестресс” модели ПТСР предъявление животным, ранее пережившим тяжелый травматический стресс, кратковременного иммобилизационного стресса (рестресс) приводило к формированию устойчивого тревожного состояния. Использование УГГ в режиме ПреК предотвращало развитие тревожного состояния – аналога ПТСР.

НЕЙРОПРОТЕКТИВНОЕ ИШЕМИЧЕСКОЕ/ГИПОКСИЧЕСКОЕ ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ

Посткондиционирование (ПостК) – это предъявление неблагоприятных факторов умеренной интенсивности *после* тяжелых повреждающих воздействий. Феномен ПостК был описан сравнительно недавно (в 2003 г.) в ишемической модели на сердце. Было установлено, что предъявление кратких эпизодов ишемии на ранних стадиях реперфузии значительно снижает размеры зоны повреждения после перенесенного инфаркта и улучшает выживаемость кардиомиоцитов [125]. Протективный эффект ишемического ПостК на мозге был впервые описан в 2006 г. в модели фокальной ишемии на крысах [126]. Был установлен тот факт, что ишемическое ПостК краткими эпизодами церебральной ишемии, чередующимися с периодами реперфузии, приводит к значительному снижению размеров очага повреждения в мозге, причем степень нейропротекции зависела от конкретного режима ПостК – кратности и длительности циклов ишемии–реперфузии и времени начала ПостК – в ранний, или отсроченный период [92]. Несмотря на то, что ишемическое ПостК подтвердило свою нейропротективную эффективность на мозге, этот способ по мнению многих исследователей и клиницистов не имеет реальных клинических перспектив в связи с рядом недостатков (оперативное вмешательство, узкие терапевтические окна, высокая вероятность побочных эффектов и др.). Поэтому возникла необходимость поиска других способов ПостК. Мы предложили новый немедикаментозный способ ПостК с применением гипобарической гипоксии. В пилотных экспериментах как повреждающие факторы использовались ТГГ и парадигма “стресс–рестресс”. ПостК осуществлялось тремя сеансами УГГ через сутки после ТГГ или терминального стресса в модели ПТСР. Установлено, что ПостК трехкратной УГГ в значительной степени снижает объем постгипоксических структурных повреждений чувствительных образований мозга (CA1–CA4 поля гипокампа и неокортекса), нивелирует вызываемые ТГГ нарушения поведения в “открытом поле” и приподнятом крестообразном лабиринте, а также восстанавливает нормальную активность и стресс-реактивность ГГАС [96]. Обнаружен мощ-

ный анксиолитический эффект гипоксического ПостК у животных, перенесших как ТГГ, так и психоэмоциональный травматический стресс в модели ПТСР [18].

Эффективность такого подхода подтверждена и в исследованиях других ведущих лабораторий, которые изучали нейропротективную эффективность нашего способа ПостК УГГ в своих моделях. В частности, было показано, что ПостК значительно снижает объем ишемических повреждений мозга после гипоксии–ишемии на ранних стадиях онтогенеза [51].

Механизмы ишемического и гипоксического ПостК

В связи с тем, что интенсивные исследования последних лет убедительно доказали терапевтический потенциал различных способов ПостК, раскрытие индуцируемых им кардиопротективных и нейропротективных механизмов является в настоящее время одной из наиболее насущных проблем физиологии и медицины. Из всех способов ПостК наиболее изучены молекулярно-клеточные механизмы ишемического ПостК миокарда, среди которых ведущую роль предположительно играет активация анти-апоптотических процессов [108], экспрессия HIF-1 α и его мишеней – гена ЭПО и др. [127]. Как в сердце, так и в мозге ишемическое ПостК подавляет генерацию свободных радикалов и инициацию апоптоза [124], активирует внутриклеточные сигнальные каскады, вовлекающиеся в регуляцию гибели/выживания клеток (протеин киназа С, PI3K/Akt, MAPK) и др. (обзор [12]). В основном эти сведения касаются моделей раннего (или быстрого) ПостК, когда прерывание реперфузии производится в ранний период (секунды и минуты) после ишемии. С практической точки зрения этот способ ПостК в реальной клинической практике не является перспективным. Относительно механизмов так называемого отсроченного ПостК, осуществляемого спустя часы и сутки после тяжелой ишемии, в настоящее время имеются фрагментарные данные. Показано подавление синтеза и транслокации про-апоптотического белка Bax [83, 129], а также транзиторное повышение активности антиоксидантов супероксид-дисмутазы и каталазы [43] в нейронах гиппокампа крыс через 5 ч после ишемического ПостК. Введение блокатора синтеза белков циклогексимида практически полностью блокировало нейропротективный эффект отсроченного ишемического ПостК в поле СА1 гиппокампа крыс [39], что свидетельствует о необходимости процессов синтеза белка *de novo* для реализации нейропротективных эффектов ПостК.

В отличие от ишемического, протективные механизмы гипоксического ПостК, особенно мозга, практически не изучены. В наших пионер-

ских исследованиях было установлено, что экспрессия Vcl-2, BDNF, альфа-субъединицы фактора HIF-1 и его транскрипционной мишени эритропоэтина в нейронах гиппокампа и неокортекса крыс в различной степени активируется при предъявлении гипобарической гипоксии в режиме ПостК. Сравнительный анализ профилей экспрессии показал, что среди исследованных факторов наиболее важную роль в механизмах такого ПостК, очевидно, играет HIF-1 [6, 7, 115]. Роль HIF-1 α и его мишеней подтверждается и в другой модели гипоксического ПостК [130]. Наряду с индукцией HIF-1 α , также показана активация антиоксидантных систем при использовании нашей модели УГГ [51]. Реализация анксиолитического эффекта ПостК в модели постстрессорной патологии сопровождалась стимуляцией выработки нейротрофина BDNF в гиппокампе и неокортексе, в то время как значимых изменений экспрессии HIF-1 α и ЭПО не обнаруживалось [9].

На основании имеющихся в настоящее время сведений можно предположить, что механизмы нейропротективного действия гипоксического ПреК и ПостК в значительной мере сходны, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения, так же, как выявление универсальных и специфических механизмов предотвращения гипоксическим ПостК повреждающего действия факторов различной природы (гипоксии, психоэмоциональных стрессов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы свидетельствует о том, что с использованием различных экспериментальных моделей в мире проводятся интенсивные исследования влияния гипоксического фактора на индукцию как патологических, так и адаптивных состояний мозга. Эта проблема актуальна и имеет важное практическое значение. Интересными представляются результаты работ, проведенных в последнее десятилетие, в том числе в нашем коллективе, применяющих умеренную гипобарическую гипоксию в качестве пре- и посткондиционирования для предотвращения структурно-функциональных нарушений мозга, вызываемых повреждающими воздействиями (тяжелыми формами гипоксии и стресса), а также для реабилитации после этих воздействий. В ближайшей перспективе возможна разработка на их основе практико-ориентированных подходов для медицины и здравоохранения.

Работа выполнена при поддержке Госпрограммы ГП-47 “Научно-технологическое развитие Российской Федерации” (2019–2030), тема 0134-2019-0004.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранова К.А., Рыбникова Е.А., Самойлов М.О. Динамика экспрессии HIF-1 α в мозге крыс на разных этапах формирования экспериментального ПТСР и его коррекции умеренной гипоксией // *Нейрохимия*. 2017. Т. 34(2). С. 137–145. <https://doi.org/10.7868/S10278133170200>
2. Беляков А.В., Семенов Д.Г. PI3K/Акт система участвует в процессе нейропротективного preconditionирования крыс умеренной гипобарической гипоксией // *Нейрохимия*. 2017. Т. 34. № 3. С. 209. <https://doi.org/10.7868/S1027813317020030>
3. Беляков А.В., Семенов Д.Г. Стимуляция когнитивных способностей пожилых макак умеренной гипобарической гипоксией // *Успехи геронтологии*. 2018. Т. 31. № 6. С. 966. <https://www.researchgate.net/publication/331354909>
4. Ватаева Л.А., Толькова Е.И., Самойлов М.О. Влияние тяжелой гипоксии на эмоциональное поведение крыс: корректирующий эффект preconditionирования // *Докл. АН*. 2004. Т. 395. С. 109. https://elibrary.ru/download/elibrary_17390476_18014199.PDF
5. Ветровой О.В., Рыбникова Е.А., Глуценко Т.С., Самойлов М.О. Влияние гипоксического preconditionирования на экспрессию противо-апоптотического белка BCL-2 и нейротрофина BDNF в поле СА1 гиппокампа крыс, переживших тяжелую гипоксию // *Морфология*. 2014а. Т. 145. С. 16. https://elibrary.ru/download/elibrary_21500567_94138467.pdf
6. Ветровой О.В., Рыбникова Е.А., Глуценко Т.С., Баранова К.А., Самойлов М.О. Умеренная гипобарическая гипоксия в режиме preconditionирования повышает экспрессию HIF-1 α и эритропоэтина в СА1 поле гиппокампа крыс, переживших тяжелую гипоксию // *Нейрохимия*. 2014б. Т. 31. С. 134. <https://doi.org/10.7868/S1027813314020137>
7. Владимиров Г.Е., Галвяло М.Я., Горюхина Т.А. и др. Использование пребывания в высокогорном климате для целей высотной тренировки летчика. В сб. Кислородное голодание и борьба с ним (Вопросы тренировки и питания). Ленинград, 1939. С. 43.
8. Дудкин К.Н., Кручинин В.К., Чуева И.В., Самойлов М.О. Влияние краткосрочной аноксии на когнитивные процессы и их нейронные корреляты у обезьян // *Докл. АН*. 1993. Т. 333. С. 543.
9. Зенько М.Ю., Рыбникова Е.А., Глуценко Т.С. Экспрессия нейротрофина BDNF в гиппокампе и неокортексе у крыс при формировании постстрессового тревожного состояния и его коррекции гипоксическим preconditionированием // *Морфология*. 2014. Т. 146. С. 14. https://elibrary.ru/download/elibrary_22307550_98269326.pdf
10. Кирова Ю.И., Германова Э.Л. Взаимодействие HIF1 α с белками теплового шока HSP90 и HSP70 в коре головного мозга при гипоксии // *Патол. физиол. и Экспер. терап.* 2018. Т. 62. С. 4. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2018.03.4-11>
11. Крепс Е.М., Вержбинская Е.М., Вержбинская Н.А. и др. О приспособлении животных к хронической гипоксии (Влияние приспособления к хронической гипоксии на “потолок” и на высоту газообмена при пониженном содержании кислорода) // *Физиол. журн. СССР*. 1956. Т. 42. С. 149.
12. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Нейропротекторный эффект ишемического preconditionирования и дистанционного preconditionирования. Перспективы клинического применения // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012. Т. 18. С. 27. <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2012/2/4.htm>
13. Меерсон Ф.З. Адаптация к стрессу: механизмы и защитные перекрестные эффекты // *Нур. Мед. J.* 1993. № 4. С. 23.
14. Назаренко А.И. Влияние акклиматизации к гипоксии на течение экспериментальных эпилептоформных судорог у крыс // *Бюлл. эксперим. биол. мед.* 1962. Т. 53. С. 48.
15. Разолов Н.А., Чижов А.Я., Потиевский Б.Г., Потиевская В.И. // *Методические рекомендации для авиационных врачей*. М., 2002. 19 с.
16. Рыбникова Е.А., Миронова В.И., Пивина С.Г. и др. Гипоксическое preconditionирование предотвращает развитие постстрессорных депрессивных состояний у крыс // *Докл. АН*. 2006. Т. 411. С. 1. https://elibrary.ru/download/elibrary_9316946_89686257.PDF
17. Рыбникова Е.А., Миронова В.И., Пивина С.Г. и др. Гормональные механизмы нейропротективных эффектов гипоксического preconditionирования у крыс // *Докл. РАН*. 2008. Т. 421. С. 239. https://elibrary.ru/download/elibrary_11033044_76103036.pdf
18. Рыбникова Е.А., Воробьев М.Г., Самойлов М.О. Гипоксическое preconditionирование корректирует нарушения поведения крыс в модели посттравматического стрессового расстройства // *Журн. высш. нерв. деятельности*. 2012. Т. 62. С. 364. https://elibrary.ru/download/elibrary_17759361_86972634.pdf
19. Рыбникова Е.А., Баранова К.А., Глуценко Т.С. и др. Участие транскрипционного фактора HIF-1 в нейрональных механизмах адаптации к психоэмоциональному и гипоксическому стрессу // *Фізіол. Журн. НАН України*. 2013. Т. 59.(6). С. 88–97.
20. Самойлов М.О. Мозг и адаптация. Молекулярно-клеточные механизмы. СПб. ИФРАН, 1999. 271 с.
21. Самойлов М.О., Семенов Д.Г., Толькова Е.И., Болехан Е.А. Влияние краткосрочной аноксии на механизмы внутриклеточной сигнальной трансдукции в коре головного мозга // *Физиол. журн.* 1994. Т. 80. С. 37.
22. Самойлов М.О., Лазаревич Е.В., Семенов Д.Г. и др. Адаптивные эффекты preconditionирования нейронов мозга // *Физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. 2001. Т. 87. С. 714.
23. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А., Чурилова А.В. Сигнальные молекулярные и гормональные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического preconditionирования. Обзор //

- Патол. физиол. эксперим. терапия. 2012а. № 3. С. 3. <https://pfiet.ru/issue/view/58/2012-3>
24. *Самойлов М.О., Рыбникова Е.А.* Молекулярно-клеточные и гормональные механизмы индуцированной толерантности мозга к экстремальным факторам среды (обзор) // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2012б. Т. 98. С. 108. https://elibrary.ru/download/elibrary_17697773_50176675.pdf
25. *Сариева К.В., Лянгузов А.Ю., Галкина О.В., Ветровой О.В.* Влияние тяжелой гипоксии на Hif1- и Nrf2-опосредованные механизмы антиоксидантной защиты в неокортексе крыс // Нейрохимия. 2019. Т. 36. № 2. С. 128–139. <https://doi.org/10.1134/S1027813319020109>
26. *Семенов Д.Г., Беляков А.В.* Действие острой гипобарии на поведение и долговременную память крыс // Журн. авиокосм. и экол. мед. 2018. Т. 52. С. 53. <https://doi.org/10.21687/0233-528X-2018-52-5-53-57>
27. *Сидорова М.В., Рыбникова Е.А., Чурилова А.В., Самойлов М.О.* Влияние различных режимов умеренной гипобарической гипоксии на экспрессию hif-1 α в неокортексе крыс // Фізіол. Журн. НАН України. 2013. Т. 59.(6). С. 111–115.
28. *Сиротинин М.М.* Життя на висотах та хвороба висоти. Киев. АН УРСР. 1939.
29. *Сиротинин Н.Н.* Влияние адаптации к гипоксии и акклиматизации к высокогорному климату на устойчивость животных к некоторым экстремальным воздействиям // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1964. № 5. С. 12.
30. *Сиротинин Н.Н.* Эволюция резистентности и реактивности организма. Москва. Медицина, 1981. 235 с.
31. *Тюлькова Е.И., Семенов Д.Г., Самойлов М.О.* Влияние аноксии на изменение содержания фосфоинозитидов и биоэлектрическую активность в коре головного мозга кошки // Бюл. эксп. биол. и мед. 1991. Т. 111. С. 239.
32. *Цыганова Т.Н.* Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка – обоснование создания нового поколения гипоксикатора гипо-окси-1 (обзорная статья) // Russian J. Rehab. Med. 2019. № 1. P. 46. <http://tjrm.ru/wp-content/uploads/2019/11/RJRM-2019-1.pdf>
33. *Чижов А.А., Стрелков Р.Б., Потиевская В.И. и др.* Нормобарическая гипокситерапия (метод “Горный воздух”): Монография // Под ред. Н.А. Агаджаняна – М.: РУДН, 1994. 95 с.
34. *Чурилова А.В., Глуценко Т.С., Самойлов М.О.* Изменения нейронов гиппокампа и неокортекса крыс под влиянием различных режимов гипобарической гипоксии // Морфология. 2012. Т. 141. С. 7. https://elibrary.ru/download/elibrary_17354469_12575967.pdf
35. *Anderson C.J., Kahl A., Qian L. et al.* Prohibitin is a positive modulator of mitochondrial function in PC12 cells under oxidative stress // J. Neurochem. 2018. V. 146. P. 235. <https://doi.org/10.1111/jnc.14472>
36. *Angelova, P., Kasymov V., Christie I. et al.* Functional oxygen sensitivity of astrocytes // J. Neurosci. 2015. V. 35. P. 10460. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0045-15.2015>
37. *Arieli Y., Eynan M., Gancz H. et al.* Heat acclimation prolongs the time to central nervous system oxygen toxicity in the rat. Possible involvement of HSP72 // Brain Res. 2003. V. 962. P. 15. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)03681-8](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)03681-8)
38. *Attwell D., Buchan A., Charpak S. et al.* Glial and neuronal control of brain blood flow // Nature. 2010. V. 468. P. 232. <https://doi.org/10.1038/nature09613>
39. *Burda J., Danielisová V., Némethová M. et al.* Delayed postconditioning initiates additive mechanism necessary for survival of selectively vulnerable neurons after transient ischemia in rat brain // Cell Mol. Neurobiol. 2006. V. 26. P. 1141. <https://doi.org/10.1007/s10571-006-9036-x>
40. *Cho S., Park E. M., Zhou P. et al.* Obligatory role of inducible nitric oxide synthase in ischemic preconditioning // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2005. V. 25. P. 493. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600058>
41. *Correia S.C., Santos R.X., Perry G. et al.* Mitochondria: the missing link between preconditioning and neuroprotection // J. Alzheimers Dis. 2010a. V. 20. Suppl. 2. P. 475. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100669>
42. *Correia S.C., Moreira P.I.* Hypoxia-inducible factor 1: a new hope to counteract neurodegeneration? // J. Neurochem. 2010b. V. 112. P. 1. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06443.x>
43. *Danielisová V., Némethová M., Gottlieb M., Burda J.* The changes in endogenous antioxidant enzyme activity after postconditioning // Cell Mol. Neurobiol. 2006. V. 26. P. 1181. <https://doi.org/10.1007/s10571-006-9034-z>
44. *De Kloet E.R., Vreugdenhil E., Oitzl M.S., Joëls M.* Brain corticosteroid receptor balance in health and disease // Endocr. Rev. 1998. V. 19. P. 269. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.3.0331>
45. *Dezfulian C., Garrett M., Gonzalez N.R.* Clinical application of preconditioning and postconditioning to achieve neuroprotection // Translat. Stroke Res. 2013. V. 4. P. 19. <https://doi.org/10.1007/s12975-012-0224-3>
46. *Dirnagl U., Simon R.P., Hallenbeck J.M.* Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection // Trends Neurosci. 2003. V. 26. № 5. P. 248. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00071-7](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00071-7)
47. *Emerson M.R., Nelson S.R., Samson F.E., Pazdernik T.L.* Hypoxia preconditioning attenuates brain edema associated with kainic acid-induced status epilepticus in rats // Brain Res. 1999. V. 825. P. 189. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(99\)01195-6](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)01195-6)
48. *Fan X., Wang F., Zhang L. et al.* Neuroprotection of hypoxic/ischemic preconditioning in neonatal brain with hypoxic/ischemic injury // Rev. Neurosci. 2021. V. 32. P. 23. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0024>
49. *Furuichi T., Liu W., Shi H. et al.* Generation of hydrogen peroxide during brief oxygen-glucose deprivation

- induces preconditioning neuronal protection in primary cultured neurons // *J. Neurosci. Res.* 2005. V. 79. P. 816.
<https://doi.org/10.1002/jnr.20402>
50. *Gage A.T., Stanton P.K.* Hypoxia triggers neuroprotective alterations in hippocampal gene expression via a heme-containing sensor // *Brain Res.* 1996. V. 719. P. 172.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00092-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00092-3)
 51. *Gamdzyk M., Makarewicz D., Słomka M. et al.* Hypobaric hypoxia postconditioning reduces brain damage and improves antioxidative defense in the model of birth asphyxia in 7-day-old rats // *Neurochem. Res.* 2014. V. 39. P. 68.
<https://doi.org/10.1007/s11064-013-1191-0>
 52. *Gaspar T., Snipes J.A., Busija A.R. et al.* ROS-independent preconditioning in neurons via activation of mitoK(ATP) channels by BMS-191095 // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2008. V. 28. P. 1090.
<https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600611>
 53. *Gerace E., Zianni E., Landucci E. et al.* Differential mechanisms of tolerance induced by NMDA and 3,5-dihydroxyphenylglycine (DHPG) preconditioning // *J. Neurochem.* 2020. V. 155. P. 638.
<https://doi.org/10.1111/jnc.15033>
 54. *Gidday J.M.* Cerebral preconditioning and ischaemic tolerance. Nature reviews // *Neurosci.* 2006. V. 7. № 6. P. 437.
<https://doi.org/10.1038/nrn1927>
 55. *Hashiguchi A., Yano S., Morioka M. et al.* Up-regulation of endothelial nitric oxide synthase via phosphatidylinositol 3-kinase pathway contributes to ischemic tolerance in the CA1 subfield of gerbil hippocampus // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2004. V. 24. P. 271.
<https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000110539.96047.FC>
 56. *Hao Y.* Review Cerebral Ischemic Tolerance and Preconditioning: Methods, Mechanisms, Clinical Applications, and Challenges // *Front. Neurol.* 2020. V. 11. P. 812.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00812>
 57. *Hirayama Y., Anzai N., Koizumi S.* Mechanisms underlying sensitization of P2X7 receptors in astrocytes for induction of ischemic tolerance // *Glia.* 2021. V. 69. P. 2100.
<https://doi.org/10.1002/glia.23998>
 58. *Hirayama Y., Anzai N., Kinouchi H., Koizumi S.* P2X7 Receptors in Astrocytes: A Switch for Ischemic Tolerance // *Molecules.* 2022. V. 27. 3655.
<https://doi.org/10.3390/molecules27123655>
 59. *Jackson C.W., Escobar I., Xu J., Perez-Pinzon M.A.* Effects of ischemic preconditioning on mitochondrial and metabolic neuroprotection: 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase and sirtuins // *Brain Circ.* 2018. V. 4. P. 54.
https://doi.org/10.4103/bc.bc_7_18
 60. *Jiang X., Zhu D., Okagaki P. et al.* N-methyl-D-aspartate and TrkB receptor activation in cerebellar granule cells: an in vitro model of preconditioning to stimulate intrinsic survival pathways in neurons // *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2003. V. 993. P. 134.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07522.x>
 61. *Kaculini C., Wallace D.J., Haywood A.E. et al.* Protective Effects of Obstructive Sleep Apnea on Outcomes After Subarachnoid Hemorrhage: A Nationwide Analysis // *Neurosurgery.* 2020. V. 87. P. 1008
<https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa242>
 62. *Kakinohana M., Harada H., Mishima Y. et al.* Neuroprotective effect of epidural electrical stimulation against ischemic spinal cord injury in rats: electrical preconditioning // *Anesthesiology.* 2005. V. 103. P. 84.
<https://doi.org/10.1097/00000542-200507000-00015>
 63. *Kauser H., Sahu S., Kumar S., Panjwani U.* Guanfacine is an effective countermeasure for hypobaric hypoxia – induced cognitive decline // *Neurosci.* 2013. V. 254. P. 110.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.09.023>
 64. *Kim J.Y., Barua S., Huang M.Y. et al.* Heat Shock Protein 70 (HSP70) Induction: Chaperonotherapy for Neuroprotection after Brain Injury // *Cells.* 2020. V. 9. P. 2020.
<https://doi.org/10.3390/cells9092020>
 65. *Kirino T., Tsujita Y., Tamura A.* Induced tolerance to ischemia in gerbil hippocampal neurons // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1991. V. 11. P. 299.
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.1991.62>
 66. *Kirino T.* Ischemic tolerance // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002. V. 22. P. 1283.
<https://doi.org/10.1097/01.wcb.0000040942.89393.88>
 67. *Kitagawa K., Matsumoto M., Tagaya M. et al.* “Ischemic tolerance” phenomenon found in the brain // *Brain Res.* 1990. V. 528. P. 21.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90189-i](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90189-i)
 68. *Kitano H., Kirsch J.R., Hurn P.D., Murphy S.J.* Inhalational anesthetics as neuroprotectants or chemical preconditioning agents in ischemic brain // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2007. V. 27. P. 1108.
<https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600410>
 69. *La Z., Gu L., Yu L. et al.* Delta opioid peptide [d-Ala2, d-Leu5] enkephalin confers neuroprotection by activating delta opioid receptor-AMPK-autophagy axis against global ischemia // *Cell & Biosci.* 2020. V. 10. P. 79.
<https://doi.org/10.1186/s13578-020-00441-z>
 70. *Lee J.W., Bae S.H., Jeong J.W. et al.* Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein stability and biological functions // *Exp. Mol. Med.* 2004. V. 36. P. 1.
<https://doi.org/10.1038/emm.2004.1>
 71. *Li Y., Cheng X., Liu X. et al.* Treatment of Cerebral Ischemia Through NMDA Receptors: Metabotropic Signaling and Future Directions // *Front. Pharmacol.* 2022. V. 13. P. 831181.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.831181>
 72. *Lin A.M., Chen C.F., Ho L.T.* Neuroprotective effect of intermittent hypoxia on iron-induced oxidative injury in rat brain // *Exp. Neurol.* 2002. V. 176. P. 328.
<https://doi.org/10.1006/exnr.2002.7938>
 73. *Lin C.H., Chen P.S., Gean P.W.* Glutamate preconditioning prevents neuronal death induced by combined oxygen-glucose deprivation in cultured cortical neurons // *Eur. J. Pharmacol.* 2008. V. 589. P. 85.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.05.047>
 74. *Lin M., Beal M.* Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. // *Nature.*

2006. V. 443(7113). P. 787.
<https://doi.org/10.1038/nature05292>
75. Liu J., Narasimhan P., Yu F., Chan P. Neuroprotection by hypoxic preconditioning involves oxidative stress-mediated expression of hypoxia-inducible factor and erythro-poietin // *Stroke*. 2005. V. 36. P. 1264.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000166180.91042.02>
 76. Liu X.Q., Sheng R., Qin Z.H. The neuroprotective mechanism of brain ischemic preconditioning // *Acta Pharmacol. Sin.* 2009. V. 30. № 8. P. 1071.
<https://doi.org/10.1038/aps.2009.105>
 77. Liu Y., Wong T.P., Aarts M. et al. NMDA receptor subunits have differential roles in mediating excitotoxic neuronal death both in vitro and in vivo // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. P. 2846.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0116-07.2007>
 78. Lukyanova L.D., Kirova Y.I. Mitochondria-controlled signaling mechanisms of brain protection in hypoxia // *Fron. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 320.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00320>
 79. Marina N., Kasymov V., Ackland G.L. et al. Astrocytes and Brain Hypoxia // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. V. 903. P. 201.
https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7678-9_14
 80. Marini A.M., Jiang X., Wu X. et al. Preconditioning and neurotrophins: a model for brain adaptation to seizures, ischemia and other stressful stimuli // *Amino Acids*. 2007. V. 32. P. 299.
<https://doi.org/10.1007/s00726-006-0414-y>
 81. Miyashita K., Abe H., Nakajima T. et al. Induction of ischaemic tolerance in gerbil hippocampus by pretreatment with focal ischaemia // *Neuroreport*. 1994. V. 6. P. 46.
<https://doi.org/10.1097/00001756-199412300-00013>
 82. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium // *Circulation*. 1986. V. 74. P. 1124.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.74.5.1124>
 83. Nemethova M., Danielisova V., Gottlieb M. et al. Ischemic postconditioning in the rat hippocampus: mapping of proteins involved in reversal of delayed neuronal death // *Arch. Ital. Biol.* 2010. V. 148. P. 23. PMID: 20426251
 84. Obrenovitch T.P. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia // *Physiol. Rev.* 2008. V. 88. P. 211.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2006>
 85. Ozaki T., Muramatsu R., Sasai M. et al. The P2X4 receptor is required for neuroprotection via ischemic preconditioning // *Sci. Reports*. 2016. V. 6. 25893.
<https://doi.org/10.1038/srep25893>
 86. Pamerter M.E., Hall J.E., Tanabe Y., Simonson T.S. Cross-Species Insights Into Genomic Adaptations to Hypoxia // *Fron. Genet.* 2020. V. 11. P. 743.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00743>
 87. Perez-Pinzon M.A., Dave K.R., Raval A.P. Role of reactive oxygen species and protein kinase C in ischemic tolerance in the brain // *Antioxid. Redox. Signal.* 2005. V. 7. P. 1150.
<https://doi.org/10.1089/ars.2005.7.1150>
 88. Puisieux F., Deplanque D., Bulckaen H. et al. Brain ischemic preconditioning is abolished by antioxidant drugs but does not up-regulate superoxide dismutase and glutathione peroxidase // *Brain Res.* 2004. V. 1027. P. 30.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.08.067>
 89. Qu Y., Konrad C., Anderson C. et al. Prohibitin S-Nitrosylation Is Required for the Neuroprotective Effect of Nitric Oxide in Neuronal Cultures // *J. Neurosci.* 2020. V. 40. P. 3142.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1804-19.2020>
 90. Ravati A., Ahlemeyer B., Becker A., Kriegstein J. Preconditioning-induced neuroprotection is mediated by reactive oxygen species // *Brain Res.* 2000. V. 866. P. 23.
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)02210-1](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02210-1)
 91. Revah O., Lasser-Katz E., Fleidervish I.A., Gutnick M.J. The earliest neuronal responses to hypoxia in the neocortical circuit are glutamate-dependent // *Neurobiol. Dis.* 2016. V. 95. P. 158.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2016.07.019>
 92. Ren C., Gao X., Niu G. et al. Delayed postconditioning protects against focal ischemic brain injury in rats // *PLoS One*. 2008. № 3. P. 3851.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003851>
 93. Rybnikova E., Vataeva L., Tyulkova E. et al. Mild hypoxia preconditioning prevents impairment of passive avoidance learning and suppression of brain NGFI-A expression induced by severe hypoxia // *Behav. Brain Res.* 2005. V. 160. P. 107.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.11.023>
 94. Rybnikova E., Mironova V., Pivina S. et al. Antidepressant-like effects of mild hypoxia preconditioning in the learned helplessness model in rats // *Neurosci. Lett.* 2007a. V. 417. P. 234.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.02.048>
 95. Rybnikova E., Mironova V., Pivina S. et al. Involvement of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the antidepressant-like effects of mild hypoxic preconditioning in rats // *Psychoneuroendocrinology*. 2007b. V. 32. P. 812.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2007.05.010>
 96. Rybnikova E., Vorobyev M., Pivina S., Samoilov M. Postconditioning by mild hypoxic exposures reduces rat brain injury caused by severe hypoxia // *Neurosci. Lett.* 2012. V. 513. P. 100.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.02.019>
 97. Rybnikova E.A., Nalivaeva N.N., Zenko M.Y., Baranova K.A. Intermittent Hypoxic Training as an Effective Tool for Increasing the Adaptive Potential, Endurance and Working Capacity of the Brain // *Front. Neurosci.* 2022. V. 16. 941740.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.941740>
 98. Selye H. Stress and the general adaptation syndrome // *Br. Med. J.* 1950. № 4667. P. 1383.
<https://doi.org/10.1136/bmj.1.4667.1383>
 99. Samoilov M., Churilova A., Gluschenko T., Rybnikova E. Neocortical pCREB and BDNF expression under different modes of hypobaric hypoxia: role in brain hypoxic tolerance in rats // *Acta Histochem.* 2014. V. 116. P. 949.
<https://doi.org/10.1016/j.acthis.2014.03.009>
 100. Semenov D.G., Samoilov M.O., Lazarewicz J.W. Preconditioning reduces hypoxia-evoked alterations in glu-

- tamatergic Ca²⁺ signaling in rat cortex // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*. 2008. V. 68. P. 169. PMID: .18511953
101. *Semenza G.L.* Hypoxia-Inducible Factor 1 and Cardiovascular Disease // *Annu. Rev. Physiol.* 2014. V. 76. P. 39.
<https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021113-170322>
 102. *Sharma A., Goyal R.* Cross tolerance: a tread to decipher the code of endogenous global cerebral resistance // *Neural Regenerat. Res.* 2016. V. 11. P. 719.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.182688>
 103. *Sharma D., Maslov L.N., Singh N., Jaggi A.S.* Remote ischemic preconditioning-induced neuroprotection in cerebral ischemia-reperfusion injury: Preclinical evidence and mechanisms // *Eur. J. Pharmacol.* 2020. V. 883. P. 173380.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173380>
 104. *Shpargel K.B., Jalabi W., Jin Y. et al.* Preconditioning paradigms and pathways in the brain // *Cleve Clin. J. Med.* 2008. V. 75. P. 77.
https://doi.org/10.3949/ccjm.75.suppl_2.s77
 105. *Soriano F.X., Papadia S., Hofmann F. et al.* Preconditioning doses of NMDA promote neuroprotection by enhancing neuronal excitability // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 4509.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0455-06.2006>
 106. *Steiger H.J., Hangji D.* Ischaemic preconditioning of the brain, mechanisms and applications // *Acta Neurochir. (Wien)*. 2007. V. 149. P. 1.
<https://doi.org/10.1007/s00701-006-1057-1>
 107. *Stenzel-Poore M.P., Stevens S.L., King J.S., Simon R.P.* Preconditioning reprograms the response to ischemic injury and primes the emergence of unique endogenous neuroprotective phenotypes: a speculative synthesis // *Stroke*. 2007. V. 38. P. 680.
<https://doi.org/10.1161/01.str.0000251444.56487.4c>
 108. *Sun H., Guo T., Liu L. et al.* Ischemic postconditioning inhibits apoptosis after acute myocardial infarction in pigs // *Heart Surg. Forum*. 2010. V. 13. P. E305.
<https://doi.org/10.1532/hcf98.20101013>
 109. *Tauskela J.S., Comas T., Hewitt K. et al.* Cross-tolerance to otherwise lethal N-methyl-D-aspartate and oxygen-glucose deprivation in preconditioned cortical cultures // *Neurosci.* 2001. V. 107. P. 571.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(01\)00381-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00381-5)
 110. *Tregub P., Kulikov V., Motin Y. et al.* Combined exposure to hypercapnia and hypoxia provides its maximum neuroprotective effect during focal ischemic injury in the brain // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015. V. 24. P. 381.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.003>
 111. *Tregub P.P., Malinovskaya N.A., Osipova E.D. et al.* Hypercapnia Modulates the Activity of Adenosine A1 Receptors and mitoK⁺_{ATP}-Channels in Rat Brain When Exposed to Intermittent Hypoxia // *Neuromolecular Medicine*. 2022. V. 24. P. 155.
<https://doi.org/10.1007/s12017-021-08672-0>
 112. *Truettner J., Busto R., Zhao W. et al.* Effect of ischemic preconditioning on the expression of putative neuroprotective genes in the rat brain // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2002. V. 103. P. 106.
[https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(02\)00191-2](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(02)00191-2)
 113. *Turovskaya M.V., Gaidin S.G., Vedunova M.V. et al.* BDNF Overexpression Enhances the Preconditioning Effect of Brief Episodes of Hypoxia, Promoting Survival of GABAergic Neurons // *Neurosci. Bull.* 2020. V. 36. P. 733.
<https://doi.org/10.1007/s12264-020-00480-z>
 114. *Vartanian K.B., Stevens S.L., Marsh B.J. et al.* LPS preconditioning redirects TLR signaling following stroke: TRIF-IRF3 plays a seminal role in mediating tolerance to ischemic injury // *J. Neuroinflamm.* 2011. V. 8. P.140.
<https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-140>
 115. *Vetrovoy O., Sarieva K., Galkina O. et al.* Neuroprotective mechanism of hypoxic post-conditioning involves HIF1-associated regulation of the pentose phosphate pathway in rat brain // *Neurochem. Res.* 2019. V. 44. P. 425.
<https://doi.org/10.1007/s11064-018-2681-x>
 116. *Vetrovoy O., Sarieva K., Lomert E. et al.* Pharmacological hif1 inhibition eliminates downregulation of the pentose phosphate pathway and prevents neuronal apoptosis in rat hippocampus caused by severe hypoxia // *J. Mol. Neurosci.* 2020. V. 70. P. 635.
<https://doi.org/10.1007/s12031-019-01469-8>
 117. *Wada K., Miyazawa T., Nomura N. et al.* Preferential conditions for and possible mechanisms of induction of ischemic tolerance by repeated hyperbaric oxygenation in gerbil hippocampus // *Neurosurgery*. 2001. V. 49. P. 160.
<https://doi.org/10.1097/00006123-200107000-00025>
 118. *Wang F., Xie X., Xing X., Sun X.* Excitatory Synaptic Transmission in Ischemic Stroke: A New Outlet for Classical Neuroprotective Strategies // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 9381.
<https://doi.org/10.3390/ijms23169381>
 119. *Wu C., Zhan R.Z., Qi S. et al.* A forebrain ischemic preconditioning model established in C57Black/Crj6 mice // *J. Neurosci. Methods*. 2001. V. 107. P. 101.
[https://doi.org/10.1016/s0165-0270\(01\)00356-9](https://doi.org/10.1016/s0165-0270(01)00356-9)
 120. *Xiang J., Andjelkovic A.V., Zhou N. et al.* Is there a central role for the cerebral endothelium and the vasculature in the brain response to conditioning stimuli? // *Cond. Med.* 2018. V. 5. P. 220. PMC6426135.
 121. *Yang W., Wang Q., Chi L. et al.* Therapeutic hypercapnia reduces blood-brain barrier damage possibly via protein kinase Ce in rats with lateral fluid percussion injury // *J. Neuroinflamm.* 2019. V. 16. P. 36.
<https://doi.org/10.1186/s12974-019-1427-2>
 122. *Yunoki M., Nishio S., Ukita N. et al.* Hypothermic preconditioning induces rapid tolerance to focal ischemic injury in the rat // *Exp. Neurol.* 2003. V. 181. P. 291.
[https://doi.org/10.1016/s0014-4886\(03\)00056-6](https://doi.org/10.1016/s0014-4886(03)00056-6)
 123. *Yunoki M., Kanda T., Suzuki K. et al.* Ischemic Tolerance of the Brain and Spinal Cord: A Review// *Neurol. Med. Chirurg.* 2017. V. 57. P. 590.
<https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2017-0062>
 124. *Zhao H.* Ischemic postconditioning as a novel avenue to protect against brain injury after stroke // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2009. V. 29. P. 873.
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.13>
 125. *Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E. et al.* Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic precon-

- ditioning // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003. V. 285. P. H579.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.01064.2002>
126. Zhao H., Sapolsky R.M., Steinberg G.K. Interrupting reperfusion as a stroke therapy: ischemic postconditioning reduces infarct size after focal ischemia in rats // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2006. V. 26. P. 1114.
<https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600348>
127. Zhao H.X., Wang X.L., Wang Y.H. et al. Attenuation of myocardial injury by postconditioning: role of hypoxia inducible factor-1alpha // *Basic Res. Cardiol.* 2010. V. 105. P. 109.
<https://doi.org/10.1007/s00395-009-0044-0>
128. Zhao X.Y., Li J.F., Li T.Z. et al. Morphine pretreatment protects against cerebral ischemic injury via a cPKC γ -mediated anti-apoptosis pathway // *Exp. Therap. Med.* 2021. V. 22. P. 1016.
<https://doi.org/10.3892/etm.2021.10448>
129. Zhou C., Tu J., Zhang Q. et al. Delayed ischemic postconditioning protects hippocampal CA1 neurons by preserving mitochondrial integrity via Akt/GSK3 β signaling // *Neurochem. Int.* 2011. V. 59. P. 749.
<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2011.08.008>
130. Zhu T., Zhan L., Liang D. et al. Hypoxia-inducible factor 1 α mediates neuroprotection of hypoxic postconditioning against global cerebral ischemia // *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol.* 2014. V. 73. P. 975.
<https://doi.org/10.1097/nen.000000000000118>

Hypoxic Conditioning as a Stimulus for the Formation of Hypoxic Tolerance of the Brain

D. G. Semenov^{1, *} and A. V. Belyakov^{1, **}

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

**e-mail: dsem50@rambler.ru*

***e-mail: belyakov07@gmail.com*

Abstract—The review is devoted to the problem of moderate hypoxic exposure as a natural, non-drug stimulus activating mechanisms of brain hypoxic tolerance. The history and current level of research on this problem are highlighted. The conditions of neuroprotective effectiveness of hypoxic conditioning as preventive (preconditioning) and corrective (postconditioning) effects are considered. The physiological and molecular-cellular mechanisms of pre- and postconditioning are revealed. Particular attention is paid to our own research on brain conditioning using moderate hypobaric hypoxia.

Keywords: hypoxia, ischemia, tolerance to hypoxia, preconditioning, postconditioning, hypobaric hypoxia, brain

УДК 612.822.3

РОЛЬ ГИППОКАМПА В ВОСПРИЯТИИ И ЗАПОМИНАНИИ ЗАПАХОВ. ГИПОТЕТИЧЕСКИЙ НЕЙРОННЫЙ МЕХАНИЗМ

© 2023 г. И. Г. Силькис*

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, 117485 Россия

**e-mail: isa-silkis@mail.ru*

Поступила в редакцию 09.01.2023 г.

После доработки 15.01.2023 г.

Принята к публикации 25.01.2023 г.

Предложен механизм взаимозависимого функционирования обонятельной и гиппокампальной нейронных сетей. В этом функционировании существенную роль играют длительные изменения эффективности связей между нейронами из этих сетей, а также из вентральной части базальных ганглиев, фронтальных областей коры, таламических ядер реуниенс и медиодорзального. Запахи участвуют в пространственном картировании и навигации, поскольку эти два вида информации обрабатываются одновременно и взаимозависимо. Предложенный механизм формирования отображений ассоциаций “запах–объект–место” в активности нейронов из разных полей гиппокампа может лежать в основе участия запахов в определении “полей места”. Поле СА2 гиппокампа вносит важный вклад в этот процесс, способствуя запоминанию и извлечению из памяти информации, связанной с запахами и с их расположением. Благодаря гиппокампальным проекциям в обонятельные структуры, в активности нейронов пириформной коры также формируются пространственные отображения окружающей среды. Согласно предлагаемому механизму, повреждения различных звеньев анализируемых цепей, как и ослабление нейрогенеза в зубчатой извилине и обонятельной луковице, должны ухудшать обоняние и память на запахи. Это следствие согласуется с обонятельным дефицитом при различных нейродегенеративных и вирусных заболеваниях, а также при старении.

Ключевые слова: обоняние, гиппокамп, межнейронные взаимодействия, синаптическая пластичность, ассоциации “запах–объект–место”

DOI: 10.31857/S0301179823020078, **EDN:** PLMXCA

Участие памяти чрезвычайно важно для идентификации и оценки запахов [116]. Ранее полагали, что гиппокамп (ГИПП) предпочтительно участвует не в запоминании отдельных запахов, а в кодировании отношений между ними и запоминании нейронных отображений запахов в новых ситуациях [28, 73]. Однако современные исследования эффектов, вызванных повреждениями мозга человека, показали, что специализированные отображения запахов в ГИПП поддерживают

как их восприятие, так и память на сцены и последовательности их поступления [70]. Имеются данные о том, что идентификация запахов человеком коррелирует с пространственной памятью и что эти процессы взаимозависимы благодаря связям ГИПП с орбитофронтальной корой (ОфК), т.е. с областью коры, играющей важную роль в памяти, необходимой для распознавания запахов [23]. Во время кодирования информации в присутствии запаха височная, теменная и лобная области коры, особенно ОфК, активируются сильнее, чем в его отсутствие [32]. Однако в обоих состояниях активируется общая сеть эпизодической памяти, включающая ГИПП [32]. У пациентов с нарушением памяти, вызванным повреждением ГИПП, распознавание запахов значительно ухудшалось уже через час после их предъявления [58]. Кроме того, у испытуемых с повреждением ГИПП и амнезией было нарушено обучение ассоциации “запах–место”, хотя распознавание запахов не нарушалось [36]. Дискриминацию запахов и пространственное обучение поддерживают взаи-

Сокращения: БА – болезнь Альцгеймера; БГ – базальные ганглии; БП – болезнь Паркинсона; ВП – вентральный паллидум; ГИПП – гиппокамп; ДП – длительная потенциация эффективности синаптической передачи; ЗИ – зубчатая извилина; МДЯ – медиодорзальное ядро таламуса; ОБ – обонятельный бугорок; ОЛ – обонятельная луковица; ОфК – орбитофронтальная кора; ПК – пириформная кора; пПК – передняя часть пириформной коры; ПОЯ – переднее обонятельное ядро; ПфК – префронтальная кора; ПЯ – прилежащее ядро (вентральный стриатум); РЕ – таламическое ядро реуниенс; ЭК – энторинальная кора; ЭКл – латеральная часть энторинальной коры; ЭКм – медиальная часть энторинальной коры.

модействия между ГИПП и обонятельной корой [109].

В предшествующей работе [4] нами был предложен возможный механизм обработки запахов в ЦНС, который реализуется в обонятельной нейронной сети, включающей обонятельную луковицу (ОЛ), переднее обонятельное ядро (ПОЯ), пириформную кору (ПК), обонятельный бугорок (ОБ), являющийся частью вентрального стриатума (прилежащего ядра, ПЯ) – входной структуры базальных ганглиев (БГ) и вентральный паллидум (ВП) – выходную структуру БГ. Было учтено то обстоятельство, что в обработке запахов участвуют также медиодорзальное ядро таламуса (МДЯ) и ОфК, которая реципрочно связана с ПК и является частью префронтальной коры (ПфК) [4]. Поскольку на активность шипиковых нейронов в ПЯ влияют также входы к ним из ПфК, ГИПП при участии таламического ядра реуниенс (РЕ), реципрочно связанное с ним и с ПфК, может влиять на активность обонятельной цепи как через БГ, так и через ПфК. В свою очередь, обонятельная сеть может влиять на активность ГИПП, благодаря проекциям из ОЛ в энторинальную кору (ЭК) [4]. Кроме того, ОЛ может влиять на активность нейронов поля СА2 гиппокампа через различные ядра гипоталамуса. Как указано нами ранее, это влияние должно способствовать формированию отображений ассоциаций “запах–объект–место” на нейронах всех частей ГИПП [3]. На влияние обоняния указывают данные о том, что повреждение ОЛ у крыс приводило и серьезному нарушению памяти [121].

Целью настоящей работы являлся анализ возможных механизмов совместного функционирования обонятельной и гиппокампальной нейронных сетей, а также связанных с ними фронтальных областей новой коры. Благодаря взаимозависимому функционированию этих сетей осуществляется обработка и запоминание информации о запахах, а также связанные с запахами обучение и пространственная навигация.

СВЯЗИ МЕЖДУ НЕЙРОНАМИ ОБОНЯТЕЛЬНЫХ СТРУКТУР И ГИППОКАМПАЛЬНОЙ ФОРМАЦИИ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ИХ ВЗАИМОЗАВИСИМОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ

У грызунов ГИПП может функционировать совместно с первичными сенсорными областями коры [125]. Однако в ходе эволюции неокортекс приматов расширился, сместив функциональные сети ГИПП от первичных сенсорных областей коры к ассоциативным областям. Исследования зрительной, слуховой и соматосенсорной систем человека в состоянии покоя указывают на преимущественные связи ГИПП с высшими ассоци-

ативными областями коры. В отличие от других сенсорных систем, обоняние является уникальной сенсорной системой и характеризуется структурной консервативностью на протяжении всей эволюции млекопитающих. Так, у человека в состоянии покоя первичная обонятельная область, включающая ПОЯ, ОБ и ПК, имеет более сильную функциональную связь с ГИПП, чем другие сенсорные системы [124].

Взаимосвязи обонятельной нейронной сети, состоящей из ОЛ, ПОЯ, ПК, ОБ, ВП, медиодорзального ядра таламуса (МДЯ) и ОфК с гиппокампальной формацией представлены на рис. 1. С вентральной частью медиальной префронтальной коры (мПФК) связана медиальная орбитальная кора, нейроны которой иннервируют, в частности, медиальный стриатум, ОБ, ПЯ, таламические ядра РЕ и МДЯ, а также нейроны дофаминергических структур вентральное поле покрышки и черное вещество. Ядро РЕ, которое реципрочно связано и с ГИПП, и с мПФК, опосредует передачу информации между этими структурами [60]. Ядро РЕ проецируется в слои I, III и IV медиальной и вентролатеральной частей ОфК, а также в слои лакунозум и молекулярный поля СА1 гиппокампа [124].

Обонятельный вход в ГИПП реализуется через полисинаптический путь, опосредованный латеральной и ростральной частями энторинальной коры (ЭК). Латеральная ЭК (ЭКл) получает возбуждение непосредственно от митральных клеток ОЛ и пирамидных клеток ПК. Стимуляция обонятельного тракта вызывала ответы с латентными периодами в ПК – 16 мс, в ростральной части ЭКл – 33.2 мс, в ЭКм – 52–63 мс [35]. Следует отметить, что вызванная запахом активность отдельных нейронов ПК была больше, чем активность нейронов ЭКл, которые отвечали на более ограниченное количество запахов [120]. Эти данные позволили предположить, что ЭКл играет модулирующую роль в кодировании специфичных запахов с учетом опыта и функционального состояния. В свою очередь, ЭКл посылает проекции обратно в ПК и ОЛ [21] (рис. 1). В отличие от грызунов, только у приматов проекция из ОЛ является единственной прямой сенсорной проекцией, по которой обонятельная информация достигает ЭК [43]. У грызунов обонятельная проекция занимает всю протяженность ЭК, тогда как у макака она занимает примерно 15% ЭК, а у человека обонятельная область ЭК меньше, чем у макака [43]. Обнаружена когерентность в тета-диапазоне частот (6–12 Гц) между активностью в ГИПП и в ОЛ, т.е. в начальном звене обработки информации о запахах в ЦНС [38]. Эта корреляция была двунаправленной и относительно слабой. Однако в диапазоне бета-частот (15–35 Гц) выявлена сильная однонаправленная связь от ОЛ к дорзальной и вентральной частям ГИПП [38]. Судя

В экспериментах на мадагаскарском тенееке показано, что нейроны ЗИ проецируются в молекулярный слой ростромедиальной части ОБ, тогда как пирамидные клетки полей СА3 и СА1 иннервируют ПЯ [52]. Авторы указанной работы полагают, что такая организация входов может быть характерна также для кошек и обезьян. Их этих данных следует, что входы из ЗИ конвергируют на нейронах ОБ с входами из ОЛ и ПК (рис. 1) и благодаря этому могут влиять на обработку запахов.

Обонятельная информация поступает в ЭКл также через периринальную кору [61]. На эту область коры, участвующую в обонятельном поведении, сильное возбуждающее воздействие оказывает ПОЯ [90] (с целью упрощения на рис. 2 показан вход в ЭКл из ПК, в которую проецируется ПОЯ). Возбудительные входы из ПОЯ в периринальную кору слабо зависят от дисинаптического торможения, поэтому они сильные и позволяют открыть НМДА каналы на постсинаптических нейронах [90]. Благодаря возбуждению периринальной коры, обработка запахов может происходить с учетом информации о контексте. Проведенный в работе [106] анализ показал, что вследствие высокоструктурированной анатомии энторинальных выходных проекций, клетки-мишени ЭК, расположенные в ЗИ, полях СА3 и СА1, а также в передней части ПК (пПК) и ОЛ, получают информацию, обработанную различным образом. Поскольку показано на крысах, что обратимые повреждения ипсилатеральной ЭКл увеличивают спонтанную активность отдельных нейронов пПК [21], можно полагать, что вход из ЭКл оказывает тормозное действие на активность нейронов пПК. То, что ЭК оказывает в основном ингибирующий эффект на ОЛ, а также на пПК, но в меньшей степени, показано и в работе [69]. Не исключено, что этот эффект вызван афферентным торможением. Примечательно, что обратимые билатеральные повреждения ЭКл нарушали способность к распознаванию хорошо выученного сложного запаха, но не влияли на хорошо выученное распознавание простого запаха. Однако двустороннее обратимое повреждение пПК нарушало выполнение задачи на дискриминацию даже простого запаха. Учитывая известную роль ЭКл в рабочей памяти и мультисенсорной интеграции, эти результаты позволили предположить, что ЭКл является нисходящим модулятором функционирования обонятельной коры и таким образом участвует в восприятии запахов [21, 120]. При стимуляции обонятельного тракта латентные периоды ответов в ЭКм были значительно больше, чем в ЭКл [35]. После повторяющейся стимуляции латерального обонятельного тракта с частотой 2–8 Гц реакции нейронов в ЭКм наблюдали примерно через 60 мс [109]. Этот ответ был вызван предшествующей активацией ЗИ, а также полей СА3 и СА1 в септальной и височной частях ГИПП

[109]. Повторная стимуляция контралатерального латерального обонятельного тракта вызвала ответ в ЭК, который достигал максимума на 76 мс. Анализ показал, что этот ответ в контралатеральной части ЭК в основном осуществляется за счет внутригиппокампальных комиссуральных путей СА3–СА3 [109]. Из этих данных следует, что стимуляция обонятельного входа, имитирующая обнюхивание во время распознавания запаха, вызывает диффузную активацию как в ипси-, так и в контралатеральной частях ГИПП и ЭК. Интенсивность стимуляции для появления ответа в ЭКм должна была в 3–5 раз превышать интенсивность, необходимую для получения максимального моносинаптического ответа в ПК [14].

Латеральная и медиальная части ЭК передают соответственно непространственную информацию “что” и пространственную “где” в поле СА1 гиппокампа как через прямой путь из слоя 3 ЭК в поле СА1, так и через непрямой путь из слоя 2 ЭК в ЗИ, затем через поле СА3 в поле СА1 [59] (рис. 2). Примечательно, что ЭКл предпочтительно возбуждает поверхностные пирамидные нейроны в дистальной части поля СА1 (в направлении субикулюма), тогда как ЭКм предпочтительно активирует пирамидные нейроны глубоких слоев в проксимальной части поля СА1 (в направлении поля СА2) [67]. Обратные входы из поля СА1 в ЭКл и ЭКм также формируются разными группами нейронов поля СА1, поскольку ЭК и СА1 связаны реципрокно и топографически [105]. Вследствие реципрокности, сеть ГИПП–ЭК состоит из множества параллельно организованных специфических замкнутых возвратных цепей [71]. Кроме того, обнаружены проекции из височной трети поля СА1 в ПОЯ и в ОЛ [112] (рис. 2). Вентральные две трети поля СА1 посылают аксонные коллатерали не только к обонятельной, но и к другим сенсорным областям коры, а также к орбитальной области коры [19].

У человека ЭКл теснее связана с дистальной частью поля СА1, проксимальным субикулюмом и ОфК, а ЭКм теснее связана с пресубикулюмом и ретроспленальной корой [103] (на рисунках эти связи не приведены). Показано, что проекционные нейроны ЭКл избирательно формируют прямые возбуждающие синапсы на субпопуляции экспрессирующих кальбиндин пирамидных нейронов в дорзальной части поля СА1, в то время как нейроны ЭКм единообразно иннервируют все пирамидные нейроны дорзальной части поля СА1 [59]. Оптогенетическая инактивация экспрессирующих кальбиндин пирамидных нейронов в поле СА1 замедляла обонятельное ассоциативное обучение [59]. Из этих данных следует, что прямая связь ЭКл с дорзальной частью поля СА1 необходима для обонятельного ассоциативного обучения.

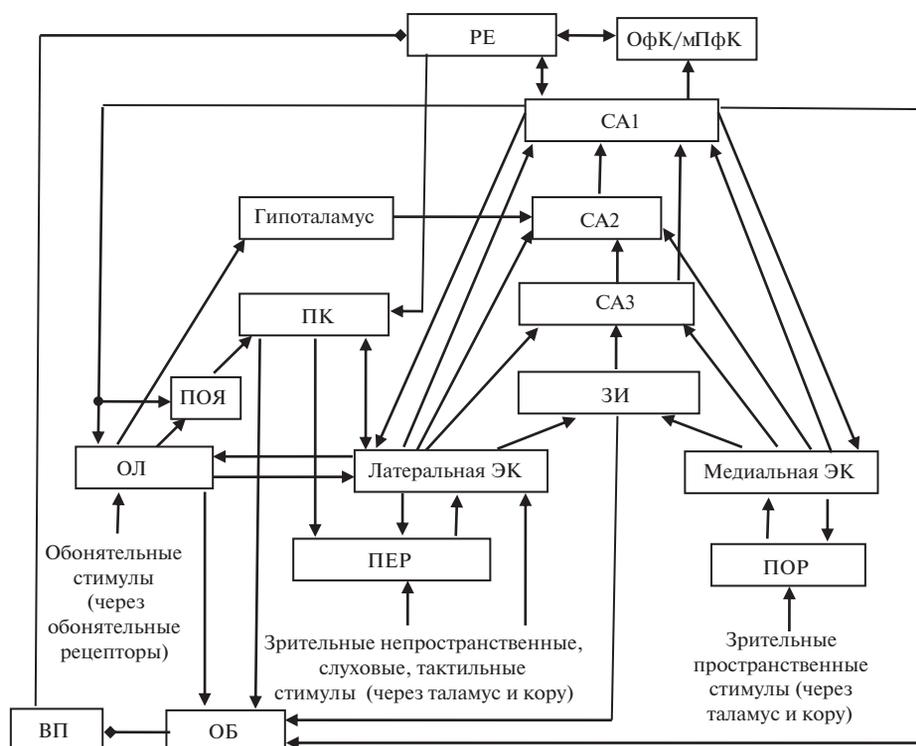


Рис. 2. Схема формирования усложняющихся ассоциаций “запах–объект–место”. ПЕР – периринальная кора; ПОР – постринальная кора. Остальные обозначения как на рис. 1.

Хотя существуют входы в ГИПП из вентромедиальной ПфК, ОфК и периринальной коры, выдвинуто предположение, что ГИПП эффективно связан со структурами, в которых осуществляются более ранние стадии обработки информации, чем в ЭК и пресубукуломе [87]. У человека кроме поступающих в ГИПП потоков информации “что” и “где” соответственно через ЭКл и ЭКм имеются обширные прямые корковые связи, которые в обход ЭК соединяют ГИПП с периринальной и парагиппокампальной областями коры, с ретроспленальной корой и даже с ранними сенсорными областями коры [42, 64] (на рисунках эти входы не приведены). Корковые связи менее иерархичны и разделены, чем это принято в схеме для двух потоков через ЭКл и ЭКм. Одним из следствий такой организации связей является то, что парагиппокампальные области, а также периринальная кора, могут выполнять специализированную обработку информации, используя данные от потоков “что” и “где” [42].

В ЭК и ГИПП активность специфически увеличивалась в ответ на идентифицированные запахи и уменьшалась в ответ на не идентифицированные запахи [50]. На бодрствующих мышах показано, что для быстрой дискриминации типа и интенсивности запаха существенно важна активация нейронов слоя II ЭКл [16]. В этом слое ЭКл имеются две субпопуляции функционально раз-

личных возбуждающих нейронов, которые вовлечены в прямые и обратные взаимодействия во время обработки запаха [56]. Нейроны, содержащие рилин, переносят обонятельную информацию из ЭКл в ГИПП, тогда как нейроны, экспрессирующие кальбиндин, проецируются в обонятельные структуры – ПК и ОЛ [56]. Нейроны, содержащие рилин, отвечают на специфические запахи с большей избирательностью, чем нейроны, содержащие кальбиндин и ГАМКергические клетки, у которых самая низкая избирательность к запахам [56]. Популяционный анализ активности ансамблей нейронов слоя II ЭКл показал, что тип запаха кодируется частотой, но она мало чувствительна к интенсивности запаха, которая кодируется временными изменениями спайковой активности [16]. В отличие от ЭКл, в поле СА1 интенсивность запаха слабо кодируется временными параметрами разрядов [16]. Правильная идентификация запаха вызывала усиление активности нейронов в задних парагиппокампальных извилинах, правой части ГИПП, а также в левой части ЭК [50]. Ассоциативные связи в периринальной, парагиппокампальной и энторинальной областях коры, которые реципрокно связаны с областями коры в лобных и височных долях, обеспечивают значительную степень интеграции унимодальных и полимодальных входных сигналов, так что в остальную часть гиппокам-

пальной формации поступает только высоко интегрированная информация [53]. Таким образом, периринальная, парагиппокампальная и энторинальная области коры представляют собой нечто большее, чем интерфейсы для связи между неокортексом и гиппокампальной формацией, и они активно участвуют в процессах памяти [53].

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СОВМЕСТНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОБОНЯТЕЛЬНЫХ СТРУКТУР И ГИППОКАМПАЛЬНОЙ ФОРМАЦИИ ПРИ ЗАПОМИНАНИИ ЗАПАХОВ И СВЯЗАННОМ С НИМИ ОБУЧЕНИИ

В нашей предшествующей работе был предложен возможный механизм обработки информации в обонятельной нейронной сети, базирующийся на дофамин-зависимых пластических перестройках эффективности синаптической передачи в ОБ и последующей реорганизации эффективности связей между различными элементами этой сети [4]. Согласно этому механизму, дофамин, выделяющийся нейронами среднего мозга в ответ на запах и на подкрепление, разнонаправленно модулирует эффективность возбужденных синаптических входов к проецирующимся в ВП стрионигральным и стриопаллидарным шипиковым клеткам ОБ. В результате этих перестроек происходит растормаживание нейронов ОЛ со стороны ВП. Это способствует формированию на нейронах ОЛ, а также на их клетках-мишенях в ПОЯ и в ПК контрастных отображений запахов. Одновременно происходит растормаживание нейронов МДЯ и увеличение активности их клеток-мишеней в ОфК, что приводит к возрастанию возбуждения нейронов ПК не только снизу—вверх со стороны ОЛ, но и сверху—вниз со стороны ОфК. Суммация возбуждения способствует индукции длительной потенциации (ДП) эффективности синаптического входа из ОЛ в ПК и формированию контрастных отображений запахов на нейронах этой структуры [4]. Такой механизм обработки запахов принципиально сходен с предложенными нами ранее механизмами обработки зрительных и звуковых стимулов [2, 97].

Гиппокампальная формация вовлечена в механизм функционирования обонятельной цепи за счет своих связей с разными ее звеньями. Как уже указывалось, поскольку нейроны ЗИ, получающие обонятельную информацию из ЭКл, проецируются в ОБ [52] и потому могут влиять на прохождение сигналов через ОБ. Поскольку поле СА1 проецируется в ПЯ, в которое поступают также входы из ОфК и мПфК, эта выходная структура ГИПП также влияет на изменения функционирования всей нейронной сети и может лежать в основе участия гиппокампальной фор-

мации в обучении, связанном с запахами. Полагают, что долговременные декларативные воспоминания сохраняются за счет взаимодействий ГИПП с ассоциативными областями новой коры, одной из которых является ОфК, сильно и реципрокно связанная с ГИПП [81]. Пары нейронов из поля СА1 и из ОфК возбуждались вместе в пределах одного тета-цикла, причем пики активности нейронов ОфК были привязаны по фазе к тета-колебаниям в активности ГИПП [83]. Во время переобучения крыс в крестообразном лабиринте ответы нейронов в поле СА1 позволяли предсказать изменения в активности нейронов ОфК, но не наоборот [83]. По-видимому, передача сигналов из поля СА1 в ОфК происходит по полисинаптическому пути, так как активация поля СА1 вызывала разряды нейронов в ОфК с латентным периодом примерно 30 мс [83]. Нейроны ОфК значительно лучше реагировали на идентифицированные запахи, чем на не идентифицированные [50], возможно, благодаря влиянию на их активность со стороны ГИПП. Об участии мПфК в запоминании запахов свидетельствуют данные о том, что временная инактивация мПфК перед запоминанием ухудшала память на их распознавание [85].

Ядро РЕ участвует в консолидации памяти за счет реципрокных связей с ГИПП и мПфК [30]. Примечательно, что это ядро играет решающую роль в мнемонических задачах, требующих взаимодействия ГИПП с мПфК, но не в задачах, для которых требуется участие только ГИПП. Повреждении ядра РЕ нарушало обратное обучение, в котором условным сигналом был запах [60]. Кроме того, ядро РЕ вовлечено в обработку обонятельной информации благодаря тому, что его дорзальная часть проецируется в переднюю и заднюю части ПК [25]. Ядро РЕ может влиять на обработку информации и через БГ, поскольку оно проецируется в переднюю медиальную часть ПЯ, где имеются также входы из поля СА1, ЭК, ПфК и ВПП [77]. Хотя ранее было принято считать, что ГИПП и ПфК связаны друг с другом только через ядро РЕ, сравнительно недавно было показано, что оптогенетическая стимуляция аксонов нейронов вентральной части поля СА1 приводит к моносинаптическим ответам в мПфК [49]. Поскольку в вентральную часть поля СА1 из ЭКл поступает пространственная информация, она после обработки в этом поле поступает и в мПфК.

Вентральная часть ЗИ, к гранулярным клеткам которой информация о запахах поступает из ЭКл [118], играет важную роль в тех видах обучения, для которых необходимо разделение и запоминание запахов [114]. В этом она отличается от дорзальной части ЗИ, участвующей в процессах разделения паттернов пространственной информации. У крыс с поражениями вентральной части ЗИ распознавание запахов нарушалось. Наихуд-

шие результаты наблюдали при необходимости разделении близких запахов [114]. Примечательно, что при ассоциативном обучении у гранулярных клеток ЗИ в большей степени, чем у нейронов ЭКл, изменялись ответы на запах и увеличивалось различие нейронных отображений разных запахов. При этом точность отображений запахов в активности гранулярных клеток ЗИ коррелировала с будущей поведенческой дискриминацией [118]. При регистрации моносинаптических ответов нейронов в гранулярном слое ЗИ на стимуляцию латерального перфорантного пути (т.е. входа из ЭКл) до и после обучения задаче, в которой требовалось различить подкрепляемый запах, в ряде случаев наблюдали увеличение ВПСП, длящееся, по крайней мере, в течение 2 часов [107]. Эти данные указывают на индукцию ДП на входе из ЭКл в ЗИ. При псевдо-обусловливании увеличений ответов не наблюдалось [107]. При стимуляции обонятельного тракта во время ассоциативного обучения в ипсилатеральной части ЗИ возникал полисинаптический ответ с ЛП 30–40 мс, который потенцировался, тогда как при псевдо-обусловливании ДП отсутствовала [20]. Наличие ДП в полисинаптическом пути в ЗИ предполагает существование реактивированной гиппокампальной петли во время обработки обонятельной информации [20]. Полисинаптический ответ в ЗИ на запах может возникать вследствие возбуждения ЭКл со стороны ПК. На крысах в свободном поведении показано, что стимуляция передней части ПК приводила к индукции в ЗИ ДП, которая зависела от частоты стимуляции и длилась более 24 ч, причем она отличалась от пластичности в ЗИ, вызванной стимуляцией перфорантного пути [101]. Когда крысы в совершенстве обучались ассоциациям, в ПК также возникала ДП [108]. В экспериментах, в которых крысы обучали выполнению задания на ассоциативную обонятельную дискриминацию, а естественные запахи заменяли стимуляцией обонятельного пути, также наблюдали модификацию эффективности синаптической передачи, которая влияла на поведенческую активность [88]. На пирамидных нейронах ПК крыс ДП наблюдали только при наличии устойчивых ассоциаций [88]. При обучении с участием запаха НМДА-зависимая ДП развивается на синаптических входах к нейронам не только ЗИ, но также полей СА3, СА1 и лобной коры [89]. Через трое суток после окончания обучения средняя плотность шипиков на апикальных дендритах пирамидных нейронов поля СА1 обученных крыс была достоверно на 20.5% выше, чем у naïвных животных или чем при псевдообучении, что свидетельствует об усилении синаптической передачи в ГИПП у обученных животных [51]. Полагают, что пластические перестройки способствуют долговременному хранению обонятельной информации [107]. При запоминании запахов у

крыс наблюдали активацию нейронов в поле СА1 [65]. Обычно недавние воспоминания более зависимы от активности в дорзальной части поля СА1 гиппокампа, тогда как отдаленные воспоминания более зависимы от активности прелимбической коры. Однако при наличии запахов отдаленные воспоминания зависят от активности дорзальной части поля СА1 [39]. Авторы указанной работы предположили, что запах сдвигает организацию процессов памяти в сторону ГИПП.

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОТОБРАЖЕНИЙ АССОЦИАЦИЙ “ЗАПАХ–ОБЪЕКТ–МЕСТО” НА НЕЙРОНАХ ГИППОКАМПА И УЧАСТИЯ ЗАПАХОВ В НАВИГАЦИИ

Имеются различные свидетельства того, что у грызунов, у которых относительно плохая острота зрения, но очень развита обонятельная система, запахи способствуют формированию в активности нейронов ГИПП пространственных отображений окружающей среды и играют важную роль в пространственной навигации [5]. Обычно в формировании “полей места” ключевыми элементами являются зрительно-пространственные ассоциации. Однако и в отсутствие визуальной информации как люди, так и другие позвоночные, способны генерировать очень эффективные пространственные представления. Воздействие запахов усиливает активность нейронов ГИПП, связанных с обработкой пространственной информации. При выполнении задания, требующего участия обонятельной рабочей памяти, в поле СА1 гиппокампа мыши активировались “клетки запаха”, причем их рецептивные поля оставались стабильными в течение суток [104]. У голубей, подвергавшихся воздействию запахов, в дорзальной части ГИПП активировалось значительно больше нейронов, чем у голубей, подвергавшихся воздействию фильтрованного воздуха без запахов [46].

Не исключено, что в основе участия запахов в формировании “полей места” в ГИПП и в пространственной навигации лежит предложенный нами ранее механизм формирования нейронных отображений ассоциаций “запах–объект–место” на нейронах разных полей ГИПП [3]. Согласно этому механизму, нейронный паттерн, отображающий ассоциацию “запах–объект–место” вначале формируется в ЗИ, где конвергируют поступающие в ГИПП из ЭКл и ЭКм два потока информации о свойствах объекта (включая запах) и о месте его расположения. По мере продвижения информации из ЗИ в другие поля ГИПП разделение потоков сохраняется [71] (рис. 2). Поэтому, при переносе сигналов от нейронного паттерна, сформированного в ЗИ к нейронам поля СА3 в активности последних также активируется пат-

терн, на который накладывается информация, поступающая в это поле непосредственно из ЭКл и ЭКм. Вследствие этого, в поле СА3 формируется более сложный нейронный паттерн, отображающий ассоциацию “запах—объект—место”.

Пирамидные нейроны поля СА2, расположенные между полями СА3 и СА1, получают возбуждение не только из поля СА3 и из ЗИ, в дополнение к прямому входу от нейронов слоя II ЭК (рис. 2). На пирамидных нейронах поля СА2 имеется в три раза больше входов из ЭКл, чем на нейронах поля СА1 [99], а ВПСР в соме нейронов поля СА2 в 5–6 раз больше, чем в поле СА1. Этого возбуждения из ЭКл достаточно для генерации спайков нейронами поля СА2, но не поля СА1 [99]. Возбуждение, поступающее на проксимальные дендриты нейронов поля СА2 из поля СА3 является слабым [22], по-видимому, вследствие наличия сильного афферентного торможения. Поскольку возбуждение из ЭК, поступающее на дистальные дендриты нейронов поля СА2, затем преобразуется в сильное возбуждение этих нейронов, поле СА2 должно играть важную роль в продвижении сигнала из ЗИ в поле СА1 [22].

На функционирование нейронов в поле СА2 и передачу возбуждения в поле СА1 существенное влияние оказывают нейроны различных ядер гипоталамуса, непосредственно иннервирующие нейроны поля СА2. На этих нейронах располагаются рецепторы, чувствительные к поступающим из гипоталамуса нейромодуляторам [12]. Благодаря входам из гипоталамуса, поле СА2 служит модуляторным звеном, в котором обрабатывается информация, поступающая из ЭК и из поля СА3, прежде чем она передается в поле СА1 [12]. В частности, на прохождение сигналов через поле СА2 в поле СА1 влияет супрамамиллярное ядро гипоталамуса [84]. Выделяемое нейронами этого ядра вещество Р способствует индукции НМДА-зависимой ДП на входе от коллатералей Шаффера (аксонов пирамидных нейронов поля СА3) к пирамидным нейронам поля СА2. На входе из ЭК в поле СА2 вещество Р способствует превращению кратковременной потенциации в ДП [24]. Эта модификация облегчает ассоциативное взаимодействие входов из ЭК и поля СА3 к нейронам поля СА2 [24]. С учетом данных о том, что информация о запахе поступает из ЭКл в разные поля ГИПП, а также о том, что нейромодуляторы, поступающие в поле СА2 из гипоталамуса, способствуют индукции ДП эффективности синаптической передачи в пути СА2–СА1 и суммации возбуждения, поступающего из полей СА3 и СА2 в поле СА1, поле СА2 должно играть существенную роль в формировании ассоциаций “запах—объект—место” на нейронах ГИПП [3]. На то, что благодаря уникальности связей, отличающих поле СА2 от полей СА1 и СА3, а также от ЗИ, это поле может вносить существенный вклад в кодиро-

вание и запоминание информации о контексте, было указано и в работах [12, 41]. Имеются различные свидетельства того, что нейроны поля СА2 участвуют в обработке различных видов информации и в формировании гиппокамп-зависимой памяти [55]. В частности, отмечено, что поле СА2 играет важную роль в запоминании и извлечении из памяти информации, связанной с обонянием [68, 100]. Показано, что в поле СА2, как и в поле СА1, имеются “клетки места” [7]. Эти “клетки места” реагировали на новые положения в пространстве, что выражалось в увеличении средней частоты их разрядов, хотя в поле СА2 оценка положения в пространстве была хуже, чем в поле СА1 [13]. У крыс в свободном поведении пространственные паттерны возбуждения отдельных пирамидных нейронов поля СА2, отображающие “поля места”, существенно отличались по характеристикам от поля СА1 [66].

Из предлагаемого механизма формирования ассоциаций “запах—объект—место” следует, что наличие запаха может усилить активность “клеток места” в поле СА1 за счет дополнительной активации нейронов в этом поле. Действительно, во время обучения задаче, в которой ориентирами являлись запахи, они улучшали отображение пространства “клетками места” в поле СА1 и значительно облегчали навигацию [31]. Предъявление одного и того же запаха в разных местах порождало разные отображения этих локусов “клетками места”. Сигнальный запах увеличивал плотность “клеток места”, а также приводил к образованию “клеток места” за пределами локализации сигнала [31]. Это способствовало распознаванию второго, более отдаленного сигнального запаха в качестве отдельного ориентира [31]. У “клеток места” поля СА1, вовлеченных в управляемую запахом устойчивую виртуальную навигацию, проявлялись свойства, аналогичные тем, которые характерны для навигации в условиях визуального наблюдения за средой [80]. Из этого следует, что при навигации, основанной на сигналах различных сенсорных модальностей, используются сходные когнитивные карты. Хотя “поля места” следуют за вращением только зрительных сигналов, обонятельные сигналы все же влияют на отображение пространства в ГИПП. Так, удаление знакомых запахов серьезно нарушало как долговременную стабильность, так и поворот к зрительным стимулам в новой среде [5]. По мнению авторов указанной работы, запахи со временем становятся неотъемлемой частью контекста и оказывают сильное влияние на стабильность его отображения в ГИПП. На роль запахов в навигации даже на ранней стадии их восприятия указывают данные о том, что повреждение ОЛ у крыс приводило к сильному нарушению прохождения лабиринта Морриса [113].

В свою очередь, информация о пространственном расположении запаха может влиять на его восприятие, поскольку она поступает не только в ГИПП, но и в ПОЯ [8]. Рабочую память о запахе поддерживает вентральная часть ГИПП (вГИПП) [48]. Полагают, что за счет проекций из вГИПП в ПОЯ опосредуется ассоциация запаха с его контекстом [57]. Не исключено, что в ПОЯ хранятся контекстуально значимые энграммы запахов, и что эта активность необходима и достаточна для поведенческого выражения памяти о запахе [8]. Пространственная память на запах нарушалась после ингибирования топографически организованных путей из ГИПП в ПОЯ [9]. Обратимое повреждение либо ПОЯ, либо ГИПП после обучения ассоциировать запах с различным зрительно-пространственным контекстом нарушало выполнение задачи. При этом дискриминация запахов, не связанных с контекстом, не нарушалась [57]. Эти данные указывают на то, что ПОЯ, являющееся одним из звеньев ранней стадии обработки обонятельной информации, функционирует как интегрирующая структура [57].

Современный анализ показал, что ЭКл может являться центром интеграции мультисенсорной информации. Она играет важную роль в формировании эпизодической памяти до ГИПП и в долговременной ассоциативной памяти “запах-контекст” [76]. Крысы с поражением ЭКл нормально распознавали объекты и места их расположения, но независимо друг от друга [117]. Из предлагаемого механизма следует, что и другие сенсорные стимулы, такие как звуковые или тактильные, также могут участвовать в пространственном картировании, поскольку информация о них, как и о запахах, поступает во все поля ГИПП через ЭКл. (По-видимому, это обстоятельство позволяет слепым использовать звуки для навигации.) Имеются данные о том, что у мышей, преследующих цель различной сенсорной модальности, имеются модально-инвариантные нейроны, отображающие поведенчески релевантную координату независимо от ее физической модальности [80]. Таким образом, ГИПП отображает пространство не как одну физическую переменную, а как комбинацию сенсорных и абстрактных систем отсчета, определяемых поведенческой целью [80].

Следует отметить, что кроме “клеток места” и “клеток запаха” (в активности которых, как предполагают, кодируется информация о запахах [104], в ГИПП имеются клетки, отвечающие на сложные зрительные стимулы или их отдельные свойства. Например, некоторые нейроны ГИПП, как и нейроны зрительных областей новой коры, отвечали на стимулы определенной формы и размера, а также на стимулы, движущиеся в определенном направлении [47]. Нами было выдвинуто предположение, что при воспоминании целого

эпизода активируется не только его отображение на группах нейронов в разных полях ГИПП, но и отображения деталей этого эпизода, сохраненные в активности нейронов тех областей коры, в которых информация об этих деталях обрабатывалась при их восприятии [1]. В согласии с таким предположением показано, что при воспоминании или воображении цветного объекта активируется зрительная область коры V4, в которой обрабатывается не только цвет, поступившего извне зрительного стимула, но и цвет самогенерируемого образа цветного объекта [10]. Благодаря тому, что эти процессы происходят в одной и той же области коры, память о цвете, связанном с объектом, влияет на реакции нейронов поля V4 [110]. Из предлагаемого в настоящей работе механизма отображения ассоциации “запах—объект—место” следует, что в случае воспоминания свойств запахов одновременно с нейронами ГИПП должны активироваться нейроны ПК. Действительно, при воспоминании объекта, предъявленного вместе с запахом, активировались и ГИПП, и ПК [37]. Этот эффект наблюдали в экспериментах, в которых после предъявления запаха вместе с объектом тот же объект предъявляли без запаха. На крысах, выполняющих задачу пространственного выбора по запаху, показано, что на нейронах задней ПК формируется надежное пространственное отображение окружающей среды, имеющее свойство когнитивной карты. Это отображение стабильно и не зависит от доступности вознаграждения [78]. Точность отображения пространственной информации отдельными нейронами ПК определялась силой их функциональной связи с ГИПП в тета-ритме [78]. То, что связь ГИПП и ПК может лежать в основе уникальной роли запахов в кодировании информации и извлечении гиппокамповозависимых ассоциативных воспоминаний, связанных с запахами, было предположено и в работе [102]. На нейронных ансамблях ПК одновременно отображались идентифицированный запах и пространственное расположение животного, формируя карту “запах—место” [78]. Эти данные указывают на роль ПК в управлении пространственной навигацией с помощью обонятельных сигналов.

При исследовании определенного набора запахов в среде с подавленными визуальными и слуховыми сигналами наблюдали стабильные “поля места”, которые вращались при вращении набора запахов и переназначались, когда запахи смещались [123]. По мнению авторов указанной работы, их данные свидетельствуют о том, что для создания пространственных представлений ГИПП может использовать не только визуальный пространственный ресурс, но и пространственную обонятельную информацию. Однако критический анализ методик, использованных в работе [123], привел к заключению, что запахи скорее

дополняют пространственные карты [54]. Предлагаемый нами механизм указывает на то, что запахи неизбежно участвуют в пространственном картировании, поскольку их обработка и обработка информации о пространственном расположении объектов осуществляется одновременно и взаимозависимо.

РОЛЬ НЕЙРОГЕНЕЗА В ГИППОКАМПЕ И ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ЛУКОВИЦЕ В ВОСПРИЯТИИ И ЗАПОМИНАНИИ ИНФОРМАЦИИ

Нейрогенез является формой структурной пластичности, которая способствует обучению и памяти. Показано, что нейрогенез является высокодинамичным процессом. Добавление новых нейронов в существующую нейронную сеть зависит от сенсорных стимулов, связанных с обучением [63]. Нейроны ОЛ, рожденные во взрослом возрасте, обладают пластичностью, на которую влияют сенсорный опыт и обонятельное обучение [40]. Существующие экспериментальные данные позволили предположить, что гранулярные клетки в ОЛ и в ЗИ, появляющиеся в процессе нейрогенеза, могут функционировать как модуляторы активности имеющихся нейронов и влиять на разделение паттернов [6, 92]. Полагают, что благодаря разделению паттернов активности, нейрогенез в гиппокампе у взрослых особей способствует различению похожих стимулов во время решения поведенческих задач [62].

Имеются различные экспериментальные свидетельства того, что нейрогенез модулирует обучение и память у грызунов [75]. Непрерывный постнатальный нейрогенез в ОЛ играет ключевую роль в гибком обонятельно-ассоциативном обучении и памяти [94]. У мышей усиление нейрогенеза (генетически или с помощью лекарств) перед обучением улучшало ГИПП-зависимую память [75]. Показано, что вновь образующиеся 21-дневные нейроны в ОЛ и ЗИ устанавливают синаптические контакты с проекционными нейронами в ПОЯ, ОБ, ПК, а также ЭКл и ЭКм [26]. Несмотря на то, что зрелые гранулярные клетки взрослых крыс по численности значительно превосходят новорожденные гранулярные клетки, последние, благодаря их повышенной возбудимости и пластичности, играют уникальную роль в функционировании ГИПП [33, 95]. У взрослых мышей, содержащихся в обогащенных запахом клетках, наблюдали заметное увеличение количества новых нейронов в ОЛ и улучшение обонятельной памяти без изменений в способности пространственного обучения [86]. При уменьшении количества пролиферирующих клеток в ЗИ, а также при задержке дифференцировки вновь рожденных клеток в содержащие кальбиндин зрелые нейроны, наблюдали нарушение поведе-

ния пассивного избегания и условного рефлекса страха [44].

НАРУШЕНИЯ ОБОНЯНИЯ И ПАМЯТИ НА ЗАПАХИ ПРИ СТАРЕНИИ, НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ И ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Из предлагаемого механизма следует, что повреждение или ухудшение функционирования различных элементов нейронной сети, связывающей обонятельные структуры, гиппокампальную формацию и фронтальные области коры, должно приводить к нарушению не только восприятия и запоминания запахов, но и пространственной памяти. Действительно, показано, что при уменьшении объемов обеих частей ГИПП, ОЛ и левой медиальной части ОфК, т.е. областей критически вовлечены в различение запахов и память на запахи, наблюдается паросмия (искаженное восприятие запахов) [15]. По объему правой части ГИПП и левой медиальной ОфК можно было предсказать правильность идентификации запахов и выраженность пространственной памяти [23]. После удаления правой височной области или правой части ОфК память на запахи также ухудшалась [45]. Патология ЭКл может вносить вклад в ранний обонятельный дефицит, наблюдаемый при болезни Паркинсона (БП) [21]. У пациентов с БП была значимо хуже, чем у контрольных субъектов, память на распознавание запахов [17]. Посмертные исследования головного мозга пациентов с БП выявили накопление патологии α -синуклеина в поле СА2, а также атрофию полей СА2 и СА3, большую чем в других частях ГИПП [74]. Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что поле СА2 может быть идеальным локусом для дифференциации различных нейродегенеративных стадий БП [74].

Посмертные исследования выявили корреляцию между ухудшением идентификации запаха при болезни Альцгеймера (БА) и числом тау-клубков в ЭК и поле СА1/субикулум, но не числом тау-клубков в других участках коры [115]. Авторы указанной работы полагают, что трудности с определением знакомых запахов в пожилом возрасте отчасти связаны с накоплением нейрофибриллярной патологии в центральных обонятельных областях. Дефицит связанной с запахом памяти без грубых изменений общей обонятельной способности наблюдали на модели БА у мышей, когда иммунореактивность к А β амилоиду и тау-белкам имела место в ПК, ЭК, ОфК и ГИПП [18]. В работе [121] также отмечено, что при БА значительные гистопатологические изменения происходят в тесно связанных с обонянием структурах головного мозга, в которые проецируется ОЛ. Судя по данным работы [119], полученным на модели БА, дефицит идентификации запаха может отра-

жать нарушения в областях коры выше, чем ПК. Уже на ранних стадиях БА в роstralных обонятельных структурах наблюдали снижение числа интернейронов [93].

Отмечено, что, хотя воспроизведение запахов, а также способность к обучению ухудшаются при нормальном старении, однако это проявляется далеко не так сильно, как при БА [72]. У пожилых испытуемых по сравнению с молодыми людьми наблюдали нарушение ассоциативной памяти “запах—место”, но память “объект—место” не нарушалась [34]. У старых крыс избирательно ухудшалась память на относительно малознакомые запахи, а дефицит памяти на запахи коррелировал с нарушениями пространственной памяти [29]. Эти результаты дополняют электрофизиологические данные, указывающие на то, что с возрастом ухудшается способность нейронов ГИПП дифференцировать контекстуальную информацию. Не исключают, что такое нарушение обработки информации лежит в основе общего возрастного снижения обонятельной и пространственной памяти [29]. Хотя старение не влияло на пороги обнаружения запахов, у пожилых крыс было непропорционально нарушено по сравнению с молодыми выполнение задач, требующих различения сходных обонятельных стимулов [122]. У старых крыс дефицит различения был тесно связан с дефицитом пространственного обучения [122]. Примечательно, что этот дефицит не был связан с общим нарушением обучения у старых крыс, поскольку они выполняли задачи на другие типы сложных различений наравне с молодыми крысами [122]. Следует отметить, что обонятельную дисфункцию наблюдают и при различных вирусных инфекциях, которые характеризуются нарушением нейрогенеза в ОЛ [82]. Опосредованное нейровоспалением ухудшение нейрогенеза в ГИПП может приводить к возникновению и прогрессированию деменции после заболевания COVID-19 [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря тому, что у человека обонятельная система сильнее функционально связана с гиппокампом, чем другие сенсорные системы, обоняние может способствовать пониманию того, как восприятие и память зависят от взаимодействий других сенсорных систем с гиппокампом. Предлагаемый механизм взаимозависимого функционирования обонятельной и гиппокампальной нейронных сетей позволяет объяснить, почему гиппокамп участвует как в восприятии запахов, так и памяти на события (сцены), в которых присутствуют запахи. В функционировании этих сетей существенную роль играют длительные изменения эффективности связей между нейронами гиппокампальной формации, обоня-

тельных структур, вентральной части базальных ганглиев, фронтальных областей коры, таламических ядер реуниенс и медиодорзального. Предлагаемый механизм позволяет объяснить влияние запахов на сдвиг процессов запоминания в сторону гиппокампа, а также важную роль поля CA2 гиппокампа в запоминании и извлечении из памяти информации, связанной с запахами.

Предложен механизм формирования отображений ассоциаций “запах—объект—место” на нейронах из разных частей гиппокампа, на которых конвергируют входы из латеральной и медиальной областей энторинальной коры. Благодаря одновременной и взаимозависимой обработке информации о запахе и о пространственном расположении объектов, запахи могут участвовать в формировании “полей места”. С другой стороны, благодаря гиппокампальным проекциям в обонятельные структуры, на нейронах пириформной коры формируется пространственное отображение окружающей среды. Благодаря этому, запахи участвуют в картировании пространства и навигации. Высказано предположение, что обоняние развилось для облегчения навигации, а внутренняя связь между обонянием и пространственной памятью является следствием параллельной эволюции обонятельной и гиппокампальной систем [23].

Поскольку при нейрогенезе вновь образованные нейроны в обонятельной луковице и зубчатой извилине обладают повышенной возбудимостью и пластичностью, и поскольку они устанавливают синаптические контакты с проекционными нейронами из обонятельной цепи и гиппокампальной формации, нейрогенез у взрослых может способствовать формированию ассоциаций “запах—объект—место” и оптимальному кодированию обонятельной и контекстуальной информации.

Согласно предлагаемому механизму, повреждения различных звеньев анализируемых нейронных сетей, а также нарушения нейрогенеза, могут приводить к ухудшению различения запахов и памяти на них. Это заключение согласуется с обонятельным дефицитом, характерным для старения, а также для таких нейродегенеративных заболеваний как болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера. При COVID-19 у пациентов ухудшаются обучение и память, причиной которых является нарушение нейрогенеза в зубчатой извилине, вызванное нейровоспалением [98]. При COVID-19 кроме снижения нейрогенеза в гиппокампе наблюдали усиление апоптоза, морфологические изменения пирамидных клеток, а также изменение пространственного распределения гиппокампальных нейронов в разных слоях [11]. Авторы указанной работы полагают, что эти изменения в гиппокампе могут лежать в основе ухудшения памяти и других долгосрочных неврологических осложнений при COVID-19. Следует

отметить, что обогащение среды запахом способствует нейрогенезу в обонятельной луковице, а также значительно увеличивает количество нейронов в гиппокампе [91]. Усиление нейрогенеза в гиппокампе под воздействием запахов свидетельствует в пользу предположения, что обогащенная среда может отсрочить начало или замедлить прогрессирование нейродегенеративных заболеваний [91].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Силькис И.Г. Участие трисинаптического гиппокампального пути в формировании нейронных отображений ассоциаций “объект–место” (аналитический обзор) // Журн. высш. нерв. деят. 2009. Т. 59. № 6. С. 645.
2. Силькис И.Г. О роли базальных ганглиев в обработке сложных звуковых стимулов и слуховом внимании // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 3. С. 76.
3. Силькис И.Г. Участие ядер гипоталамуса в формировании ассоциаций объект-место на нейронах поля СА2 гиппокампа (гипотетический механизм) // Журн. высш. нерв. деят. 2021. № 71. № 2. С. 147. <https://doi.org/10.31857/S0044467721020106>
4. Силькис И.Г. О сходстве механизмов обработки обонятельной, слуховой и зрительной информации в ЦНС (Гипотеза) // Нейрохимия. 2023. Т. 40. № 1. С. 1. <https://doi.org/10.31857/S1027813323010193>
5. Aikath D., Weible A.P., Rowland D.C., Kentros C.G. Role of self-generated odor cues in contextual representation // Hippocampus. 2014. V. 24. № 8. P. 1039. <https://doi.org/10.1002/hipo.22289>
6. Aimone J.B., Deng W., Gage F.H. Resolving new memories: a critical look at the dentate gyrus, adult neurogenesis, and pattern separation // Neuron. 2011. V. 70. № 4. P. 589. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.010>
7. Alexander G.M., Farris S., Pirone J.R. et al. Social and novel contexts modify hippocampal CA2 representations of space // Nat. Commun. 2016. V. 7. P. 10300. <https://doi.org/10.1038/ncomms10300>
8. Aqrabawi A.J., Kim J.C. Olfactory memory representations are stored in the anterior olfactory nucleus // Nat. Commun. 2020. V. 11. № 1. P. 1246. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15032-2>
9. Aqrabawi A.J., Kim J.C. Hippocampal projections to the anterior olfactory nucleus differentially convey spatiotemporal information during episodic odour memory // Nat. Commun. 2018. V. 9. № 1. P. 2735. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05131-6>
10. Bannert M.M., Bartels A. Human V4 Activity Patterns Predict Behavioral Performance in Imagery of Object Color // J. Neurosci. 2018. V. 38. № 15. P. 3657. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2307-17.2018>
11. Bayat A.H., Azimi H., Hassani Moghaddam M. et al. COVID-19 causes neuronal degeneration and reduces neurogenesis in human hippocampus // Apoptosis. 2022. V. 27. № 11-12. P. 852. <https://doi.org/10.1007/s10495-022-01754-9>
12. Benoy A., Dasgupta A., Sajikumar S. Hippocampal area CA2: an emerging modulatory gateway in the hippocampal circuit // Exp. Brain Res. 2018. V. 236. № 4. P. 919. <https://doi.org/10.1007/s00221-018-5187-5>
13. Bhasin G., Nair I.R. Dynamic Hippocampal CA2 Responses to Contextual Spatial Novelty // Front. Syst. Neurosci. 2022. V. 16. P. 923911. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2022.923911>
14. Biella G., de Curtis M. Olfactory inputs activate the medial entorhinal cortex via the hippocampus // J. Neurophysiol. 2000. V. 83. № 4. P. 1924. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.83.4.1924>
15. Bitter T., Siebert F., Gudziol H. et al. Gray matter alterations in parosmia // Neuroscience. 2011. V. 177. P. 177. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.01.016>
16. Bitzenhofer S.H., Westeinde E.A., Zhang H.B., Isaacson J.S. Rapid odor processing by layer 2 subcircuits in lateral entorhinal cortex // Elife. 2022. V. 11. e75065. <https://doi.org/10.7554/eLife.75065>
17. Boesveldt S., de Muinck Keizer R.J., Wolters E.Ch., Berendse H.W. Odor recognition memory is not independently impaired in Parkinson's disease // J. Neural Transm. (Vienna). 2009. V. 116. № 5. P. 575. <https://doi.org/10.1007/s00702-009-0208-y>
18. Cassano T., Romano A., Macheda T. et al. Olfactory memory is impaired in a triple transgenic model of Alzheimer disease // Behav. Brain Res. 2011. V. 224. № 2. P. 408. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.06.029>
19. Cenquizca L.A., Swanson L.W. Spatial organization of direct hippocampal field CA1 axonal projections to the rest of the cerebral cortex // Brain Res. Rev. 2007. V. 56. № 1. P. 1. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.05.002>
20. Chaillan F.A., Roman F.S., Soumireu-Mourat B. Modulation of synaptic plasticity in the hippocampus and piriform cortex by physiologically meaningful olfactory cues in an olfactory association task // J. Physiol. Paris. 1996. V. 90. № 5–6. P. 343. [https://doi.org/10.1016/s0928-4257\(97\)87916-8](https://doi.org/10.1016/s0928-4257(97)87916-8)
21. Chapuis J., Cohen Y., He X. et al. Lateral entorhinal modulation of piriform cortical activity and fine odor discrimination // J. Neurosci. 2013. V. 33. № 33. P. 13449. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1387-13.2013>
22. Chevalyere V., Siegelbaum S.A. Strong CA2 pyramidal neuron synapses define a powerful disinhibitory cortico-hippocampal loop // Neuron. 2010. V. 66. № 4. P. 560. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.04.013>
23. Dahmani L., Patel R.M., Yang Y. et al. An intrinsic association between olfactory identification and spatial memory in humans // Nat. Commun. 2018. V. 9. № 1. P. 4162. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06569-4>
24. Dasgupta A., Baby N., Krishna K. et al. Substance P induces plasticity and synaptic tagging/capture in rat hippocampal area CA2 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2017. V. 114. № 41. P. E8741. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711267114>
25. Datiche F., Luppi P.H., Cattarelli M. Projection from nucleus reuniens thalami to piriform cortex: a tracing

- study in the rat // *Brain Res. Bull.* 1995. V. 38. № 1. P. 87. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(95\)00075-p](https://doi.org/10.1016/0361-9230(95)00075-p)
26. *De La Rosa-Prieto C., De Moya-Pinilla M., Saiz-Sanchez D. et al.* Olfactory and cortical projections to bulbar and hippocampal adult-born neurons // *Front. Neuroanat.* 2015. V. 9. P. 4. <https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00004>
 27. *Deshmukh S.S., Bhalla U.S.* Representation of odor habituation and timing in the hippocampus // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. № 5. P. 1903. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-05-01903.2003>
 28. *Eichenbaum H.* Using olfaction to study memory // *Ann. NY Acad. Sci.* 1998. V. 855. P. 657. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10642.x>
 29. *Eichenbaum H., Robitsek R.J.* Olfactory memory: a bridge between humans and animals in models of cognitive aging // *Ann. NY Acad. Sci.* 2009. V. 1170. P. 658. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04012.x>
 30. *Ferraris M., Cassel J.C., Pereira de Vasconcelos A., Stephan A., Quilichini P.P.* The nucleus reuniens, a thalamic relay for cortico-hippocampal interaction in recent and remote memory consolidation // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2021. V. 125. P. 339. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.02.025>
 31. *Fischler-Ruiz W., Clark D.G., Joshi N.R. et al.* Olfactory landmarks and path integration converge to form a cognitive spatial map // *Neuron.* 2021. V. 109. № 24. P. 4036. e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.09.055>
 32. *Galliot E., Comte A., Magnin E. et al.* Effects of an ambient odor on brain activations during episodic retrieval of objects // *Brain Imaging Behav.* 2013. V. 7. № 2. P. 213. <https://doi.org/10.1007/s11682-012-9218-8>
 33. *Ge S., Yang C.H., Hsu K.S., Ming G.L., Song H.* A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain // *Neuron.* 2007. V. 54. № 4. P. 559. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.05.002>
 34. *Gilbert P.E., Pirogovsky E., Ferdon S., Brushfield A.M., Murphy C.* Differential effects of normal aging on memory for odor-place and object-place associations // *Exp. Aging Res.* 2008. V. 34. № 4. P. 437. <https://doi.org/10.1080/03610730802271914>
 35. *Gnatkovsky V., Uva L., de Curtis M.* Topographic distribution of direct and hippocampus-mediated entorhinal cortex activity evoked by olfactory tract stimulation // *Eur. J. Neurosci.* 2004. V. 20. № 7. P. 1897. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03627.x>
 36. *Goodrich-Hunsaker N.J., Gilbert P.E., Hopkins R.O.* The role of the human hippocampus in odor-place associative memory // *Chem. Senses.* 2009. V. 34. № 6. P. 513. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp026>
 37. *Gottfried J.A., Smith A.P., Rugg M.D., Dolan R.J.* Remembrance of odors past: human olfactory cortex in cross-modal recognition memory // *Neuron.* 2004. V. 42. № 4. P. 687. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(04\)00270-3](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(04)00270-3)
 38. *Gourévitch B., Kay L.M., Martin C.* Directional coupling from the olfactory bulb to the hippocampus during a go/no-go odor discrimination task // *J. Neurophysiol.* 2010. V. 103. № 5. P. 2633. <https://doi.org/10.1152/jn.01075.2009>
 39. *Grella S.L., Fortin A.H., McKissick O., Leblanc H., Ramirez S.* Odor modulates the temporal dynamics of fear memory consolidation // *Learn. Mem.* 2020. V. 27. № 4. P. 150. <https://doi.org/10.1101/lm.050690.119>
 40. *Hanson E., Swanson J., Arenkiel B.R.* Sensory experience shapes the integration of adult-born neurons into the olfactory bulb // *J. Nat. Sci.* 2017. V. 3. № 8. P. e422
 41. *Hitti F.L., Siegelbaum S.A.* The hippocampal CA2 region is essential for social memory // *Nature.* 2014. V. 508. № 7494. P. 88. <https://doi.org/10.1038/nature13028>
 42. *Huang C.C., Rolls E.T., Hsu C.H., Feng J., Lin C.P.* Extensive Cortical Connectivity of the Human Hippocampal Memory System: Beyond the “What” and “Where” Dual Stream Model // *Cereb. Cortex.* 2021. V. 31. № 10. P. 4652. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab113>
 43. *Insausti R., Marcos P., Arroyo-Jiménez M.M., Blaizot X., Martínez-Marcos A.* Comparative aspects of the olfactory portion of the entorhinal cortex and its projection to the hippocampus in rodents, nonhuman primates, and the human brain // *Brain Res. Bull.* 2002. V. 57. № 3–4. P. 557. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(01\)00684-0](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(01)00684-0)
 44. *Jaako-Movits K., Zharkovsky A.* Impaired fear memory and decreased hippocampal neurogenesis following olfactory bulbectomy in rats // *Eur. J. Neurosci.* 2005. V. 22. № 11. P. 2871. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04481.x>
 45. *Jones-Gotman M., Zatorre R.J.* Odor recognition memory in humans: role of right temporal and orbitofrontal regions // *Brain Cogn.* 1993. V. 22. № 2. P. 182. <https://doi.org/10.1006/brcg.1993.1033>
 46. *Jorge P.E., Phillips J.B., Gonçalves A., Marques P.A., N?mec P.* Odours stimulate neuronal activity in the dorsolateral area of the hippocampal formation during path integration // *Proc. Biol. Sci.* 2014. V. 281. № 1783. P. 20140025. <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.0025>
 47. *Kazarian A.L., Hekimian A.A., Harutiunian-Kozak B.A. et al.* Responses of cat’s dorsal hippocampal neurones to moving visual stimuli // *Acta. Neurobiol. Exp. (Wars).* 1995. V. 55. № 2. P. 99
 48. *Kesner R.P., Hunsaker M.R., Ziegler W.* The role of the dorsal and ventral hippocampus in olfactory working memory // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2011. V. 96. № 2. P. 361. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2011.06.011>
 49. *Kim W.B., Cho J.H.* Synaptic Targeting of Double-Projecting Ventral CA1 Hippocampal Neurons to the Medial Prefrontal Cortex and Basal Amygdala // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. № 19. P. 4868. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3579-16.2017>
 50. *Kjelvik G., Evensmoen H.R., Brezova V., Håberg A.K.* The human brain representation of odor identification // *J. Neurophysiol.* 2012. V. 108. № 2. P. 645. <https://doi.org/10.1152/jn.01036.2010>

51. *Knafo S., Ariav G., Barkai E., Libersat F.* Olfactory learning-induced increase in spine density along the apical dendrites of CA1 hippocampal neurons // *Hippocampus*. 2004. V. 14. № 7. P. 819. <https://doi.org/10.1002/hipo.10219>
52. *Künzle H.* An extrahippocampal projection from the dentate gyrus to the olfactory tubercle // *BMC Neurosci*. 2005. V. 6. P. 38. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-6-38>
53. *Lavenex P., Amaral D.G.* Hippocampal-neocortical interaction: a hierarchy of associativity // *Hippocampus*. 2000. V. 10. № 4. P. 420. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2000\)10:4<420::AID-HIPO8>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2000)10:4<420::AID-HIPO8>3.0.CO;2-5)
54. *Lebedev M.A., Ossadtschi A.* Commentary: Spatial Olfactory Learning Contributes to Place Field Formation in the Hippocampus // *Front. Syst. Neurosci*. 2018. V. 12. P. 8. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00008>
55. *Lehr A.B., Kumar A., Tetzlaff C., Hafting T., Fyhn M., Stöber T.M.* CA2 beyond social memory: Evidence for a fundamental role in hippocampal information processing // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2021. V. 126. P. 398. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.03.020>
56. *Leitner F.C., Melzer S., Lütcke H. et al.* Spatially segregated feedforward and feedback neurons support differential odor processing in the lateral entorhinal cortex // *Nat. Neurosci*. 2016. V. 19. № 7. P. 935. <https://doi.org/10.1038/nn.4303>
57. *Levinson M., Kolenda J.P., Alexandrou G.J. et al.* Context-dependent odor learning requires the anterior olfactory nucleus // *Behav. Neurosci*. 2020. V. 134. № 4. P. 332. <https://doi.org/10.1037/bne0000371>
58. *Levy D.A., Hopkins R.O., Squire L.R.* Impaired odor recognition memory in patients with hippocampal lesions // *Learn. Mem*. 2004. V. 11. № 6. P. 794. <https://doi.org/10.1101/lm.82504>
59. *Li Y., Xu J., Liu Y. et al.* A distinct entorhinal cortex to hippocampal CA1 direct circuit for olfactory associative learning // *Nat. Neurosci*. 2017. V. 20. № 4. P. 559. <https://doi.org/10.1038/nn.4517>
60. *Linley S.B., Gallo M.M., Vertes R.P.* Lesions of the ventral midline thalamus produce deficits in reversal learning and attention on an odor texture set shifting task // *Brain Res*. 2016. V. 1649. Pt. A. P. 110. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.08.022>
61. *Liu P., Bilkey D.K.* Parallel involvement of perirhinal and lateral entorhinal cortex in the polysynaptic activation of hippocampus by olfactory inputs // *Hippocampus*. 1997. V. 7. № 3. P. 296. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1997\)7:3<296::AID-HIPO5>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1997)7:3<296::AID-HIPO5>3.0.CO;2-J)
62. *Lunardi P., Mansk L.M.Z., Jaimes L.F., Pereira G.S.* On the novel mechanisms for social memory and the emerging role of neurogenesis // *Brain Res. Bull*. 2021. V. 171. P. 56. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.03.006>
63. *Ma D.K., Kim W.R., Ming G.L., Song H.* Activity-dependent extrinsic regulation of adult olfactory bulb and hippocampal neurogenesis // *Ann. NY Acad. Sci*. 2009. V. 1170. P. 664. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04373.x>
64. *Ma Q., Rolls E.T., Huang C.C., Cheng W., Feng J.* Extensive cortical functional connectivity of the human hippocampal memory system // *Cortex*. 2022. V. 147. P. 83. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.11.014>
65. *MacDonald C.J., Carrow S., Place R., Eichenbaum H.* Distinct hippocampal time cell sequences represent odor memories in immobilized rats // *J. Neurosci*. 2013. V. 33. P. 14607. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1537-13.2013>
66. *Mankin E.A., Diehl G.W., Sparks F.T., Leutgeb S., Leutgeb J.K.* Hippocampal CA2 activity patterns change over time to a larger extent than between spatial contexts // *Neuron*. 2015. V. 85. № 1. P. 190. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.12.001>
67. *Masurkar A.V., Srinivas K.V., Brann D.H. et al.* Medial and Lateral Entorhinal Cortex Differentially Excite Deep versus Superficial CA1 Pyramidal Neurons // *Cell Rep*. 2017. V. 18. № 1. P. 148. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.12.012>
68. *Middleton S.J., McHugh T.J.* CA2: A Highly Connected Intrahippocampal Relay // *Annu. Rev. Neurosci*. 2020. V. 43. P. 55. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080719-100343>
69. *Mouly A.M., Di Scala G.* Entorhinal cortex stimulation modulates amygdala and piriform cortex responses to olfactory bulb inputs in the rat // *Neuroscience*. 2006. V. 137. № 4. P. 1131. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.10.024>
70. *Murray E.A., Wise S.P., Graham K.S.* Representational specializations of the hippocampus in phylogenetic perspective // *Neurosci. Lett*. 2018. V. 680. P. 4. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.04.065>
71. *Naber P.A., Lopes da Silva F.H., Witter M.P.* Reciprocal connections between the entorhinal cortex and hippocampal fields CA1 and the subiculum are in register with the projections from CA1 to the subiculum // *Hippocampus*. 2001. V. 11. № 2. P. 99. <https://doi.org/10.1002/hipo.1028>
72. *Nordin S., Murphy C.* Odor memory in normal aging and Alzheimer's disease // *Ann. NY Acad. Sci*. 1998. V. 855. P. 686. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10646.x>
73. *Otto T., Schottler F., Staubli U., Eichenbaum H., Lynch G.* Hippocampus and olfactory discrimination learning: effects of entorhinal cortex lesions on olfactory learning and memory in a successive-cue, go-no-go task // *Behav. Neurosci*. 1991. V. 105. № 1. P. 111. <https://doi.org/10.1037//0735-7044.105.1.111>
74. *Pang C.C., Kiecker C., O'Brien J.T., Noble W., Chang R.C.* Ammon's Horn 2 (CA2) of the Hippocampus: A Long-Known Region with a New Potential Role in Neurodegeneration // *Neuroscientist*. 2019. V. 25. № 2. P. 167. <https://doi.org/10.1177/1073858418778747>
75. *Pereira-Caixeta A.R., Guarnieri L.O., Medeiros D.C. et al.* Inhibiting constitutive neurogenesis compromises long-term social recognition memory // *Neurobiol.*

- Learn. Mem. 2018. V. 155. P. 92.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.06.014>
76. *Persson B.M., Ambrozova V., Duncan S. et al.* Lateral entorhinal cortex lesions impair odor-context associative memory in male rats // *J. Neurosci. Res.* 2022. V. 100. № 4. P. 1030.
<https://doi.org/10.1002/jnr.25027>
77. *Phillipson O.T., Griffiths A.C.* The topographic order of inputs to nucleus accumbens in the rat // *Neuroscience.* 1985. V. 16. № 2. P. 275.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(85\)90002-8](https://doi.org/10.1016/0306-4522(85)90002-8)
78. *Poo C., Agarwal G., Bonacchi N., Mainen Z.F.* Spatial maps in piriform cortex during olfactory navigation // *Nature.* 2022. V. 601. № 7894. P. 595.
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-04242-3>
79. *Radhakrishnan R.K., Kandasamy M.* SARS-CoV-2-Mediated Neuropathogenesis, Deterioration of Hippocampal Neurogenesis and Dementia // *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2022. V. 37. P. 15333175221078418.
<https://doi.org/10.1177/15333175221078418>
80. *Radvansky B.A., Oh J.Y., Climer J.R., Dombeck D.A.* Behavior determines the hippocampal spatial mapping of a multisensory environment // *Cell Rep.* 2021. V. 36. № 5. P. 109444.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109444>
81. *Ramus S.J., Davis J.B., Donahue R.J., Discenza C.B., Waite A.A.* Interactions between the orbitofrontal cortex and the hippocampal memory system during the storage of long-term memory // *Ann. NY Acad. Sci.* 2007. V. 1121. P. 216.
<https://doi.org/10.1196/annals.1401.038>
82. *Rethinavel H.S., Ravichandran S., Radhakrishnan R.K., Kandasamy M.* COVID-19 and Parkinson's disease: Defects in neurogenesis as the potential cause of olfactory system impairments and anosmia // *J. Chem. Neuroanat.* 2021. V. 115. P. 101965.
<https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2021.101965>
83. *Riceberg J.S., Srinivasan A., Guise K.G., Shapiro M.L.* Hippocampal signals modify orbitofrontal representations to learn new paths // *Curr. Biol.* 2022. V. 32. № 15. P. 3407.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.06.010>
84. *Robert V., Therreau L., Chevalere V. et al.* Local circuit allowing hypothalamic control of hippocampal area CA2 activity and consequences for CA1 // *Elife.* 2021. V. 10. P. e63352.
<https://doi.org/10.7554/eLife.63352>
85. *Robinson S., Granata L., Hienz R.D., Davis C.M.* Temporary inactivation of the medial prefrontal cortex impairs the formation, but not the retrieval of social odor recognition memory in rats // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2019. V. 161. P. 115.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.04.003>
86. *Rochefort C., Gheusi G., Vincent J.D., Lledo P.M.* Enriched odor exposure increases the number of newborn neurons in the adult olfactory bulb and improves odor memory // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. № 7. P. 2679.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-07-02679.2002>
87. *Rolls E.T., Deco G., Huang C.C., Feng J.* The effective connectivity of the human hippocampal memory system // *Cereb. Cortex.* 2022. V. 32. № 17. P. 3706.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhab442>
88. *Roman F.S., Truchet B., Chaillan F.A., Marchetti E., Soumireu-Mourat B.* Olfactory associative discrimination: a model for studying modifications of synaptic efficacy in neuronal networks supporting long-term memory // *Rev. Neurosci.* 2004. V. 15. № 1. P. 1.
<https://doi.org/10.1515/revneuro.2004.15.1.1>
89. *Roullet P., Bourne R., Moricard Y., Stewart M.G., Sara S.J.* Learning-induced plasticity of N-methyl-D-aspartate receptors is task and region specific // *Neuroscience.* 1999. V. 89. № 4. P. 1145.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00404-7](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00404-7)
90. *Russo M.J., Franks K.M., Oghaz R., Axel R., Siegelbaum S.A.* Synaptic organization of anterior olfactory nucleus inputs to piriform cortex // *J. Neurosci.* 2020. V. 40. № 49. P. 9414.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0965-20.2020>
91. *Rusznák Z., Sengul G., Paxinos G., Kim W.S., Fu Y.* Odor Enrichment Increases Hippocampal Neuron Numbers in Mouse // *Exp. Neurobiol.* 2018. V. 27. № 2. P. 94.
<https://doi.org/10.5607/en.2018.27.2.94>
92. *Sahay A., Wilson D.A., Hen R.* Pattern separation: a common function for new neurons in hippocampus and olfactory bulb // *Neuron.* 2011. V. 70. № 4. P. 582.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.012>
93. *Saiz-Sanchez D., De La Rosa-Prieto C., Ubeda-Bañon I., Martinez-Marcos A.* Interneurons and beta-amyloid in the olfactory bulb, anterior olfactory nucleus and olfactory tubercle in APPxPS1 transgenic mice model of Alzheimer's disease // *Anat. Rec (Hoboken).* 2013. V. 296. № 9. P. 1413.
<https://doi.org/10.1002/ar.22750>
94. *Sakamoto M., Ieki N., Miyoshi G. et al.* Continuous postnatal neurogenesis contributes to formation of the olfactory bulb neural circuits and flexible olfactory associative learning // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. № 17. P. 5788.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0674-14.2014>
95. *Schmidt-Hieber C., Jonas P., Bischofberger J.* Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus // *Nature.* 2004. V. 429. № 6988. P. 184.
<https://doi.org/10.1038/nature02553>
96. *Schwerdtfeger W.K., Buhl E.H., Germroth P.* Disynaptic olfactory input to the hippocampus mediated by stellate cells in the entorhinal cortex // *J. Comp. Neurol.* 1990. V. 292. № 2. P. 163.
<https://doi.org/10.1002/cne.902920202>
97. *Silkis I.* A hypothetical role of cortico-basal ganglia-thalamocortical loops in visual processing // *Biosystems.* 2007. V. 89. № 1–3. P. 227.
<https://doi.org/10.1016/j.biosystems.2006.04.020>
98. *Soung A.L., Vanderheiden A., Nordvig A.S. et al.* COVID-19 induces CNS cytokine expression and loss of hippocampal neurogenesis // *Brain.* 2022. V. 145. № 12. P. 4193.
<https://doi.org/10.1093/brain/awac270>
99. *Srinivas K.V., Buss E.W., Sun Q. et al.* The Dendrites of CA2 and CA1 Pyramidal Neurons Differentially Regulate Information Flow in the Cortico-Hippocampal Circuit // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. № 12. P. 3276.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2219-16.2017>
100. *Stevenson E.L., Caldwell H.K.* Lesions to the CA2 region of the hippocampus impair social memory in mice // *Eur.*

- J. Neurosci. 2014. V. 40. № 9. P. 3294.
<https://doi.org/10.1111/ejn.12689>
101. *Strauch C., Hoang T.H., Angenstein F., Manahan-Vaughan D.* Olfactory information storage engages subcortical and cortical brain regions that support valence determination // *Cereb. Cortex.* 2022. V. 32. № 4. P. 689.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhab226>
 102. *Strauch C., Manahan-Vaughan D.* In the piriform cortex, the primary impetus for information encoding through synaptic plasticity is provided by descending rather than ascending olfactory inputs // *Cereb. Cortex.* 2018. V. № 2. P. 764.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhx315>
 103. *Syversen I.F., Witter M.P., Kobro-Flatmoen A. et al.* Structural connectivity-based segmentation of the human entorhinal cortex // *Neuroimage.* 2021. V. 245. P. 18723.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118723>
 104. *Taxidis J., Pnevmatikakis E.A., Dorian C.C. et al.* Differential Emergence and Stability of Sensory and Temporal Representations in Context-Specific Hippocampal Sequences // *Neuron.* 2020. V. 108. № 5. P. 984.e9.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.08.028>
 105. *Tamamaki N., Nojyo Y.* Preservation of topography in the connections between the subiculum, field CA1, and the entorhinal cortex in rats // *J. Comp. Neurol.* 1995. V. 353. № 3. P. 379.
<https://doi.org/10.1002/cne.903530306>
 106. *Traub R.D., Whittington M.A.* Processing of cell assemblies in the lateral entorhinal cortex // *Rev. Neurosci.* 2022. V. 33. № 6. P. 829.
<https://doi.org/10.1515/revneuro-2022-0011>
 107. *Truchet B., Chaillan F.A., Soumireu-Mourat B., Roman F.S.* Early integrative processes physiologically observed in dentate gyrus during an olfactory associative training in rat // *J. Integr. Neurosci.* 2002. V. 1. № 1. P. 101.
<https://doi.org/10.1142/s0219635202000062>
 108. *Truchet B., Chaillan F.A., Soumireu-Mourat B., Roman F.S.* Learning and memory of cue-reward association meaning by modifications of synaptic efficacy in dentate gyrus and piriform cortex // *Hippocampus.* 2002. V. 12. № 5. P. 600.
<https://doi.org/10.1002/hipo.10097>
 109. *Uva L., de Curtis M.* Polysynaptic olfactory pathway to the ipsi- and contralateral entorhinal cortex mediated via the hippocampus // *Neuroscience.* 2005. V. 130. № 1. P. 249.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.08.042>
 110. *Vandenbroucke A.R.E., Fahrenfort J.J., Meuwese J.D.I., Scholte H.S., Lamme V.A.F.* Prior Knowledge about Objects Determines Neural Color Representation in Human Visual Cortex // *Cereb. Cortex.* 2016. V. 26. № 4. P. 1401.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhu224>
 111. *Vanderwolf C.H.* The hippocampus as an olfactory-motor mechanism: were the classical anatomists right after all? // *Behav. Brain Res.* 2001. V. 127. № 1–2. P. 25.
[https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00354-0](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00354-0)
 112. *van Groen T., Wyss J.M.* Extrinsic projections from area CA1 of the rat hippocampus: olfactory, cortical, subcortical, and bilateral hippocampal formation projections // *J. Comp. Neurol.* 1990. V. 302. № 3. P. 515.
<https://doi.org/10.1002/cne.903020308>
 113. *van Rijzingen I.M., Gispén W.H., Spruijt B.M.* Olfactory bulbectomy temporarily impairs Morris maze performance: an ACTH (4–9) analog accelerates return of function // *Physiol. Behav.* 1995. V. 58. P. 147.
[https://doi.org/10.1016/0031-9384\(95\)00032-E](https://doi.org/10.1016/0031-9384(95)00032-E)
 114. *Weeden C.S., Hu N.J., Ho L.U., Kesner R.P.* The role of the ventral dentate gyrus in olfactory pattern separation // *Hippocampus.* 2014. V. 24. № 5. P. 553.
<https://doi.org/10.1002/hipo.22248>
 115. *Wilson R.S., Arnold S.E., Schneider J.A., Tang Y., Bennett D.A.* The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2007. V. 78. № 1. P. 30.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.099721>
 116. *Wilson D.A., Stevenson R.J.* The fundamental role of memory in olfactory perception // *Trends Neurosci.* 2003. V. 26. № 5. P. 243.
[https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00076-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00076-6)
 117. *Wilson D.I., Watanabe S., Milner H., Ainge J.A.* Lateral entorhinal cortex is necessary for associative but not nonassociative recognition memory // *Hippocampus.* 2013. V. 23. № 12. P. 1280.
<https://doi.org/10.1002/hipo.22165>
 118. *Woods N.I., Stefanini F., Apodaca-Montano D.L. et al.* The Dentate Gyrus Classifies Cortical Representations of Learned Stimuli // *Neuron.* 2020. V. 107. № 1. P. 173.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.04.002>
 119. *Xu W., Lopez-Guzman M., Schoen C. et al.* Spared piriform cortical single-unit odor processing and odor discrimination in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 9. P. e106431.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106431>
 120. *Xu W., Wilson D.A.* Odor-evoked activity in the mouse lateral entorhinal cortex // *Neuroscience.* 2012. V. 223. P. 12.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.07.067>
 121. *Yamamoto T.* Involvement of the olfactory system in learning and memory: a close correlation between the olfactory deficit and the course of Alzheimer's disease? // *Yakubutsu Seishin Kodo.* 1991. V. 11. № 4. P. 223
 122. *Yoder W.M., Gaynor L.S., Burke S.N. et al.* Interaction between age and perceptual similarity in olfactory discrimination learning in F344 rats: relationships with spatial learning // *Neurobiol. Aging.* 2017. V. 53. P. 122.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.023>
 123. *Zhang S., Manahan-Vaughan D.* Spatial olfactory learning contributes to place field formation in the hippocampus // *Cereb. Cortex.* 2015. V. 25. № 2. P. 423.
<https://doi.org/10.1093/cercor/bht239>
 124. *Zheng J.Q.* Cortical projections from the reuniens nucleus of the thalamus in the rat // *Kaibogaku Zasshi.* 1994. V. 69. № 3. P. 261
 125. *Zhou G., Olofsson J.K., Koubeissi M.Z. et al.* Human hippocampal connectivity is stronger in olfaction than other sensory systems // *Prog. Neurobiol.* 2021. V. 201. P. 102027.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102027>

A Role of the Hippocampus in Perception and Memory of Odors. Hypothetical Neural Mechanism

I. G. Silkis*

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

**e-mail: isa-silkis@mail.ru*

Abstract—A mechanism for the interdependent functioning of the olfactory and hippocampal neural networks has been proposed. In this functioning, a significant role belongs to the long-term changes in the efficacy of connections between neurons from these networks, as well as from the ventral part of the basal ganglia, the frontal neocortical areas, the reuniens and mediodorsal thalamic nuclei. Odors are involved in spatial mapping and navigation since these two kinds of information are processed simultaneously and interdependently. The proposed mechanism for the formation of representations of “odor–object–place” associations in the activity of neurons from different hippocampal fields may underlie the participation of odors in the definition of “place fields”. The CA2 hippocampal field makes an important contribution to this process, facilitating the memorization and retrieval of information related to odors and their location. Due to hippocampal projections to olfactory structures, a spatial mapping of the environment is also formed in the activity of neurons in the piriform cortex. According to the proposed mechanism, damage to various parts of the analyzed chains, as well as weakening of neurogenesis in the dentate gyrus and olfactory bulb, should impair odor perception and memory for odors. This consequence is consistent with olfactory deficits in various neurodegenerative and viral diseases, as well as in aging.

Keywords: olfaction, hippocampus, interneuronal interactions, synaptic plasticity, odor-object-place associations

УДК 577.352.465+616.895

КАЛЬЦИОПАТИИ И НЕЙРОПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА: ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

© 2023 г. Н. А. Дюжикова^а, М. Б. Павлова^{а, *}

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

*e-mail: pavlova@infran.ru

Поступила в редакцию 15.06.2022 г.

После доработки 20.11.2022 г.

Принята к публикации 28.12.2022 г.

Кальций является ключевым и универсальным вторичным посредником, эффективным регулятором метаболических процессов. Кальциопатии – нарушения использования кальция в клетке, вызванные дисфункцией субъединиц ионного канала и/или регулирующих их белков, включают отклонения в работе регуляторных путей и митохондрий, сопровождают нейropsychиатрические заболевания. Выявление ассоциированных генов кальциевого обмена и изучение роли изменений в их работе в детерминации подобных состояний важно для поиска новых молекулярных мишеней направленной фармакотерапии расстройств психики и сопутствующих заболеваний, их профилактики. Обзор посвящен рассмотрению физиологических и генетических нарушений в регуляции кальциевого гомеостаза, взаимосвязи с психоневропатологией различного генеза, известным и перспективным терапевтическим подходам к их лечению, основанным на воздействии на процессы кальциевого обмена и активность генов кальциевого ответа.

Ключевые слова: кальций, кальциопатии, психоневрологические расстройства, физиологическая и генетическая детерминация, экспрессия генов, фармакология

DOI: 10.31857/S0301179823020054, EDN: PLHMCL

ВВЕДЕНИЕ

Кальций – один из важнейших элементов в организме человека и самый распространенный, связанный с обеспечением физиологического гомеостаза и нормального функционирования практически всех систем организма, содержится в составе соединений с белками, фосфолипидами, органическими кислотами, в виде солей, а также в ионизированной форме [119].

Именно свободный кальций принимает участие в регуляции внутриклеточных процессов, являясь одной из универсальных сигнальных молекул, регулирующих разнообразные биологические процессы – от мембранного потенциала до ионов-переносчиков, активности киназ и транскрипции [133], ее эпигенетической регуляции [47] и других молекулярных механизмов, обеспечивающих нормальное функционирование клетки. Ионы кальция инициируют процессы возбуждения, сокращения, роста, пролиферации, синаптогенеза, нейрогенеза, секреции гормонов и биологически активных веществ, апоптоза, некроза, аутофагии и других. Система кальциевой сигнализации высоко лабильна и обеспечивается сложными механизмами контроля над различны-

ми по продолжительности и динамике клеточными процессами.

Концентрация кальция внутри клетки мала, во внеклеточном пространстве – многократно выше [45]. Кальций может поступать в цитоплазму из межклеточного пространства через каналы плазматической мембраны или из внутриклеточных депо – митохондрий и эндоплазматического (саркоплазматического) ретикулума. И, напротив, внутриклеточный кальций выводится из цитоплазмы АТФазами и обменниками во внеклеточное пространство, либо во внутриклеточные депо кальция [2]. Баланс концентраций определяется энергозависимой работой мембранных каналов, насосов и обменников за счет реакций входа и выхода кальция. Связывание лиганда с рецептором, изменение потенциала и другие внешние стимулы индуцируют вход внеклеточного кальция в цитозоль и активацию вторичных посредников, которые запускают выход кальция из внутриклеточных депо [24, 33.] Тонкая регуляция кальциевого сигнала в клетке осуществляется различными молекулами-мишенями, индуцирующими и модифицирующими изменения концентрации Ca^{2+} (помпы, каналы, Ca^{2+} -связывающие белки, Ca^{2+} -зависимые ферменты). При избыточ-

ности кальция в цитозоле клеток происходит аккумуляция ионов кальция в митохондриях при помощи кальциевого унипортера [11], а высвобождение кальция происходит посредством натрий/кальциевого и кальций/протонного обменников [110, 156]. Избыточное накопление кальция в митохондриях может приводить к генерации кислородных свободных радикалов, формированию пор высокой проницаемости, высвобождению цитохрома С, играющих важную роль в гибели клеток при многих патологических процессах. Кроме того, аккумуляция Ca^{2+} митохондриями участвует и в поддержании биоэнергетического баланса клетки, что особенно важно для нервных клеток, где периоды клеточной активности и энергетических затрат тесно связаны с потенциалами действия и синаптической передачей сигнала.

Кальциевая сигнализация в нервной ткани имеет особое значение, так как участвует в деполаризации мембраны и синаптической активности, обеспечивая пластичность нейронов, а также контроле биохимических и физиологических процессов [36, 130]. Нейроны очень чувствительны к изменениям внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Даже относительно небольшие нарушения Ca^{2+} -сигнализации могут со временем привести к разрушительным последствиям [149]. В поддержании определенного уровня внутриклеточного Ca^{2+} задействованы различные Ca^{2+} -связывающие белки цитоплазмы и эндоплазматического ретикулаума (такие как кальбандин-D28, кальретицин, парвальбумин, кальретикулин, кальнексин) и Ca^{2+} -зависимые структуры – белки, вовлеченные в слияние синаптических пузырьков с пресинаптической мембраной, Ca^{2+} -зависимые киназы и фосфатазы, сигнальные энзимы и транскрипционные факторы [1].

Многообразие Ca^{2+} -зависимых элементов обеспечивает возможность тонкой Ca^{2+} -зависимой регуляции нейрональных функций во времени. Эти Ca^{2+} -зависимые процессы приводят к кратковременным и долговременным изменениям возбудимости нейронов и к изменениям в работе синапсов [1].

Известно, что нарушения гомеостаза кальция в центральной нервной системе могут являться основой для запуска патогенетических механизмов развития нейродегенеративных и психиатрических расстройств [8].

В соответствии с такими представлениями, причиной развития большого количества патологических состояний является изменение равновесной концентрации Ca^{2+} [133]. Значимой является роль Ca^{2+} в возбуждении клеток организма посредством влияния на мембраны нервных клеток. Снижение внеклеточной концентрации Ca^{2+} увеличивает возбудимость мембран, а ее повыше-

ние, напротив, влечет за собой снижение возбудимости [7].

Заболевания, вызванные нарушением использования кальция в клетке, называют кальциопатиями. Нарушения в работе кальциевых каналов, вызванные дисфункцией субъединиц ионного канала и/или регулирующих их белков, принято обозначать кальциевыми каналопатиями. Они составляют основу кальциопатий наряду с дисфункцией регуляторных путей и митохондрий [133]. В данной работе будут рассмотрены более подробно физиологические и генетические аспекты кальциевых каналопатий и кальциопатий в их взаимосвязи с различными психоневропатологиями, а также освещены подходы к их лечению на основе воздействия на процессы кальциевого обмена и гены кальциевого ответа.

КАЛЬЦИЕВЫЕ КАНАЛЫ

Ca^{2+} -каналы представляют собой структуры в мембране клеток и внутриклеточных органелл, через которые проходит пассивный транспорт ионов кальция. Каналы непроницаемы для ионов в неактивном состоянии, тогда как при активации образуют ионоселективные поры, через которые ионы Ca^{2+} проникают внутрь клетки. Кальциевые каналы являются рецепторами некоторых внеклеточных и внутриклеточных сигналов, имеют особые участки в своей структуре, необходимые для связывания лигандов или служащие сенсорами [6].

Кальциевые каналы плазматической мембраны делят по механизму их активации на: 1) потенциал зависимые Ca^{2+} -каналы (Voltage-gated Ca^{2+} -channels; VGCC, или Voltage operated channels; VOC), 2) рецептор-управляемые Ca^{2+} -каналы (receptor-operated channels, ROC), 3) депо-управляемые Ca^{2+} -каналы (store-operated Ca^{2+} channels, SOC) [6, 10, 24, 33]. Деление условно, поскольку для многих потенциал-управляемых каналов известна прямая регуляция рецепторами, показана и возможность регуляции рецептор-управляемых каналов потенциалом мембран.

Представлена классификация и краткое описание основных типов кальциевых каналов, более подробно остановимся на потенциал-управляемых кальциевых каналах, с дисфункцией которых связано большинство кальциевых каналопатий.

Потенциал-управляемые каналы VOC были обнаружены впервые в электровозбудимых клетках. При потенциале покоя они находятся в неактивном состоянии, их активация происходит при деполаризации мембраны, сдвиге потенциала в положительную область. VOC находят не только в возбудимых, но и эндокринных клетках [3, 6]. Потенциал-зависимые кальциевые каналы, расположенные в мембранах нейронов и мышечных

волокон, являются наиболее значимыми участниками кальциевой сигнализации и запускают множество различных процессов в клетке. В нейронах они участвуют в проведении электрических импульсов, процессах синаптической передачи, регулируют секреторные клеточные процессы, экспрессию генов [24, 36, 45].

Кальциевые каналы VOC различаются по чувствительности к мембранному потенциалу и фармакологическим веществам, а также по проводимости. Изначально были обнаружены каналы L-, T- и N- и P-типа. Названия L (Long-lasting)- и T (transient)-типов даны по длительности инактивации, N (neuron)- и P (Purkinje cells)- по типу клеток, где они были обнаружены. В дальнейшем выявили еще 2 дополнительных типа кальциевых каналов: каналы Q-типа, незначительно отличающиеся от каналов P-типа (их стали часто группировать вместе и обозначать как кальциевые каналы P/Q-типа), а также каналы, которые остаются активны при блокировании L-, T-, N-, P/Q- типов, а сами блокируются ионами никеля; их назвали каналами R-типа.

Каналы L-, T-, N-, P/Q- и R-типов индуцируют выброс нейротрансмиттера из пресинаптического окончания нейрона. Выделяют две основные категории кальциевых каналов – высокопороговые и низкопороговые. Высокопороговые (HVA) состоят из каналов L-типа (CaV1.1, 1.2, 1.3 и 1.4, кодируются соответственно генами *CACNA1S*, *CACNA1C*, *CACNA1D*, *CACNA1F*), P/Q-типа (CaV2.1, ген *CACNA1A*), N-типа (CaV2.2, ген *CACNA1B*), а низкопороговые каналы (LVA) включают каналы T-типа (CaV3.1, CaV3.2, CaV3.3, гены *CACNA1G*, *CACNA1H*, *CACNA1I*). Каналы R-типа имеют промежуточный порог активации (CaV2.3, ген *CACNA1E*). Все каналы HVA содержат несколько субъединиц, формирующих функциональный комплекс каналов. Эти субъединицы включают порообразующую субъединицу CaV α 1 и вспомогательные субъединицы α 2 δ и β , а в некоторых случаях субъединицу γ . Напротив, для функционирования каналов LVA требуется только субъединица CaV α 1. Субъединица α 1 образует проводящий канал, несет сенсор потенциала и участок, связывающий дигидропиридин. Субъединицы CaV α 1 – основные функциональные единицы, образующие поры, демонстрируют четыре повторяющихся домена, каждый из которых содержит шесть трансмембранных сегментов [65].

Потенциал-зависимые кальциевые каналы играют важную роль в обеспечении экспрессии генов в ответ на деполяризацию мембраны [18]. Происходит, например, активация таких факторов транскрипции как CREB (cAMP response element-binding protein), NFAT (Nuclear factor of activated T-cells), DREAM (Downstream regulatory element antagonist modulator), изменения экспрессии

MEF2 (Myocyte enhancer factor-2), MeCP2 (methyl-CpG binding protein 2), SRF (serum response factor), NF κ B (nuclear factor κ B) [18].

К рецептор-управляемым каналам ROC относятся Ca²⁺-каналы, которые активируются исключительно по рецептор-опосредованному пути, – собственно кальциевые каналы и низкоселективные катионные каналы. Выделяют подгруппы ROC, участвующие в транспорте Ca²⁺: истинные ROC каналы и Ca²⁺-каналы, активируемые вторичными мессенджерами (second messenger-operated channels – SMOC).

ROC активируются за счет связывания лиганда, например, нейромедиатора, с их внеклеточным доменом, что ведет к открытию ионного канала [6]. Основным возбуждающим нейромедиатором в мозге млекопитающих является L-глутамат, активирующий ионотропные и метаболитные рецепторы. Ионотропными глутаматными рецепторами являются NMDA и AMPA рецепторы. AMPA рецепторы опосредуют быструю возбуждающую синаптическую передачу, являются проводящими каналами ионов Na⁺ и K⁺, некоторые из них проницаемы и для Ca²⁺. NMDA рецепторы проницаемы для Na⁺ (постсинаптическая деполяризация) и для Ca²⁺, генерирующего кальциевый ответ и определяющего внутриклеточные процессы. Активация этих каналов требует не только связывания лиганда, но и деполяризации мембраны. При деполяризации удаляются внеклеточные ионы Mg²⁺, блокирующие каналы в неактивном состоянии [24, 33].

Подгруппа кальциевых каналов, активируемых вторичными посредниками SMOC, представлена каналами, сопряжение которых с рецепторами происходит при участии вторичных посредников. Известны кальциевые каналы плазматической мембраны, активируемые инозитол-1,4,5-трисфосфатом, инозитол-1,3,4,5-тетрафосфатом, ионами Ca²⁺ и циклическими нуклеотидами цГМФ и цАМФ. Из активируемых вторичными посредниками проводящих Ca²⁺ каналов лучше всего исследованы цГМФ/цАМФ-чувствительные каналы.

Каналы, управляемые кальциевым депо (SOC), представлены семейством каналов с транзитным рецепторным потенциалом TRPC (Transient receptor potential canonical) (TRPC1, TRPC2, TRPC3, TRPC4, TRPC5, TRPC6 и TRPC7), каналами семейства Orai (Orai1, Orai2 и Orai3) и двумя кальциевыми сенсорами – каналами STIM1 и STIM2 (STIM – stromal interaction molecule, молекула стромального взаимодействия), пронизывающими мембрану эндоплазматического ретикула и отличающимися по своей чувствительности к концентрации кальция в депо [10]. Задача каналов SOC – постоянно пополнять запасы

ионов Ca^{2+} в саркоплазматическом (эндоплазматическом) ретикулуме при их снижении вследствие выхода по кальциевым каналам [10]. Молекулы, участвующие в сигналинге депо-зависимого кальциевого входа, представляют собой Ca^{2+} -связывающие трансмембранные белки из семейства с EF-доменами (EF-hand family). Впервые каналы, активируемые выходом кальция из эндоплазматического ретикулума, были обнаружены в невозбудимых клетках, позже они были найдены также в нейронах и мышечных тканях [152].

TRPK каналы активируются высвобождением кальция и открываются в результате истощения внутриклеточных запасов кальция. По структуре их делят на белки первой группы – TRPK 1,4,5 и второй – TRPK 3,6,7, что определяет их способность взаимодействовать с сенсорами уровня ионов кальция STIM. Каналы из первой группы способны связываться с сенсорами STIM и работают как депо-управляемые. В головном мозге млекопитающих в основном представлены каналы TRPK 1,4,5, экспрессирующиеся в кортико-лимбических областях. Каналы из второй группы могут работать независимо и активироваться производными каскада фосфолипазы C, диацилглицеролом и вне зависимости от опустошения депо [42].

Наиболее изученные к настоящему времени Orai каналы имеют низкую проводимость, играют ключевую роль в поддержании депо-управляемого входа кальция в клетку.

Кальциевые сенсоры STIM теряют связь с кальцием при уменьшении концентрации кальция в депо, происходит изменение их конформации и перемещение в область сближения плазматической мембраны и мембраны эндоплазматического ретикулума.

Действие кальция опосредовано рецепторами инозитол-трифосфата (IP3Rs) и риадиновыми рецепторами (RyRs), которые могут играть роль сенсоров нарушенного внутриклеточного гомеостаза кальция [3, 79]. Выход кальция из эндоплазматического ретикулума осуществляется через эти рецепторы, в результате чего в цитоплазме запускается локальное повышение концентрации кальция, регулирующего различные внутриклеточные процессы.

КАЛЬЦИЕВЫЕ КАНАЛОПАТИИ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Нарушения внутриклеточного гомеостаза кальция лежат в основе кальциопатий. Кальциопатии – общий термин, обозначающий нарушения использования кальция в клетке, вызванные дисфункцией субъединиц ионного канала и/или регулирующих их белков, включают отклонения в работе регуляторных путей и митохондрий, ос-

новных внутриклеточных депо кальция, которые участвуют в передаче сигналов кальция [68]. Через эти каналы Ca^{2+} во время потенциала действия попадает в клетку, влияя на самые разные внутриклеточные процессы. Так, кратковременное увеличение уровня Ca^{2+} в процессе потенциала действия приводит как к выбросу медиаторов в нервном окончании, так и к сокращению мышечного волокна.

Кальциевые каналопатии – разновидность кальциопатий, связанных с нарушением структуры и функции ионных каналов, что может приводить, учитывая важность кальция для внутриклеточной сигнализации, к значительным клеточным изменениям и серьезным заболеваниям нервной системы (как правило, это редкие моногенные формы заболеваний). Нейрональные кальциевые каналы участвуют в контроле высвобождения нейромедиаторов, регуляции экспрессии генов, интеграции и распространении постсинаптических сигналов и росте нейритов. Резкое повышение, либо снижение уровня кальция может быть цитотоксичным [102].

Каналопатии имеют генетическую или приобретенную природу, их проявление обусловлено преимущественно мутациями генов, кодирующих белки ионных каналов. Систематизация таких мутаций началась в 90-е годы [95, 72].

Неполная X-сцепленная врожденная стационарная куриная слепота у человека связана с мутациями в гене, кодирующем субъединицу $\alpha 1F$ ретинального канала L-типа, что приводит к измененной синаптической передаче от фоторецепторных клеток к нейронам сетчатки второго порядка и вызывает нарушения ночного и дневного зрения [102].

Обнаружены мутации в генах, кодирующих субъединицу кальциевого канала $\alpha 1A$, которые вызывают у человека изменение функции мозжечка при аутосомно-доминантных неврологических расстройствах, – семейной гемиплегической мигрени, эпизодической атаксии типа 2, спиноцеребеллярной атаксии 6 и эпизодической и прогрессирующей атаксии [72, 89, 102]. Существуют модели с мутациями в генах, кодирующих $\alpha 1A$ у мышей (например, [66]).

Низкопороговые кальциевые каналы T-типа (CaV3-каналы) играют существенную роль в регуляции физиологических функций в нервной системе. Они регулируют возбудимость нейронов, участвуют в сенсорной обработке, высвобождении гормонов и нейротрансмиттеров за счет своих электрофизиологических свойств. Выявлено, что мутации в генах, кодирующих CaV3-каналы (*CACNA1G*, *CACNA1H* и *CACNA1I*) связаны с CaV3 каналопатиями, вызывающими нарушения развития нервной системы, неврологическими и психическими заболеваниями. Именно генетиче-

ские исследования внесли большой вклад в выяснение роли каналов CaV3, их свойств в протекании как физиологических, так и патологических процессов, в выявление патогенетических механизмов заболеваний нервной системы. К таким исследованиям можно отнести, в частности, изучение *in vitro* и *in vivo* мутантных каналов, *de novo* миссенс-мутаций с усилением функции, недавно обнаруженных в генах *CACNA1G* и *CACNA1H* [103].

Следует отметить, что во многих случаях мутации, лежащие в основе каналопатий, идентифицированы, но механизмы, способствующие формированию патологии, остаются недостаточно исследованными.

Исследование каналопатий дает возможность оценить молекулярные (генетические и нейрохимические) нарушения в работе центральной нервной системы у пациентов с нейропсихическими заболеваниями и позволяет расширить представления о степени важности кальциевой сигнализации в функционировании мозга.

КАЛЬЦИОПАТИИ И НЕЙРОПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА

В этиопатогенезе психоневрологических заболеваний роль кальциевой сигнализации рассматривается в качестве определяющей, поскольку это наиболее крупный сигнальный путь с наибольшим количеством взаимодействий с другими сигнальными путями [8, 107]. Ионы кальция играют важную роль в большинстве сигнальных путей и сетей взаимодействия сигнальных путей. Многие гены кальциевого сигнального пути связаны с различными формами психоневропатологии.

Кальциевая сигнализация играет основополагающую роль в различных нейрональных процессах — в контроле выхода нейромедиаторов из пресинаптической терминали, регуляции нейрональной возбудимости и синаптической пластичности, ответственной за обучение и память [26]. В связи с этим кальциопатии оказывают значительное влияние на функционирование головного мозга.

Известно, что нарушения кальциевой сигнализации характерны для таких нейропсихических заболеваний, как биполярное расстройство и шизофрения [26], депрессия [55, 60, 112], аутизм [8, 51]. Выявлена ключевая роль кальциевой дисрегуляции в нейродегенеративных заболеваниях [62] — болезни Альцгеймера [87, 150, 41], болезни Паркинсона, болезни Хантингтона [50], спиноцеребеллярных атаксий и др. [1].

Полногеномные исследования ассоциаций (GWAS), которые широко проводятся в последнее десятилетие, позволяют изучать миллионы генетических вариантов и являются мощным инструментом для выявления общих генетических

факторов риска развития заболеваний человека, в том числе — нейропсихиатрических [9]. В рамках исследований Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium проведен крупнейший полногеномный анализ пяти основных нейропсихических расстройств (расстройство аутистического спектра, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и шизофрения). Проанализированы данные об однонуклеотидных полиморфизмах (SNP) по всему геному, выявлена связь определенных SNP с исследуемыми заболеваниями [94].

Результаты клинических, эпидемиологических и молекулярно-генетических исследований позволяют предположить, что некоторые генетические факторы риска являются общими для нейропсихических расстройств.

В частности, изменения в передаче сигналов через кальциевые каналы, по-видимому, оказывают плеiotропное влияние на психопатологию и могут рассматриваться в качестве фундаментального механизма, способствующего широкой предрасположенности к этим заболеваниям [94]. Так, например, для пяти исследованных заболеваний были выявлены два локуса, кодирующие субъединицы кальциевых каналов (*CACNA1C* и *CACNB2*), SNP для которых превышают пороговое значение в первичном анализе [94].

Субъединицы CaV α 1, CaV α 2 δ и CaV β потенциал-управляемых каналов L-типа уже являются относительно хорошо известными фармакологическими мишенями, продемонстрировано их участие в процессах развития и возбуждения нейронов, в формировании синапсов. Показано, что вариации в гене, кодирующем CaV, связаны с пятью основными психическими расстройствами (расстройство аутистического спектра, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и шизофрения) [14]. Однако главная проблема заключается в том, чтобы связать генетические вариации CaV с их патофизиологическими функциями при психиатрических расстройствах. Исследования SNP rs1006737 в *CACNA1C* являются ведущими в этом вопросе; несколько исследований были выполнены на молекулярном, клеточном и поведенческом уровнях, чтобы выяснить, как задействованы вариации этого гена в биполярном расстройстве [14].

Ключевая роль в патогенезе нейропсихических расстройств может принадлежать белку кальмодулину, как непосредственному участнику внутриклеточной кальциевой сигнализации [43, 143]. Кальмодулин (кальций-модулированный протеин, CaM) — это многофункциональный кальций-связывающий белок, который экспрессируется во всех эукариотических клетках [142].

CaM является внутриклеточной мишенью второго мессенджера Ca^{2+} . Связывание Ca^{2+} активирует кальмодулин, который после активации действует как часть пути передачи кальциевого сигнала, вступая во взаимодействие с белками-мишенями – CaM-киназами (CaMK) [43, 124].

С CaM связывают кальциевые эффекты возбуждения. Активность CaM-киназ наиболее выражено регистрируется в тканях мозга. Эти киназы отвечают за целый ряд функций мозга – регулируют процессы синаптической пластичности, экспрессии генов и ремоделирования цитоскелета, что определяет их ключевую роль при формировании нейropsychиатрических расстройств [143]. В экспериментальных моделях на животных выявлены эффекты влияния CaMKII и CaMKIV, подобные антидепрессивному и анксиолитическому, и прокогнитивному [129]. Предполагается, что дисфункция CaMKII в мозге может лежать в основе ряда нервно-психических расстройств, таких как шизофрения, депрессия, эпилепсия, нарушения развития нервной системы. Это влияние может быть опосредовано нарушением глутаматной сигнализации и нейропластичности [127]. Разрабатываются фармакологические подходы, позволяющие проводить фармакологическое ингибирование CaMKK2 (кальций/кальмодулин-зависимая протеинкиназа киназа 2, принимает участие в каскаде кальций/кальмодулин-зависимых (CaM) киназ, фосфорилируя киназы CaMK1 и CaMK4) [163].

Остановимся более подробно на некоторых нейropsychиатрических заболеваниях, патогенез которых связан с нарушениями в системе кальциевой сигнализации.

Аутизм

Аутизм – это сложный синдром, который характеризуется целым рядом состояний и симптомов, определяющих его как спектр расстройств (расстройство аутистического спектра, РАС) [13, 105].

Расстройство аутистического спектра (РАС) – это группа расстройств, вызванных патологией развития нервной системы, приводящих к раннему нарушению психического развития. Заболевание характеризуется выраженным дефицитом социального взаимодействия, вербальной и невербальной коммуникации, повторяющимся стереотипным поведением и ограничением интересов [13, 93]. Сопутствующие симптомы включают раздражительность, тревожность, агрессию и др. [30].

РАС включает в себя группу полигенных расстройств многофакторного происхождения, развивающихся на сложном генетическом фоне. Известно о генетических мутациях, эпигенетических из-

менениях, однонуклеотидных полиморфизмах и вариациях числа копий (CNVs), которые вызывают аутизм или изменения его фенотипа [121, 147]. Один из основных факторов патогенеза аутизма – вариации числа копий (CNVs) нескольких генов, регулирующих синаптогенез и сигнальные пути. Этот процесс вызывает дисфункцию пластичности, которая, в сочетании с эпигенетическими модификациями и разнообразными провоцирующими факторами внешней среды, приводит к развитию РАС. В частности, нарушение глутаматергической сигнализации и баланса в возбуждающих и тормозных путях вызывает активацию глиальных клеток и высвобождение воспалительных медиаторов, которые отвечают за абберантное социальное поведение аутистов [30].

Среди сигнальных путей, влияющих на патогенез РАС, важная роль отводится кальциевой сигнализации [121]. Доказана роль генетических эффектов различных ионных каналов, в том числе кальциевых, в патогенезе РАС [133, 51]. Так, известно, что точечная мутация в гене *CACNA1C*, кодирующем потенциалзависимый Ca^{2+} канал L-типа Cav1.2, вызывает синдром Тимоти, сопровождающийся, в частности, аутистическими проявлениями [138]. Каналы этого типа играют важную роль в активации Ca^{2+} -сигнальных путей и возбудимости нейронов [39]. После деполаризации мембраны каналы Ca^{2+} сначала открываются, но под влиянием механизмов отрицательной обратной связи закрываются и остаются в неактивированном состоянии. Под действием мутации инактивация Ca^{2+} каналов нарушается, что приводит к его длительному открытию и увеличению внутриклеточного потока Ca^{2+} у больных с синдромом Тимоти [138, 19]. У больных, имеющих симптомы РАС, также выявлены мутации в других генах, кодирующих потенциалзависимые кальциевые каналы – *CACNA1D* [118], *CACNA1H* [139], *CACNB2* [34].

Понимание патогенеза РАС совершенствуется благодаря достижениям в области геномного секвенирования и создания генетических моделей. С помощью широкогеномных ассоциативных исследований (GWAS) выявлено более 800 локусов с вариантами, имеющими повышенную восприимчивость к РАС (Коллаборация в открытом доступе: <http://www.mindspec.org/autdb.html>).

Выявлено большое количество вариантов генов, ассоциированных с РАС, кодирующих субъединицы кальциевых каналов и кальциевые сигнальные белки, с которыми они взаимодействуют. В частности, обнаружены варианты в локусах кодирующих альфа-субъединицы кальциевых каналов *CACNA1C*, *CACNA1D*, *CACNA1H*, *CACNA1G*, *CACNA1I*, *CACNA1E* и их вспомогательные субъединицы *CACNB2*, *CACNA2D3*, *CACNA2D2* и *CACNA2D4*, а также в локусе *GRIN2B*, кодирующем

субъединицу кальций-проницаемого NMDA-рецептора в возбуждающих синапсах по всему мозгу [109].

В работе Лиао и Ли [97] обобщены и проанализированы результаты генетических исследований, содержащиеся в трех базах данных, с целью выявления генетических ассоциаций между потенциал-зависимыми кальциевыми каналами и PAC. Обнаружены ассоциации с PAC для локусов, кодирующих α субъединицы кальциевых каналов (гены *CACNA1A*, *CACNA1B*, *CACNA1C*, *CACNA1D*, *CACNA1E*, *CACNA1F*, *CACNA1G*, *CACNA1H* и *CACNA1I*), а также их вспомогательные субъединицы (гены *CACNB2*, *CACNA2D3* и *CACNA2D4*) [97]. По мнению авторов, полученные данные указывают на то, что Ca^{2+} сигнализация является наиболее значимым узлом “интегративной сетевой модели” [166] взаимодействия генов и среды в контексте PAC [97]. Полученные данные хорошо согласуются с ранее опубликованными, приведенными выше.

В дополнение к генам ионных каналов, связанным с риском развития PAC, получены данные, свидетельствующие об участии митохондриальных переносчиков и кальциевых насосов в патогенезе аутизма. Известно, что именно митохондрии, наряду с эндоплазматическим ретикуломом, являются ключевыми структурами, вовлеченными в кальциевую сигнализацию при PAC [121, 109].

В недавней работе 2022 г. [125] по изучению результатов мета-анализов 28 генетических исследований, посвященных поиску генов-кандидатов PAC, на основе анализа 41 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) 9 генов выявлено 12 значимых SNP в пяти генах, в том числе в гене *SLC25A12*, кодирующем кальций-связывающий митохондриальный белок-носитель [99, 100]. Более высокий риск развития PAC выявлен у людей с мутантным аллелем rs2056202 или rs2292813 в гене *SLC25A12* [15].

В другом исследовании выявлена повышенная транспортная активность продукта гена *SLC25A12* в посмертной ткани мозга шести больных аутизмом по сравнению с тканями от пациентов контрольных групп. Установлено, что это связано с повышенным уровнем цитозольного кальция в тканях больных, страдающих этим заболеванием [115].

Результаты различных исследований подтверждают высокую степень наследуемости PAC, хотя механизмы с помощью которых выявленные гены приводят к фенотипам PAC, не установлены [109]. Предпринимаются попытки изучения роли этих генов в ключевых биохимических и биофизических путях патогенеза PAC [109].

Шизофрения

Шизофрения — это тяжелое, социально значимое психическое заболевание, характеризующееся продуктивной, негативной симптоматикой и когнитивными нарушениями [101, 128].

В настоящее время особое внимание в исследованиях шизофрении уделяют когнитивному дефициту, так он связан с плохим ответом организма больного на терапию и с вероятностью рецидива [113]. Высокая наследуемость когнитивных нарушений в семьях пациентов с шизофренией (55–98%) инициировала интерес к исследованиям в области генетического картирования этих нарушений и других психических расстройств с помощью полигенных методов [158, 164].

На основании результатов GWAS — Полногеномных Ассоциативных Исследований общих когнитивных функций и шизофрении, сделаны выводы о том, что наследование заболевания носит в значительной степени полигенный характер. Ассоциации обнаружены, как правило, для генов, выражено экспрессируемых в тканях мозга, что обеспечивает высокую биологическую достоверность полученных результатов [9]. Роль кальциевой сигнализации в этиологии этого заболевания не вызывает сомнения [25, 90, 94].

В полногеномных исследованиях выявлены ассоциации с генами *CACNA1C*, *CACNB2* и *CACNA1I*, которые кодируют субъединицы потенциал-зависимых кальциевых каналов, что дополняет и подтверждает существующие представления о роли этого семейства белков в шизофрении и других психических расстройствах [64, 71, 94, 126]. Гены, которые кодируют кальциевые каналы, и белки, участвующие в глутаматергической нейротрансмиссии и синаптической пластичности, были выявлены независимым путем в исследованиях общей и редкой генетической изменчивости [67, 91, 123]. В связи с полученными результатами представляет интерес выявление участия генов кальциевого сигнального пути в нарушении исполнительной функции у пациентов, страдающих шизофренией [90].

Нейродегенеративные заболевания

Нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона, амиотрофный латеральный склероз, болезнь Хантингтона и спинномозжечковые атаксии представляют собой важнейшую проблему фундаментальной науки и практической медицины. Для разработки эффективных методов лечения этих патологий необходимо ясное понимание их этиологии и патофизиологии [1].

Болезнь Альцгеймера (БА). Механизм, лежащий в ее основе, до конца не изучен [41]. В большинстве случаев БА носит спорадической харак-

тер с поздним проявлением симптомов (у людей старше 60 лет). Небольшая часть от всех случаев этого заболевания (1–2%) – семейная БА, характеризуется генетическим наследованием и ранним проявлением симптомов [74]. При болезни Альцгеймера наблюдается преимущественная гибель нейронов гиппокампа [132].

Существует несколько различных гипотез возникновения этой патологии. Первой была предложена холинергическая гипотеза, согласно которой болезнь вызывается сниженным синтезом нейромедиатора ацетилхолина [53]. Тау-гипотеза основывается на предположении о существовании механизма нейротоксичности, приводящего к деградации цитоскелета по причине потери стабилизирующего микротрубочки тау-белка [78].

“Амилоидная гипотеза”, принятая в качестве основной [70, 73, 74], постулирует, что накопление β -амилоидных бляшек запускает повреждение нейронов, образование нейрофибриллярных клубков с помощью тау-белка, что приводит к дисфункции нейронов и гибели клеток [31, 76, 134]. Наследственная форма БА вызвана мутациями в генах, кодирующих пресенилин 1 (PS1), пресенилин 2 (PS2) и белок-предшественник амилоида (APP) [22, 74]. Пресенилины вместе с ферментом секретазой образуют секретазный протеазный комплекс, который отвечает за расщепление белка APP и последующее образование токсичных пептидов – бета-амилоидов (A β). Производство A β требует двух последовательных расщеплений APP, индуцируемых бета- и гамма-секретазами. Измененная активность этих секретаз участвует в патогенезе БА. При поздней спорадической БА повышаются экспрессия и активность β -секретазы (BACE1) в головном мозге. Мутантный пресенилин 1 (PS1), основной генетический дефект ранней семейной (наследственной) БА, изменяет активность гамма-секретазы, приводя к увеличению продукции A β 42 [146].

Однако попытки разработать препараты, снижающие выработку A β или усиливающие его выведение из мозга, не дают положительных результатов в клинических испытаниях БА [48, 85, 86]. Кроме того получены данные, свидетельствующие о том, что β -амилоид является антимикробным пептидом – компонентом врожденного иммунитета здорового организма, что было продемонстрировано как в модельных системах *in vitro* [7], так и на живых организмах [92, 106]. Результаты этих исследований не вполне согласуются с моделью A β -опосредованной патологии БА общепринятой амилоидной гипотезы и имеют важное значение для разработки стратегий лечения БА [137].

В качестве альтернативных по отношению к амилоидной гипотезе БА точек зрения предложены “Кальциевая гипотеза БА” [12, 29, 35, 88] и отно-

сительно новая “Иммунологическая теория болезни Альцгеймера”, которая предполагает ключевую роль хронического воспаления (inflammaging) в патогенезе болезни Альцгеймера [4, 5].

Остановимся подробнее на “Кальциевой гипотезе”, в рамках которой в качестве ключевого патогенетического пути и характерной особенности БА рассматривается нарушение кальциевой сигнализации [12], влияющее на функционирование большинства клеточных компонентов нервной системы, на пластичность нейронов, на процессы обучения и памяти. Гипотеза основана на результатах многочисленных исследований, подтверждающих взаимосвязь кальциевого сигнального пути и патогенеза БА [17, 27, 29, 40, 150]. Она была изначально сформулирована в 80-х годах 20 в. в связи с изучением старения мозга и болезни Альцгеймера [88]. В 2004 г. гипотеза получила новое развитие в виде “Кальциевой гипотезы болезни Хантингтона” [27], а позднее была сформулирована как “Кальциевая гипотеза нейродегенеративных заболеваний” [1].

Известно, что при БА повышен уровень Ca²⁺ в эндоплазматическом ретикулуме и в стареющих нейронах [29], что приводит к нарушениям в нейронной кальциевой сигнализации, смещающим баланс активности кальциневрина – Ca²⁺-зависимой фосфатазы (CaN) и Ca²⁺/кальмодулин-зависимой протеинкиназы II (CaMKII). Эти изменения блокируют долгосрочную потенциацию, вызывая долгосрочную депрессию, синаптические нарушения и ухудшение памяти, и в конечном счете – потерю синапсов и нейродегенерацию [23, 28, 120].

Причиной переизбытка внутриклеточного кальция при БА могут являться Ca²⁺-проницаемые поры в плазматической мембране, образуемые цитотоксичными пептидами A β [16, 17]. Кроме того, A β вызывает дисрегуляцию экспрессии и нарушение сигнализации NMDA-рецепторов – потенциальных источников внутриклеточного кальция, что приводит к нарушению синаптической пластичности и потере синапсов [135].

Получены данные, свидетельствующие о существенной роли в патогенезе БА нейронального пути входа кальция из запасов (SOCE), который активизируется после критического снижения уровня Ca²⁺ в эндоплазматическом ретикулуме. Обнаружено снижение уровня экспрессии белка STIM2 – сенсора Ca²⁺ входа SOCE в экспериментах с фибробластами [32] и в образцах коры головного мозга пациентов с БА [144], а также в образцах гиппокампа мышей PS1-M146V-K1, моделирующих БА [144]. Снижение синаптической SOCE было показано на мышцах с APP-мутацией и после введения пептидов A β [169]. Фармакологическая коррекция нейронального пути SOCE

является одним из потенциальных направлений для разработки лекарств при БА [168].

БА является наиболее распространенной формой деменции, но ни один из методов лечения пока не приводит к улучшению когнитивных функций у пациентов [38]. Поэтому приобретает все большую актуальность разработка новых методов лечения, направленных на раннюю причину БА. Коррекция дисрегуляции внутриклеточных кальциевых процессов может являться перспективной терапевтической стратегией, которая может быть применима в сочетании с традиционными методами лечения и разрабатываемыми методами генной терапии для предотвращения развития БА [38].

Болезнь Хантингтона (БХ) – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся моторными, когнитивными и психическими нарушениями. На начальных этапах болезни происходит поражение полосатого тела (стриатума) с симптомами поражения двигательных функций, но при прогрессировании могут значительно повреждаться и другие области головного мозга [154]. Для БХ характерна избирательная гибель ГАМК-ергических нейронов стриатума [153].

Эта патология наследуется по аутосомно-доминантному типу, вызвана мутацией в гене *HTT*, кодирующем белок хантингтин [104]. Мутация в гене приводит к переизбытку аминокислотного остатка глутамина в белке хантингтин. Патогенез БХ обусловлен токсичными свойствами мутантного белка хантингтина (mHtt) с одновременным нарушением функций нормального белка (Htt) [170]. Эти изменения запускают такие процессы, как транскрипционная дисрегуляция, синаптическая дисфункция, дисфункция митохондрий, окислительный стресс, нарушение аксонального транспорта, гибель нейронов [82], вплоть до дегенерации стриатума в связи с нарушениями в регуляции транскрипции ряда генов, в том числе – генов, отвечающих за приток кальция (Ca^{2+}) в клетку [50].

Дестабилизация Ca^{2+} -сигнализации в нейронах является результатом токсического действия мутантного белка хантингтина – mHtt [1]. Согласно “Кальциевой гипотезе БХ” mHtt влияет на кальциевую систему посредством изменения активности различных каналов, проницаемых для ионов кальция [27]. Так, показано, что экспрессия mHtt усиливает активность рецептора инозитол-1,4,5-трисфосфата InsP3R1 [148, 84], NR2B-содержащего NMDA-рецептора [167], приводя к притоку ионов кальция в клетку. Кроме того, мутантный хантингтин напрямую связывается с потенциал-зависимыми кальциевыми каналами [84, 145], изменяя ток Ca^{2+} в клетку.

Доказана способность mHtt напрямую взаимодействовать с кальций-связывающими белками, в частности, с кальмодулином, препятствуя возможности выполнять его функции, связанные с иницированием внутриклеточных сигнальных процессов. Селективное нарушение взаимодействия CaM-хантингтин может послужить в качестве терапевтического вмешательства при БГ [58, 59].

Выявлено также взаимодействие между mHtt и другим кальций-связывающим белком – кальретицином, сверхэкспрессия которого ослабляет патологические изменения в Ca^{2+} -зависимой сигнальной системе клетки с одновременным снижением уровня внутриклеточного Ca^{2+} . Снижение экспрессии кальретицина, напротив, приводит к усилению процесса гибели нейронов. Авторы рассматривают кальретицин в качестве потенциальной терапевтической мишени для лечения БХ [56].

Известно, что ген *NPY*, кодирующий нейропептид Y, широко экспрессируется во всех отделах центральной нервной системы, играет важную роль при различных патологических состояниях, включая тревогу, эпилепсию, депрессию, посттравматическое стрессорное расстройство, а также нейродегенеративные заболевания – болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона. Показано, что вариации в экспрессии гена *NPY*, а также гена *NPY2R*, кодирующего рецептор нейропептида Y, способствуют нейропротекции и замедлению течения БХ, что позволяет рассматривать нейропептид в качестве возможного терапевтического средства от БХ [20, 54, 159].

Воздействие на трансгенных мышей YAC128 HD модулятора SK-каналов (кальций-активированные калиевые каналы малой проводимости) хлорзоксазона (CHZ) приводит к улучшению морфологии клеток мозжечка и к восстановлению двигательных симптомов в модели БХ на мышцах. Результаты работы предполагают использование аналогичных подходов для лечения БХ у человека [61].

В работе Джакомелло с соавторами [69] проанализированы данные, полученные на людях с патологией БХ и на животных в экспериментах, моделирующих БХ. Представлены дифференциально экспрессируемые гены, связанные с кальциевой сигнализацией, 67 из которых снизили экспрессию, а 32 повысили в экспериментальных моделях по изучению данной патологии [69].

Недавние исследования показали, что один из основных сигнальных путей Ca^{2+} , депо-управляемый вход Ca^{2+} (SOCE – Store-operated calcium entry), значительно активирован при БХ. Причиной прогрессирования заболевания является нарушение регуляции гомеостаза Ca^{2+} в связи с аномальной активацией пути SOCE мутантным хантинг-

тином. Взаимосвязь между патологией БХ и активацией SOCE продемонстрирована на различных моделях БХ [10, 50, 160, 161]. Препараты, ингибирующие SOCE, могут представлять собой потенциально новый подход к лечению БХ [117].

Депрессии

Большое депрессивное расстройство (БДР) — одно из наиболее распространенных психических заболеваний, вызванное взаимодействием различных факторов — социальных, психологических и биологических [96]. В настоящее время не существует точной теории, объясняющей его патогенез, но достигнут большой прогресс в разработке и применении новых антидепрессантов [96].

В последние годы активно проводится идентификация генов, ассоциированных с БДР. Но зачастую роль этих генов и их взаимодействие в этиологии и развитии этого заболевания остается не ясна [63]. В связи с этим особую актуальность приобретают подходы системной биологии, ориентированные на исследование функциональных взаимосвязей и взаимодействий генов-кандидатов БДР, что позволяет приблизиться к изучению молекулярно-генетических механизмов этого заболевания [63].

В работе Фан Т. с соавторами представлен список 255 генов-кандидатов БДР, составленный на основе результатов скрининга генетических исследований человека, размещенных PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Часть из этих генов ответственны за возникновение и развитие других нейropsychических и соматических заболеваний. Функциональный анализ показал, что этими генами обогащены биохимические пути, связанные с развитием нейронов, эндокринной системой, ростом клеток и/или выживанием, а также иммунологией [63].

В этом списке указаны, в том числе, гены, вовлеченные в биологические пути кальциевого сигналинга (*PDE1C, AVPR1B, ADCY3, ADCY9, ITPRI, CACNA1A, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1E, CACNA1S, DRD1, HTR2A, HTR2C, HTR4, HTR6, GRIN2A, P2RX7, PRKCG*) [63]. Этот перечень может быть дополнен 4 генами потенциалзависимых кальциевых каналов — *CACNA2D2, CACNA2D4, CACNA1S* и *CACNB2*, перечисленными в работе в качестве генов-кандидатов БДР, вовлеченных в другие биологические пути, а также — геном *GRIN2B*, кодирующим глутаматный рецептор NMDA с высокой проницаемостью для Ca^{2+} (<https://string-db.org>).

В другом исследовании, посвященном поиску генов-кандидатов БДР, выявлены гены *NPY* и *NPY2R*, кодирующие белки NPY (нейропептид Y) и NPY2R (рецептор Y2 нейропептида Y), которые принимают участие в нейротрансмиссии через

регуляцию активности кальциевых каналов [111]. Известно, что NPY связан с резистентностью к лечению при БДР [55]. Ген *NPY* также представлен в работе Фан Т., но не в качестве вовлеченного в биологические пути кальциевого сигналинга [63].

Подчеркивается, что разнообразие генов-кандидатов БДР хорошо согласуется с тем фактом, что эта патология является сложным мульти- и гетерогенным заболеванием, включающим различные физиологические процессы [63, 111, 140].

Нами проведен полногеномный транскриптомный анализ гиппокампа мышей в депрессивноподобном состоянии, сформированном под влиянием хронического социального стресса в условиях негативного опыта поражений при межсамцовых взаимодействиях [116]. Цель работы — выявление дифференциально экспрессируемых генов из числа ассоциированных с кальциевым сигналингом. Из 75 исследованных генов выявлено 24, экспрессия которых значимо отличалась от аналогичных показателей у животных контрольной и/или альтернативной (с позитивным опытом социального взаимодействия) групп, а именно: *Cacna1a, Cacna1b, Cacna1g, Cacna1h, Cacna1i, Cacna2d1, Cacnb1, Cacnb3, Cacng2, Cacng3, Cacng5* — кодируют белки потенциалзависимых кальциевых каналов; *Calb1, Calcoco1, Calm2, Caln1, Ppp3r1* — кодируют кальций-связывающие белки; *Caly* — кодирует кальцион — нейрон-специфический белок, необходимый для максимального высвобождения Ca^{2+} ; *Camk1g, Camk2d, Camk2n2* — кодируют Ca^{2+} /кальмодулинзависимые протеинкиназы I гамма, II дельта и ингибитор протеинкиназы II; *Slc24a2, Slc24a4* — кодируют транспортные белки-переносчики ионов Na/K/Ca; *Grin2a, Grin2c* — кодируют субъединицы 2A и 2C глутаматного рецептора NMDA с высокой проницаемостью для Ca^{2+} . На основе анализа полученных данных сделано предположение о развитии в гиппокампе мышей в депрессивноподобном состоянии, вызванном хроническим социальным стрессом — кальциопатии, в том числе — кальциевой каналопатии. Обсуждается участие в этом процессе генов кальмодулина, Ca^{2+} /кальмодулинзависимых протеинкиназ и ингибитора протеинкиназы II — в качестве ключевых [116].

Для этих 24 генов, связанных с кальциевыми процессами, выявленных в модели хронического социального стресса на животных, также обнаружена связь с нейродегенеративными и психическими заболеваниями у человека (на основе анализа сведений из генетических баз данных <https://www.malacards.org/> и <https://www.genecards.org/> и опубликованных материалов (табл. 1).

Таблица 1. Гены, связанные с кальциевыми процессами, ассоциированные с нейروпсихическими заболеваниями человека (источники: <https://www.malacards.org/> и <https://www.genecards.org/> и опубликованные материалы)

Ген	Нейропсихических заболевания
<i>CACNA1A</i>	Эпилепсия. Аутизм. Болезнь Хантингтона. Расстройство аутистического спектра. Шизофрения. Болезнь Паркинсона. Большое депрессивное расстройство. Биполярное расстройство. Большое аффективное расстройство. Умственная отсталость и глобальная задержка развития. Спинально-железочковая атаксия. Мигрень. Эпилептическая энцефалопатия
<i>CACNA1B</i>	Шизофрения. Биполярное расстройство. Синдром Тимоти. Эпилепсия. Аутизм. Расстройство аутистического спектра. Большое депрессивное расстройство. Психоз. Спинально-железочковая атаксия. Эпилептическая энцефалопатия
<i>CACNA1G</i>	Эпилепсия. Синдром Тимоти. Расстройство аутистического спектра. Аутизм. Паркинсонизм. Шизофрения. Эпилепсия. Умственная отсталость и глобальная задержка развития, в том числе в тяжелой форме. Спинально-железочковая атаксия
<i>CACNA1H</i>	Эпилепсия. Аутизм. Расстройство аутистического спектра. Синдром Тимоти. Биполярное расстройство. Шизофрения. Психоз. Умственная отсталость и глобальная задержка развития. Семейная гемиплегическая мигрень
<i>CACNA1I</i>	Эпилепсия. Шизофрения. Расстройство аутистического спектра. Болезнь Хантингтона. Умственная отсталость и глобальная задержка развития. Аутизм
<i>CACNA2D1</i>	Синдром Тимоти. Эпилепсия. Шизофрения. Расстройство аутистического спектра. Аутизм. Шизофрения. Биполярное расстройство. Большое депрессивное расстройство. Умственная отсталость и глобальная задержка развития
<i>CACNB1</i>	Расстройство аутистического спектра. Аутизм. Большое депрессивное расстройство. Эпилепсия. Болезнь Хантингтона
<i>CACNB3</i>	Биполярное расстройство. Синдром гиперактивности с дефицитом внимания
<i>CACNG2</i>	Шизофрения. Эпилепсия. Биполярное расстройство. Большое депрессивное расстройство. Умственная отсталость. Нарушение умственного развития
<i>CACNG3</i>	Эпилепсия. Расстройство аутистического спектра
<i>CACNG5</i>	Шизофрения. Биполярное расстройство. Болезнь Паркинсона. Эпилепсия
<i>CALB1</i>	Болезнь Хантингтона. Болезнь Альцгеймера. Болезнь Паркинсона. Шизофрения. Биполярное расстройство. Эпилепсия. Деменция. Расстройство аутистического спектра
<i>CALCOCO1</i>	Шизофрения. Паническое расстройство
<i>CALM2</i>	Болезнь Альцгеймера. Большое депрессивное расстройство
<i>CALN1</i>	Шизофрения. Аутизм
<i>CALY</i>	Шизофрения. Синдром гиперактивности с дефицитом внимания. Большое депрессивное расстройство. Посттравматическое стрессорное расстройство. Ментальная депрессия. Маразм. Паническое расстройство. Аутизм. Деменция. Биполярное расстройство. Расстройство аутистического спектра. Эпилепсия
<i>CAMK1G</i>	Болезнь Альцгеймера. Болезнь Хантингтона. Шизофрения
<i>CAMK2D</i>	Большое депрессивное расстройство. Болезнь Паркинсона. Эпилепсия. Шизофрения. Биполярное расстройство
<i>CAMK2N2</i>	Шизофрения. Боковой амиотрофический склероз
<i>PPP3R1</i>	Болезнь Альцгеймера. Деменция. Болезнь Паркинсона. Большое депрессивное расстройство. Спинально-железочковая атаксия
<i>SLC24A2</i>	Эпилепсия. Аутизм. Болезнь Альцгеймера. Расстройство аутистического спектра. Шизофрения
<i>SLC24A4</i>	Болезнь Альцгеймера. Биполярное расстройство. Деменция
<i>GRIN2A</i>	Эпилепсия. Шизофрения. Биполярное расстройство. Болезнь Хантингтона. Болезнь Альцгеймера. Аутизм. Обсессивно-компульсивное расстройство. Психоз. Ментальная депрессия. Болезнь Паркинсона. Большое аффективное расстройство.
<i>GRIN2C</i>	Болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, депрессия, шизофрения. Аутизм, умственная отсталость

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ НЕЙРОПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ С КАЛЬЦИОПАТИЯМИ

В литературе рассматриваются некоторые модуляторы CaV для лечения психических расстройств (прежде всего, биполярного расстройства, шизофрении, расстройства аутистического спектра, тревожного расстройства, большого депрессивного расстройства и синдрома дефицита внимания и гиперактивности) [14]. Учитывая большое количество доказательств из многочисленных исследований, в которых говорится о причастности генов CaV к патофизиологии психических расстройств [52], рассматриваются возможности воздействия на CaV α 1, CaV α 2 δ , и субъединицы CaV β в качестве потенциальной терапевтической стратегии для лечения этих нарушений. Несколько препаратов, нацеленных на CaV α 1 и CaV α 2 δ субъединицы уже существуют, их назначают для лечения боли и эпилепсии [165]. Нимодипин, исрадипин, верапамил и дилтиазем-блокаторы CaV1 каналов и в настоящее время прописаны для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, но ведутся исследования возможности их использования для лечения психических расстройств [114, 57].

Препараты с противоэпилептическим и обезболивающим действием, такие как габапентин и прегабалин, в настоящее время исследуются как новый подход к лечению тревоги [81]. Топирамат – препарат, имеющий несколько мишеней, включая каналы CaV2.2 и CaV2.3 – потенциальное средство для лечения посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), сочетающегося с алкогольной зависимостью [136]. Такие блокаторы CaV2.2 каналов, как Z160 и CNV2197944, рассматриваются для лечения тревожности [118]. Ламотриджин, препарат, блокирующий каналы CaV2,3, используется для лечения биполярного расстройства и большого депрессивного расстройства [108, 122]. Известно, что проводятся испытания препаратов, нацеленных на CaV и их субъединицы (www.clinicaltrials.gov). Блокаторы каналов L-типа нимодипин и исрадипин оцениваются на предмет их влияния на когнитивные функции у пациентов с шизофренией [37].

Этосуксимид – препарат, блокирующий каналы CaV3, рассматривается в качестве препарата, направленного на лечение устойчивой депрессии [80]. Проверяется эффективность ламотриджина (препарат, нацеленный на каналы CaV2,3) при биполярном расстройстве, большом депрессивном расстройстве и шизофрении [141, 157]. Препарат, нацеленный на CaV, который показывает многообещающие результаты на животных моделях, это – усилитель канала CaV3, Sak3 (производное спироимидазопиридина). Было обнаружено, что этот препарат редуцирует депрессивно-подобное

состояние у мышей за счет повышения уровня серотонина и дофамина [155, 162].

В терапевтических целях следует учитывать тканевую специфичность экспрессии генов, кодирующих CaV. Например, каналы CaV1.2 являются многообещающими мишенями при биполярном и большом депрессивном расстройствах; однако их значительная экспрессия в сердце и кровеносных сосудах представляют проблему для вмешательства. Существует мнение [14], что исследования должны быть направлены на поиск возможностей блокировки или активации определенных CaV именно в головном мозге. И здесь альтернативный сплайсинг – возможный путь для лекарственной специфичности, поскольку варианты сплайсинга CACNA1C в сердце существенно отличаются от такового в головном мозге [77, 98].

Рассматривается возможность использования генетических, молекулярных и фармакологических подходов для улучшения селективности, эффективности и переносимости антагонистов кальциевых каналов L-типа. Разработка селективных для мозга лигандов этих каналов может стать одним из многообещающих подходов к инновационной фармакотерапии биполярного расстройства [44].

Результаты, представленные в работе [21], служат подтверждением необходимости исследования кальциевой сигнализации в целом, не только концентрации ионов, для поиска эффективных терапевтических стратегий. Регулированием поступления в организм Ca²⁺ удавалось повлиять на выраженность симптоматики аутистического расстройства в экспериментальных моделях, однако на практике такой подход не оправдал себя. Многообещающим является подход, основанный на взаимодействии различных сигнальных путей. Разрабатываются новые методики регулирования уровней цитозольного Ca²⁺ [131].

Фармакологическая коррекция активности CREB и Ca²⁺ может способствовать лечению нейродегенеративных заболеваний, в частности за счет увеличения экспрессии гена митохондриальных переносчиков аспартата и глутамата, зависимой от активности CREB и Ca²⁺. На основе подхода, учитывающего разнообразный спектр кальциопатий и вовлеченных в эти патологии сигнальных путей, появилась возможность начать разработку и применение новых методов лечения пациентов с нейропсихиатрическими заболеваниями [83].

При лечении болезни Альцгеймера применяется мемантин в качестве антагониста рецепторов N-метил-D-аспартата с сильным потенциалом сродства. Основная функция этих рецепторов заключается в связывании глутамата – основного возбуждающего нейротрансмиттера, играющего решающую роль в нейропластичности и механиз-

мах обучения, в поддержании физиологического состояния мозга в целом и отдельных его структур. Переизбыток передачи глутамата может вызывать увеличение токов ионов кальция и нейротоксичность, а недостаток — вызывать симптомы, подобные шизофрении. То есть патофизиологические состояния могут быть обусловлены модуляцией активности NMDA. Результаты исследований и клинических испытаний свидетельствуют о том, что мемантин имеет небольшое количество побочных эффектов и хорошо переносится пациентами. Предполагается, что мемантин может быть использован также при лечении других нейропсихических патологий, таких как шизофрения и депрессия [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время роль кальция, кальциевого обмена, кальциевой сигнализации в этиопатогенезе нейропсихиатрических заболеваний не вызывает сомнений. Выявлены ассоциированные с ними гены кальциевых каналов и субъединиц кальциевых каналов, кальмодулина, протеинкиназ, других белков — участников внутриклеточных процессов — в масштабных полногеномных исследованиях на людях, определены и апробированы некоторые физиологические и генетические мишени для терапевтических воздействий.

Однако, несмотря на длительную историю попыток использования, например, блокаторов кальциевых каналов в терапии нейропсихических расстройств и дискуссий вокруг этого [46, 75], эффективных способов лечения этих заболеваний так и не существует, а терапевтический потенциал сохраняют именно селективные для мозга блокаторы кальциевых каналов.

Необходимо выявление именно в мозге (в разных его отделах) изменений активности кальциевых генов и соответствующих белков, ассоциированных с симптомами психоневропатологии, с применением комплексного подхода к анализу различных звеньев кальциевого сигналинга, а также поиск связей с другими сигнальными системами, что целесообразно осуществить с использованием экспериментальных моделей таких расстройств на животных и применением современной технологии транскриптомного анализа и ее широких возможностей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Безprozванный И.Б.* Система кальциевой сигнализации при нейродегенерации // *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2010. Т. 2. С. 80–88.
2. *Заводник И.Б.* Митохондрии, кальциевый гомеостаз и кальциевая сигнализация // *Биомедицинская химия*. 2016. Т. 62. № 3. С. 311–317.

3. *Зинченко В.П., Долгачева Л.П.* Внутриклеточная сигнализация. Пушино, 2003. 84с.
4. *Зуев В.А.* Иммунологическая теория патогенеза болезни Альцгеймера: факты и гипотезы // *Современные проблемы науки и образования*. 2019. № 4.
5. *Литвиненко И.В., Красаков И.В., Бисага Г.Н., Скулябин Д.И., Полтавский И.Д.* Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии // *Журн. неврологии и психиатрии*. 2017. 6. Вып. 2. С. 3–10.
6. *Мельников К.Н.* Разнообразие и свойства кальциевых каналов возбудимых мембран // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2006. Т. 6. № 1–2. С. 1139–1155.
7. *Николлс Д.Г., Мартин А.Р., Валлас Б.Д., Фукс П.А.* От нейрона к мозгу. Изд. 4-е, УРСС: Книжный дом “ЛИБРОКОМ”, М.: 2017. [Nikolls D.G., Martin A.R., Vallas B.D., Fuks P.A. From neuron to brain [От нейрона к мозгу]. Изд. 4-е, URSS: Knizhnyy dom “LIBROKOM”, Moscow: 2017. (in Russian)]
8. *Соловьева Н.В., Чаусова С.В., Кичук И.В., Макарова Е.В.* Влияние кальциевой сигнализации на развитие расстройств аутистического спектра // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2020. Т. 64. № 4. С. 106–117.
9. *Федоренко О.Ю., Иванова С.А.* Новый взгляд на генетику нейрокогнитивного дефицита при шизофрении // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020. Т. 120. № 8. С. 183–192.
10. *Циркин В.И., Сизова Е.Н.* Са-каналы, управляемые кальциевым депо (обзор литературы) // *Успехи физиологических наук*. 2020. Т. 51. № 2. С. 37–54.
11. *Abeti R., Abramov A.Y.* Mitochondrial Ca²⁺ in neurodegenerative disorders // *Pharmacological Research*. 2015. V. 99. P. 377–381.
12. *Alzheimer’s Association Calcium Hypothesis Workgroup.* Calcium Hypothesis of Alzheimer’s disease and brain aging: A framework for integrating new evidence into a comprehensive theory of pathogenesis // *Alzheimers Dement*. 2017. V. 13. P. 178–182 e117.
13. *American Psychiatric Association DSM-5.* Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Washingt. DC. 2013. p. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596.744053>.
14. *Andrade A., Brennecke A., Mallat S., Brown J., Rivadeneira J., Czepiel N., Londrigan L.* Genetic Associations between Voltage-Gated Calcium Channels and Psychiatric Disorders // *Int. J. Mol. Sci*. 2019, V. 20. P. 3537.
15. *Aoki Y., Cortese S.* Mitochondrial aspartate/glutamate carrier SLC25A12 and autism spectrum disorder: a meta-analysis // *Mol. Neurobiol*. 2016. V. 53. P. 1579–88.
16. *Arispe N., Diaz J.C., Simakova O.* Abeta ion channels. Prospects for treating Alzheimer’s disease with Abeta channel blockers // *Biochim Biophys Acta*. 2007. V. 1768. P. 1952–1965.
17. *Arispe N., Rojas E., Pollard H.B.* Alzheimer disease amyloid beta protein forms calcium channels in bilayer membranes: blockade by tromethamine and alu-

- minum // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993. V. 90. № 2. P. 567–571.
18. *Barbado M., Fablet K., Ronjat M., De Waard M.* Gene regulation by voltage-dependent calcium channels // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009. V. 1793. P. 1096–1104.
 19. *Barrett C.F., Tsien R.W.* The Timothy syndrome mutation differentially affects voltage- and calcium-dependent inactivation of Cav1.2 L-type calcium channels // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008. V. 105. P. 2157–2162.
 20. *Benarroch E.E.* Neuropeptide Y: its multiple effects in the CNS and potential clinical significance // *Neurology*. 2009. V. 72. P. 1016–1020.
 21. *Berger S.M., Bartsch D.* The role of L-type voltage gated calcium channels Cav 1.2 and Cav 1.3 in normal and pathological brain function // *Cell Tissue Res*. 2014. V. 357. № 2. P. 463–476.
 22. *Bergmans B.A., De Strooper B.* gamma-secretases: from cell biology to therapeutic strategies // *Lancet Neurol*. 2010. V. 9. P. 215–226.
 23. *Berridge M.J.* Calcium signalling and Alzheimer's disease // *Neurochem. Res*. 2011. V. 36. P. 1149–1156.
 24. *Berridge M.J., Bootman M.D., Roderick H.L.* Calcium: Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2003. V. 4. № 7. P. 517–529.
 25. *Berridge M.J.* Dysregulation of neural calcium signaling in Alzheimer disease, bipolar disorder and schizophrenia // *Prion*. 2013. Iss. 1. P. 2–13.
 26. *Berridge M.J.* Calcium signalling and psychiatric disease: Bipolar disorder and schizophrenia // *Cell and Tissue Research*. 2014. V. 357. № 2. P. 477–492.
 27. *Bezprozvanny I., Hayden M.R.* Deranged neuronal calcium signaling and Huntington disease // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2004. V. 322. № 4. P. 1310–1317.
 28. *Bezprozvanny I., Hiesinger P.R.* The synaptic maintenance problem: membrane recycling, Ca²⁺ homeostasis and late onset degeneration // *Mol. Neurodegener*. 2013. V. 8. P. 23.
 29. *Bezprozvanny I., Mattson M.P.* Neuronal calcium mishandling and the pathogenesis of Alzheimer's disease // *Trends Neurosci*. 2008. V. 31. № 9. P. 454–463.
 30. *Bhandari R., Paliwal J.K., Kuhad A.* Neuropsychopathology of Autism Spectrum Disorder: Complex Interplay of Genetic, Epigenetic, and Environmental Factors // *Adv. Neurobiol*. 2020. V. 24. P. 97–141. https://doi.org/10.1007/978-3-030-30402-7_432006358
 31. *Bloom G.S.* Amyloid-beta and tau: The trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis // *JAMA Neurol*. 2014. V. 71. P. 505–508.
 32. *Bojarski L., Pomorski P., Szybinska A., Drab M., Skibinska-Kijek A., Gruszczynska-Biegala J., Kuznicki J.* Presenilin-dependent expression of STIM proteins and dysregulation of capacitative Ca²⁺ entry in familial Alzheimer's disease // *Biochim. Biophys. Acta*. 2009. V. 1793. P. 1050–1057.
 33. *Bootman M.D., Collins T.J., Peppiatt C.M., Prothero L.S., MacKenzie L., Smet P. De, Travers M., Tovey S.C., Seo J.T., Berridge M.J., Ciccolini F., Lipp P.* Calcium signaling - an overview // *Sem. in Cell & Developmental Biology*. 2001. V. 12. № 1. P. 3–10.
 34. *Breitenkamp A.F.S., Matthes J., Nass R.D., Sinzig J., Lehmkuhl G., Nürnberg P., Herzog S.* Rare Mutations of CACNB2 Found in Autism Spectrum Disease-Associated Families Alter Calcium Channel Function // *PLoS One*. 2014. V. 9. e95579.
 35. *Briggs C.A., Chakroborty S., Stutzmann G.E.* Emerging pathways driving early synaptic pathology in Alzheimer's disease // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2017. V. 483. № 4. P. 988–997.
 36. *Brini M., Cali T., Ottolini D., Carafoli E.* Neuronal calcium signaling: function and dysfunction // *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2014. V. 71. № 15. P. 2787–2814.
 37. *Burdick K.E., Perez-Rodriguez M., Birnbaum R., Shanahan M., Larsen E., Harper C., Poskus J., Sklar P.* A molecular approach to treating cognition in schizophrenia by calcium channel blockade: An open-label pilot study of the calcium-channel antagonist isradipine // *Schizophr. Res. Cogn*. 2020. V. 21. P. 100180.
 38. *Calvo-Rodriguez M., Kharitonova E.K., Bacskai B.J.* Therapeutic Strategies to Target Calcium Dysregulation in Alzheimer's Disease // *Cells*. 2020. V. 9. № 11. P. 2513
 39. *Catterall W.A., Lenaeus M.J., Gamal El-Din T.M.* Structure and Pharmacology of Voltage-Gated Sodium and Calcium Channels Review // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2020. V. 60. P. 133–154
 40. *Chakroborty S., Stutzmann G.E.* Calcium channelopathies and Alzheimer's disease: Insight into therapeutic success and failures // *Eur. J. Pharmacol*. 2014. V. 739. P. 83–95.
 41. *Chami M.* Calcium Signalling in Alzheimer's Disease: From Pathophysiological Regulation to Therapeutic Approaches // *Cells*. 2021. V. 10. № 1. P. 140.
 42. *Cheng K.T., Ong H.L., Liu X., Ambudkar I.S.* Contribution and regulation of TRPC channels in store-operated Ca²⁺ entry // *Curr. Top. Membr*. 2013. V. 71. P. 149–79.
 43. *Chin D., Means A.R.* Calmodulin: a prototypical calcium sensor // *Trends in Cell Biology*. 2000. V. 10. № 8. P. 322–8.
 44. *Cipriani A., Saunders K., Attenburrow M-J, Stefaniak J., Panchal P., Stockton S., Lane T.A., Tunbridge E.M., Geddes J.R., Harrison P.J.* A systematic review of calcium channel antagonists in bipolar disorder and some considerations for their future development // *Mol. Psychiatry*. 2016. V. 21. № 10. P. 1324–1332.
 45. *Clapham D.E.* Calcium Signaling // *Cell*. 2007. V. 131. № 6. P. 1047–1058.
 46. *Colbourne L., Luciano S., Harrison P.J.* Onset and recurrence of psychiatric disorders associated with anti-hypertensive drug classes // *Translational Psychiatry*. 2021. V. 11. № 1. P. 319.
 47. *Cortés-Mendoza J., de León-Guerrero S.D., Pedraza-Alva G., Pérez-Martínez L.* Shaping synaptic plasticity: the role of activity mediated epigenetic regulation on gene transcription // *Int. J. Dev. Neurosci*. 2013. V. 31. № 6. P. 359–69.
 48. *Cummings J., Aisen P.S., DuBois B., Frölich L., Jack C.R., Jones R.W., Morris J.C., Raskin J., Dowsett S.A., Schel-*

- tens P.* Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025 // *Alzheimer's Research & Therapy*. 2016. V. 8. P. 39.
49. *Czarnecka K., Chuchmacz J., Wójtowicz P., Szymański P.* Memantine in neurological disorders – schizophrenia and depression // *J. Mol. Med. (Berl)*. 2021. V. 99. № 3. 327–334.
 50. *Czeredys M.* Dysregulation of Neuronal Calcium Signaling via Store-Operated Channels in Huntington's Disease // *Front. Cell Dev. Biol.* 2020. V. 8. P. 611735.
 51. *Da Silva P.R., do Nascimento Gonzaga T.K.S., Maia R.E., da Silva B.A.* Ionic Channels as Potential Targets for the Treatment of Autism Spectrum Disorder: A Review // *Curr. Neuropharmacol.* 2022. V. 20. № 10. P. 1834–1849.
<https://doi.org/10.2174/1570159X19666210809102547>
 52. *Dabkeviciene D., Jarmalaite S., Bulotiene G.A.* Systematic Review of Candidate Genes for Major Depression // *Medicina (Kaunas)*. 2022. V. 58. № 2. P. 285.
 53. *Davies P., Maloney A.J.* Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease // *Lancet*. 1976. V. 2. 8000: 1403. PMID 63862. S2CID 43250282.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(76\)91936-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(76)91936-X)
 54. *Decressac M., Barker R.A.* Neuropeptide Y and its role in CNS disease and repair // *Exp Neurol*. 2012. V. 238. P. 265–272
 55. *Donev R., Alawam K.* Alterations in gene expression in depression: Prospects for personalize patient treatment // *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*. 2015. V. 101. P. 97–124.
 56. *Dong G., Gross K., Qiao F., Justine Ferguson J., Eduardo A., Callegari E.A., Khosrow Rezvani K., Dong Zhang D., Christian J. Gloeckner C.J., Marius Ueffing M., Hongmin Wang H.* Calretinin interacts with huntingtin and reduces mutant huntingtin-caused cytotoxicity // *J. Neurochemistry*. 2012. V. 123. № 3. P. 437–446.
 57. *Dubovsky S.L., Marshall D.* Calcium Channel Antagonists for Mood Disorders // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2022. V. 42. № 2. P. 188–197.
 58. *Dudek N.L., Dai Y., Muma N.A.* Neuroprotective effects of calmodulin peptide 76-121aa: disruption of calmodulin binding to mutant huntingtin // *Brain Pathol.* 2010. 20. P. 176–89.
 59. *Dudek N.L., Dai Y., Muma N.A.* Protective effects of interrupting the binding of calmodulin to mutant huntingtin // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2008. V. 67. P. 355–365.
 60. *Duman R.S., Voleti B.* Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: Novel mechanisms for rapid-acting agents // *Trends in Neurosciences*. 2012. V. 35. № 1. P. 47–56.
 61. *Egorova P.A., Gavrilova A.V., Bezprozvanny I.B.* Ataxic Symptoms in Huntington's Disease Transgenic Mouse Model Are Alleviated by Chlorzoxazone // *Front. Neurosci.* 2020. V. 14. P. 279.
 62. *Fairless R., Williams S.K., Diem R.* Dysfunction of neuronal calcium signalling in neuroinflammation and neurodegeneration // *Cell Tissue Res.* 2014. V. 357. P. 455–462.
 63. *Fan T., Hu Y., Xin J., Zhao M., Wang J.* Analyzing the genes and pathways related to major depressive disorder via a systems biology approach // *Brain Behav.* 2020. V. 10: e01502.
 64. *Ferreira M.A., O'Donovan M.C., Meng Y.A., Jones I.R., Ruderfer D.M., Jones L. et al. Wellcome Trust Case Control Consortium.* Collaborative genome-wide association analysis of 10,596 individuals supports a role for Ankyrin-G (ANK3) and the alpha-1C subunit of the L-type voltage-gated calcium channel (CACNA1C) in bipolar disorder // *Nature Genetics*. 2008. V. 40. P. 1056–1058.
 65. *Ferron L., Koshti S., Zamponi G.W.* The life cycle of voltage-gated Ca²⁺ channels in neurons: an update on the trafficking of neuronal calcium channels // *Neuronal Signaling*. 2021. V. 5. № 1: NS20200095
 66. *Fletcher C.F., Lutz C.M., O'Sullivan T.N., Shaughnessy Jr, Jd, Hawkes R., Frankel W.N., Copeland N.G., Jenkins N.* Absence epilepsy in tottering mutant mice is associated with calcium channel defects // *Cell*. 1996. V. 87. P. 607–617.
 67. *Fromer M., Pocklington A.J., Kavanagh D.H., Williams H.J., Dwyer S., Gormley P., Georgieva L., Rees E., Palta P., Ruderfer D.M., Carrera N., Humphreys I., Johnson J.S., Roussos P., Barker D.D., Banks E., Milanova V., Grant S.G., Hannon E., Rose S.A., Chambert K., Mahajan M., Scolnick E.M., Moran J.L., Kirov G., Palotie A., McCarroll S.A., Holmans P., Sklar P., Owen M.J., Purcell S.M., O'Donovan M.C.* De novo mutations in schizophrenia implicate synaptic networks // *Nature*. 2014. V. 506. № 7487. P. 179–184.
 68. *Gargus J.J.* Genetic calcium signaling abnormalities in the central nervous system: seizures, migraine, and autism // *Ann. N Y Acad Sci*. 2009. V. 1151. P. 133–56.
 69. *Giacomello M., Oliveros J., Naranjo J., Carafoli E.* Neuronal Ca²⁺ dyshomeostasis in Huntington disease // *Prion*. 2013. V. 7. № 1. 76–84.
 70. *Glennner G., Wong C.* Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1984. V. 120. № 3. P. 885–890.
 71. *Hamshere M.L., Walters J.T., Smith R., Richards A.L., Green E., Grozeva D., Jones I., Forty L., Jones L., Gordon-Smith K., Riley B., O'Neill F.A., Kendler K.S., Sklar P., Purcell S., Kranz J.* Genome-wide significant associations in schizophrenia to ITIH3/4, CACNA1C and SDCCAG8, and extensive replication of associations reported by the Schizophrenia PGC // *Molecular Psychiatry*. 2012. V. 18. № 6. P. 708–712.
 72. *Hanna M.G., Wood N.W., Kullmann D.M.* Ion channels and neurological disease: DNA based diagnosis is now possible, and ion channels may be important in common paroxysmal disorders // *J. Newol. Newsurg. Psychiatry*. 1998. V. 65. P. 427–431.
 73. *Hardy J., Allsop D.* Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease // *Trends in Pharmacological Sciences*. 1991. V. 12. P. 383–388.
 74. *Hardy J., Selkoe D.J.* The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics // *Science*. 2002. V. 297. P. 353–356.
 75. *Harrison P.J., Tunbridge E.M., Dolphin A.C., Hall J.* Voltage-gated calcium channel blockers for psychiatric disorders: genomic reappraisal // *The British J. Psychiatry*. 2020. V. 216. P. 250–253.

76. He Z., Guo J.L., McBride J.D., Narasimhan S., Kim H., Changolkar L., Zhang B., Gathagan R.J., Yue C., Dengler C., Stieber A., Nitla M., Coulter D.A., Abel T., Brunden K.R., Trojanowski J.Q., Lee V.M. Amyloid-beta plaques enhance Alzheimer's brain tau-seeded pathologies by facilitating neuritic plaque tau aggregation // *Nat. Med.* 2018. V. 24. P. 29–38.
77. Heck J., Palmeira Do Amaral A.C., Weißbach S., El Khallouqi A., Bikbaev A., Heine M. More than a pore: How voltage-gated calcium channels act on different levels of neuronal communication regulation // *Channels (Austin)*. 2021. V. 15. № 1. P. 322–338.
78. Iqbal K., Alonso Adel C., Chen S. et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2005. V. 1739. № 2–3. P. 198–210. PMID 15615638
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2004.09.008>.
79. Jaskova K., Pavlovicova M., Jurkovicova D. Calcium transporters and their role in the development of neuronal disease and neuronal damage // *Gen. Physiol. Biophys.* 2012. V. 31. № 4. P. 375–382.
80. Jiang J., Wang Z., Dong Y., Yang Y., Ng C.H., Ma S., Xu Y., Hu H., Hu S. A statistical analysis plan for a randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of ethosuximide in patients with treatment-resistant depression // *Medicine (Baltimore)*. 2019. V. 98. № 31: e16674
81. Johannessen Landmark C., Beiske G., Baftiu A., Burns M.L., Johannessen S.I. Experience from therapeutic drug monitoring and gender aspects of gabapentin and pregabalin in clinical practice // *Seizure*. 2015. V. 28. P. 88–91.
82. Jurcau A. Molecular Pathophysiological Mechanisms in Huntington's Disease // *Biomedicines*. 2022. V. 10. P. 1432.
83. Kabir Z.D., Lee A.S., Burgdorf C.E., Fischer D.K., Rajadhyaksha A.M., Mok E., Rizzo B., Rice R.C., Singh K., Ota K.T., Gerhard D.M., Schierberl K.C., Glass M.J., Duman R.S., Rajadhyaksha A.M. Ca_v1c in the Prefrontal Cortex Regulates De-pression-Related Behaviors via REDD1 // *Neuropsychopharmacology*. 2017. V. 4. № 10. P. 2032–42.
84. Kaltenbach L.S. et al. Huntingtin interacting proteins are genetic modifiers of neurodegeneration // *PLoS Genet.* 2007. V. 3. e82.
85. Karran E., Hardy J. A critique of the drug discovery and phase 3 clinical programs targeting the amyloid hypothesis for Alzheimer disease // *Ann. Neurol.* 2014. V. 76. P. 185–205.
86. Karran E., Mercken M., De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2011. V. 10. P. 698–712.
87. Karttunen K., Karppi P., Hiltunen A., Vanhanen M., Välimäki T., Martikainen J., Valtonen H., Sivenius J., Soininen H., Hartikainen S., Suhonen J., Pirttilä T. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in patients with very mild and mild Alzheimer's disease // *International J. Geriatric Psychiatry*. 2011. V. 26. № 5. P. 473–482.
88. Khachaturian Z.S. Calcium, membranes, aging, and Alzheimer's disease. Introduction and overview // *Ann. N Y Acad. Sci.* 1989. V. 568. P. 1–4.
89. Kim J.S., Yue Q., Jen J.C., Nelson S.F., Baloh R.W. Familial migraine with vertigo: no mutations found in CACNA1A // *Am. J. Med. Genet.* 1998. V. 79. № 2. P. 148–151.
90. Kirchner S.K., Ozkan S., Musil R., Spellmann I., Kannyan N., Falkai P., Rossner M., Papiol S. Polygenic analysis suggests the involvement of calcium signaling in executive function in schizophrenia patients // *Eur. Arch. Psychiatry. Clin. Neurosci.* 2018. V. 270. № 4. P. 425–431.
91. Kirov G., Pocklington A.J., Holmans P., Ivanov D., Ikeda M., Ruderfer D., Moran J., Chambert K., Toncheva D., Georgieva L., Grozeva D., Fjodorova M., Wollerton R., Rees E, Nikolov I, van de Lagemaat LN, Bayes A, Fernandez E, Olason P.I., Botcher Y., Komiyama N.H., Collins M.O., Choudhary J., Stefansson K., Stefansson H., Grant S.G., Purcell S., Sklar P., O'Donovan M.C., Owen M.J. De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia // *Molecular Psychiatry*. 2012. V. 17. P. 142–153.
92. Kumar D.K.V., Choi S.H., Washicosky K.J., Eimer W.A., Tucker S. et al. Amyloid-peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease // *Science Translational Medicine*. 2016. V. 8. 340ra72.
93. Lai M.C., Lombardo M.V., Baron-Cohen S. Autism // *Lancet*. 2014. V. 383. 896–910.
94. Lee S.H., Ripke S., Neale B.M., Faraone S.V., Purcell S.M., Perlis R.H. et al. Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium (Collaboration). Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis // *The Lancet*. 2013. V. 381(9875). P. 1371–1379.
95. Lerche H., Mitrovic N., Lehmann-Horn F. Ion channel diseases in neurology // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 1997. V. 65. № 11. P. 481–488
96. Li Z., Ruan M., Chen J., Fang Y. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications // *Neurosci. Bull.* 2021. V. 37. № 6. P. 863–880.
97. Liao X., Li Y. Genetic associations between voltage-gated calcium channels and autism spectrum disorder: a systematic review // *Mol. Brain*. 2020. V. 13. № 1. P. 96.
98. Lipscombe D, Andrade A. Calcium Channel Ca_v1 Splice Isoforms – Tissue Specificity and Drug Action // *Curr. Mol. Pharmacol.* 2015. V. 8. № 1. P. 22–31.
99. Liu J., Yang A., Zhang Q., Yang G., Yang W., Lei H. et al. Association between genetic variants in SLC25A12 and risk of autism spectrum disorders: An integrated metaanalysis // *Am. J. Med. Genet. Part B. Neuropsychiatr. Genet.* 2015. V. 168b. P. 236–46.
100. Liu J., Mo W., Zhang Z., Yu H., Yang A., Qu F., Hu P., Liu Z., Wang S. Single nucleotide polymorphisms in SLC19A1 and SLC25A9 are associated with childhood autism spectrum disorder in the Chinese Han population // *J. Mol. Neurosci.* 2017. V. 62. P. 262–267.
101. Loch AA. Schizophrenia, Not a Psychotic Disorder: Bleuler Revisited // *Front. Psychiatry*. 2019. V. 10. P. 328.

102. *Lorenzon N.M., Beam K.G.* Calcium channelopathies // *Kidney International*. 2000. V. 57. № 3. P. 794–802.
103. *Lory P., Nicole S., Monteil A.* Neuronal Cav3 channelopathies: recent progress and perspectives // *Pflugers Arch*. 2020. V. 472. № 7. P. 831–844.
104. *MacDonald M.E., Ambrose C.M., Duyao M.P., Myers R.H., Lin C., Srinidhi L. et al.* A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group // *Cell*. 1993. V. 72. P. 971–983.
105. *Masini E., Eleonora Loi E., Vega-Benedetti A.-F., Carta M., GDonneddu G., Fadda R., Zavattari P.* An Overview of the Main Genetic, Epigenetic and Environmental Factors Involved in Autism Spectrum Disorder Focusing on Synaptic Activity // *Int. J. Mol. Sci*. 2020. V. 21. P. 8290.
<https://doi.org/10.3390/ijms21218290>
106. *Massachusetts General Hospital.* "Human amyloid-beta acts as natural antibiotic in the brain: Alzheimer's-associated amyloid plaques may trap microbes." *ScienceDaily*, 25 May 2016. www.sciencedaily.com/releases/2016/05/160525161351.htm.
107. *Nanou E., Catterall W.A.* Calcium Channels, Synaptic Plasticity, and Neuropsychiatric Disease // *Neuron*. 2018. V. 98. № 3. P. 466–481.
108. *Ng F., Hallam K., Lucas N., Berk M.* The role of lamotrigine in the management of bipolar disorder // *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2007. V. 3. P. 463–474.
109. *Nguyen R.L., Medvedeva Y.V., Ayyagari T.E., Schmunk G., Gargus J.J.* Intracellular calcium dysregulation in autism spectrum disorder: An analysis of converging organelle signaling pathways // *BBA – Molecular Cell Research*. 2018. V. 1865. P. 1718–1732.
110. *Nicholls D.G.* Mitochondria and calcium signaling // *Cell Calcium*. 2005. V. 38. № 3–4. P. 311–317
111. *Nobis A., Zalewski D., Waszkiewicz N.* Peripheral Markers of Depression // *J. Clin. Med*. 2020. V. 9. №12. P. 3793.
112. *Norkevičienė A., Gocentiene R., Sestokaite A., Sabaliauskaitė R., Dabkevičienė D., Jarmalaite S., Bulotiene G.* A Systematic Review of Candidate Genes for Major Depression // *Medicina (Kaunas)*. 2022. V. 58. № 2. P. 285.
113. *Ohi K., Sumiyoshi C., Fujino H., Yasuda Y., Yamamori H., Fujimoto M., Shiino T., Sumiyoshi T., Hashimoto R.* Genetic Overlap between General Cognitive Function and Schizophrenia: A Review of Cognitive GWASs // *Int. J. Mol. Sci*. 2018. V. 19. № 12. pii: E3822.
114. *Ortner N.J., Striessnig J.* L-type calcium channels as drug targets in CNS disorders // *Channels (Austin)*. 2016. V. 10. № 1. P. 7–13
115. *Palmieri L., Papaleo V., Porcelli V., Scarzia P., Gaita L., Sacco R., Hager J., Rousseau F., Curatolo P., Manzi B., Militerni R., Bravaccio C., Trillo S., Schneider C., Melmed R., Elia M., Lenti C., Saccani M., Pascucci T., Puglisi-Allegra S., Reichelt K.-L., Persico A. M.* Altered calcium homeostasis in autism-spectrum disorders: evidence from biochemical and genetic studies of the mitochondrial aspartate/glutamate carrier AGC1 // *Mol. Psychiatry*. 2010. V. 15. P. 38–52.
116. *Pavlova M.B., Smagin D.A., Kudryavtseva N.N., Dyuzhikova N.A.* Changes in the expression of genes, associated with calcium processes, in the hippocampus of mice under the influence of chronic social defeat stress // *Mol. Biol*. 2023. In print.
117. *Pchitskaya E., Popugaeva E., Bezprozvanny I.* Calcium signaling and molecular mechanisms underlying neurodegenerative diseases // *Cell Calcium*. 2018. V. 70. P. 87–94.
118. *Pinggera A., Mackenroth L., Rump A., Schallner J., Beleggia F., Wollnik B., Striessnig J.* New gain-of-function mutation shows CACNA1D as recurrently mutated gene in autism spectrum disorders and epilepsy // *Hum. Mol. Genet*. 2017. V. 26. P. 2923–2932.
119. *Pochet R.* Calcium: The Molecular Basis of Calcium Action in Biology and Medicine. Kluwer Academic Publishers. 2000. 732 p.
120. *Popugaeva E., Pchitskaya E., Bezprozvanny I.* Dysregulation of neuronal calcium homeostasis in Alzheimer's disease – A therapeutic opportunity? // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2017. V. 483. P. 998–1004.
121. *Pourtavakoli A., Ghafouri-Fard S.* Calcium signaling in neurodevelopment and pathophysiology of autism spectrum disorders // *Mol. Biol. Rep*. 2022. V. 49. P. 10811–10823.
<https://doi.org/10.1007/s11033-022-07775-6>
122. *Prabhavalkar K.S., Poovanpallil N.B., Bhatt L.K.* Management of bipolar depression with lamotrigine: An antiepileptic mood stabilizer // *Front. Pharmacol*. 2015. V. 6. P. 242.
123. *Purcell S.M., Moran J.L., Fromer M., Ruderfer D., Solovieff N., Roussos P., O'Dushlaine C., Chambert K., Bergen S.E., Kahler A., Duncan L., Stahl E., Genovese G., Fernandez E., Collins M.O., Komiyama N.H., Choudhary J.S., Magnusson P.K., Banks E., Shakir K., Garmella K., Fennell T., DePristo M., Grant S.G., Haggarty S.J., Gabriel S., Scolnick E.M., Lander E.S., Hultman C.M., Sullivan P.F., McCarroll S.A., Sklar P.* A polygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia // *Nature*. 2014. V. 506. №7487. P. 185–190.
124. *Purves D., Augustine G., Fitzpatrick D., Hall W., LaMantia A.S., White L.* Neuroscience. Massachusetts: Sinauer Associates. 2012. P. 95, 147, 148.
125. *Qiu S., Qiu Y., Li Y. et al.* Genetics of autism spectrum disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses // *Transl. Psychiatry*. 2022 V. 12. P. 249.
<https://doi.org/10.1038/s41398-022-02009-6>
126. *Ripke S., Neale B.M., Corvin A., Walters J.T., Farh K.H., Holmans P.A. et al.* Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci // *Nature*. 2014. V. 511. № 7510. P. 421–427.
127. *Robison A.J.* Emerging role of CaMKII in neuropsychiatric disease // *Trends Neurosci*. 2014. V. 37. № 11. P. 653–62. Epub 2014 Jul 30.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.07.001>
128. *Ross C.A., Margolis R.L., Reading S.A.J., Pletnikov M., Coyle J.T.* Neurobiology of schizophrenia // *Neuron*. 2006. V. 52. P. 139–153.
129. *Sałaciak K., Koszałka A., Zmudzka E., Pytka K.* The Calcium/Calmodulin-Dependent Kinases II and IV as Therapeutic Targets in Neurodegenerative and Neuropsychiatric Disorders // *Int. J. Mol. Sci*. 2021.

- V. 22. P. 4307.
<https://doi.org/10.3390/ijms22094307>
130. *Salińska E., Łazarewicz J.W.* Role of calcium in physiology and pathology of neurons // *Postepy Biochem.* 2012. V. 58. № 4. P. 403–417.
 131. *Sandoval A., Duran P., Gandini M.A., Andrade A., Almanza A., Kaja S., Felix R.* Regulation of L-type CaV1.3 channel activity and insulin secretion by the cGMP–PKG signaling pathway // *Cell Calcium.* 2017. V. 66. P. 1–9.
 132. *Sarkar A., Irwin M., Singh A., Riccetti M., Singh A.* Alzheimer's disease: The silver tsunami of the 21st century // *Neural Regen. Res.* 2016. V. 11. № 5. P. 693–697.
 133. *Schmunk G., Gargus J.J.* Channelopathy pathogenesis in autism spectrum disorders // *Front. Genet.* 2013. V. 4. P. 222.
 134. *Selkoe D.J., Hardy J.* The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years // *EMBO Mol. Med.* 2016. V. 8. P. 595–608.
 135. *Sinnen B.L., Bowen A.B., Gibson E.S., Kennedy M.J.* Local and Use-Dependent Effects of beta-Amyloid Oligomers on NMDA Receptor Function Revealed by Optical Quantal Analysis // *J. Neurosci.* 2016. V. 36. P. 11532–11543.
 136. *Sofiuoglu M., Rosenheck R., Petrakis I.* Pharmacological treatment of comorbid PTSD and substance use disorder: Recent progress // *Addict. Behav.* 2014. V. 39. P. 428–433.
 137. *Soscia S.J., Kirby J.E., Washicosky K.J., Tucker S.M., Ingelsson M. et al.* The Alzheimer's Disease-Associated Amyloid β -Protein Is an Antimicrobial Peptide // *PLoS One.* 2010. 5. e9505
 138. *Splawski I., Timothy K.W., Sharpe L.M., Decher N., Kumar P., Bloise R., Napolitano C., Schwartz P.J., Joseph R.M., Condouris K. et al.* CaV1.2 Calcium Channel Dysfunction Causes a Multisystem Disorder Including Arrhythmia and Autism // *Cell.* 2004. V. 119. P. 19–31.
 139. *Splawski I., Yoo D.S., Stotz S.C., Cherry A., Clapham D.E., Keating M.T.* CACNA1H Mutations in Autism Spectrum Disorders // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. P. 22085–22091.
 140. *Stacey D., Cohen-Woods S., Toben C., Arolt V., Dannowski U., Baune B.T.* Evidence of increased risk for major depressive disorder in individuals homozygous for the high-expressing 5-HTTLPR/rs25531 (LA) allele of the serotonin transporter promoter // *Psychiatr. Genet.* 2013. V. 23. P. 222–223.
 141. *Stefani A., Spadoni F., Siniscalchi A., Bernardi G.* Lamotrigine inhibits Ca²⁺ currents in cortical neurons: Functional implications // *Eur. J. Pharmacol.* 1996. V. 307. P. 113–116.
 142. *Stevens F.C.* Calmodulin: an introduction // *Canadian J. Biochemistry and Cell Biology.* 1983. V. 61. № 8. P. 906–10.
 143. *Stratton M.M., Chao L.H., Schulman H., Kuriyan J.* Structural studies on the regulation of Ca²⁺/calmodulin dependent protein kinase II // *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2013. V. 23. №2. P. 292–301.
 144. *Sun S., Zhang H., Liu J., Popugaeva E., Xu N.J., Feske S., White C.L. 3rd, Bezprozvanny I.* Reduced Synaptic STIM2 Expression and Impaired Store-Operated Calcium Entry Cause Destabilization of Mature Spines in Mutant Presenilin Mice // *Neuron.* 2014. V. 82. P. 79–93.
 145. *Swayne L.A., Chen L., Hameed S., Barr W., Charlesworth E., Colicos M.A., Zamponi G.W., Braun J.E.* Crosstalk between huntingtin and syntaxin 1A regulates N-type calcium channels // *Mol. Cell. Neurosci.* 2005. V. 30. 339–351.
 146. *Tabaton M., Tamagno E.* The molecular link between beta- and gamma-secretase activity on the amyloid beta precursor protein // *Cell Mol. Life Sci.* 2007. V. 64. № 17. P. 2211–2218.
 147. *Takata A., Miyake N., Tsurusaki Y. et al.* Integrative analyses of de novo mutations provide deeper biological insights into autism spectrum disorder // *Cell Rep.* 2018. V. 22. P. 734–747
 148. *Tang T.-S., Tu H., Chan E.Y., Maximov A., Wang Z., Wellington C.L., Hayden M.R., Bezprozvanny I.* Huntingtin and huntingtin-associated protein 1 influence neuronal calcium signaling mediated by inositol-(1,4,5) triphosphate receptor type 1 // *Neuron.* 2003. V. 39. P. 227–239.
 149. *Toescu E.C., Verkhatsky A.* The importance of being subtle: small changes in calcium homeostasis control cognitive decline in normal aging // *Aging Cell.* 2007. V. 6. P. 267–273
 150. *Tong B.C.-T., Wu A.J., Li M., Cheung K.-H.* Calcium signaling in Alzheimer's disease & therapies // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.* 2018. 1865. P. 1745–1760.
 151. *Vallipuram J., Grenville J., Crawford D.A.* The E646D-ATP13A4 mutation associated with autism reveals a defect in calcium regulation. // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2010. V. 30. P. 233–246.
 152. *Venkiteswaran G., Hasan G.* Intracellular Ca²⁺ signaling and store-operated Ca²⁺ entry are required in *Drosophila* neurons for flight. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2009. V. 106. № 25. P. 10326–10331.
 153. *Vonsattel J.P., DiFiglia M.* Huntington Disease // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1998. V. 57. № 5. P. 369–384.
 154. *Walker F.O.* Huntington's disease // *Lancet.* 2007. V. 369. P. 218–228.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60111-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60111-1)
 155. *Wang S., Yabuki Y., Matsuo K., Xu J., Izumi H., Sakimura K., Saito T., Saido T.C., Fukunaga K.* T-type calcium channel enhancer SAK3 promotes dopamine and serotonin releases in the hippocampus in naive and amyloid precursor protein knock-in mice // *PLoS One.* 2018. V. 13. e0206986.
 156. *Ward M.W., Huber H.J., Weisova P., Duessmann H., Nicholls D.G., Prehn J.H.M.* Mitochondrial and plasma membrane potential of cultured cerebellar neurons during glutamate induced necrosis, apoptosis and tolerance // *J. Neuroscience.* 2007. V. 27. № 31. P. 8238–8249.
 157. *Weiergräber M., Henry M., Radhakrishna K., Hescheler J., Schneider T.* Hippocampal seizure resistance and reduced neuronal excitotoxicity in mice lacking the Cav2.3 E/R-type voltage-gated calcium channel // *J. Neurophysiol.* 2007. V. 97. V. 3660–3669.
 158. *Wiener H., Klei L., Calkins M., Wood J., Nimgaonkar V., Gur R., Bradford L.D., Richard J., Edwards N., Savage R.,*

- Kwentus J., Allen T., McEvoy J., Santos A., Gur R., Devlin B., Go R.* Principal components of heritability from neurocognitive domains differ between families with schizophrenia and control subjects // *Schizophr. Bull.* 2013. V. 39. № 2. P. 464–471.
159. *Wu G., Feder A., Wegener G., Bailey C., Saxena S., Charney D., Mathé A.A.* Central functions of neuropeptide Y in mood and anxiety disorders // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2011. V. 15. № 11. P. 1317–1331.
160. *Wu J., Ryskamp D.A., Liang X., Egorova P., Zakharova O., Hung G., Bezprozvanny I.* Enhanced Store-Operated Calcium Entry Leads to Striatal Synaptic Loss in a Huntington's Disease Mouse Model // *The J. Neuroscience.* 2016b. V. 36. P. 125–141.
161. *Wu J., Shih H.P., Vigont V., Hrdlicka L., Diggins L., Singh C., Mahoney M., Chesworth R., Shapiro G., Zimina O., Chen X., Wu Q., Glushankova L., Ahlijanian M., Koenig G., Mozhayeva G.N., Kaznacheyeva E., Bezprozvanny I.* Neuronal store-operated calcium entry pathway as a novel therapeutic target for Huntington's disease treatment // *Chem. Biol.* 2011. V. 18. P. 777–793.
162. *Xu J., Yabuki Y., Yu M., Fukunaga K.* T-type calcium channel enhancer SAK3 produces anti-depressant-like effects by promoting adult hippocampal neurogenesis in olfactory bulbectomized mice // *J. Pharmacol. Sci.* 2018. V. 137. P. 333–341.
163. *York B., Li F., Lin F., Marcelo K.L., Mao J., Dean A. et al.* Pharmacological inhibition of CaMKK2 with the selective antagonist STO-609 regresses NAFLD // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 11793.
164. *Zai G., Robbins T.W., Sahakian B.J., Kennedy J.L.* A review of molecular genetic studies of neurocognitive deficits in schizophrenia // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. V. 72. P. 50–67.
165. *Zamponi G.W.* Targeting voltage-gated calcium channels in neurological and psychiatric diseases // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2016. V. 15. P. 19–34.
166. *Zeidan-Chulia F., Rybarezyk-Filho J.L., Salmina A.B. et al.* Exploring the multifactorial nature of autism through computational systems biology: calcium and the rho GTPase RAC1 under the spotlight // *Neuro-Molecular. Med.* 2013. V. 15. № 2. P. 364–83
167. *Zeron M.M., Hansson O., Chen N., Wellington C.L., Leavitt B.R., Brundin P., Hayden M.R., Raymond L.A.* Increased sensitivity to N-methyl-D-aspartate receptor-mediated excitotoxicity in a mouse model of Huntington's disease // *Neuron.* 2002. V. 33. P. 849–860.
168. *Zhang H., Sun S., Wu L., Pchitskaya E., Zakharova O., Fon Tacer K., Bezprozvanny I.* Store-Operated Calcium Channel Complex in Postsynaptic Spines: A New Therapeutic Target for Alzheimer's Disease Treatment // *The J. Neuroscience.* 2016a. V. 36. P. 11837–11850.
169. *Zhang H., Wu L., Pchitskaya E., Zakharova O., Saito T., Saito T., Bezprozvanny I.* Neuronal Store-Operated Calcium Entry and Mushroom Spine Loss in Amyloid Precursor Protein Knock-In Mouse Model of Alzheimer's Disease // *J. Neurosci.* 2015b V. 35. P. 13275–13286.
170. *Zuccato C., Valenza M., Cattaneo E.* Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Targets in Huntington's // *Physiol. Rev.* 2010. V. 90. № 3. P. 905–981.

Calciopathies and Neuropsychic Disorders: Physiological and Genetic Aspects

N. A. Dyuzhikova¹ and M. B. Pavlova¹, *

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

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

Abstract—Calcium is a key and universal second messenger, an effective regulator of metabolic processes. Calciopathies – violations of the use of calcium in the cell, caused by dysfunction of the subunits of the ion channel and/or proteins regulating them, include abnormalities in the work of regulatory pathways and mitochondria, accompany neuropsychiatric diseases. The identification of associated genes of calcium metabolism and the study of the role of changes in their work in the determination of such conditions is important for the search for new molecular targets for targeted pharmacotherapy of mental disorders and concomitant diseases, and their prevention. The review is devoted to the consideration of physiological and genetic disorders in the regulation of calcium homeostasis, the relationship with psychoneuropathology of various origins, known and promising therapeutic approaches to their treatment, based on the impact on the processes of calcium metabolism and the activity of calcium response genes.

Keywords: calcium, calciopathies, neuropsychiatric disorders, physiological and genetic determination, gene expression, pharmacology

УДК 57.023;577.25;612.338

КАНАЛЫ-РЕЦЕПТОРЫ TRPV1 В ПАТОГЕНЕЗЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

© 2023 г. К. А. Дворникова^а, *, О. Н. Платонова^а, Е. Ю. Быстрова^а

^аЛаборатория interoцепции, ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: 691442@gmail.com

Поступила в редакцию 01.11.2022 г.

После доработки 23.01.2023 г.

Принята к публикации 25.01.2023 г.

Воспалительные заболевания кишечника (Inflammatory Bowel Disease, IBD), включая язвенный колит (Ulcerative colitis, UC) и болезнь Крона (Crohn's disease, CD), представляют собой группу хронических иммуноопосредованных заболеваний желудочно-кишечного тракта со сложной патофизиологией и патогенезом. Хотя точные патофизиологические и молекулярные механизмы, ассоциированные с IBD, изучены недостаточно, в последние годы получены данные об активации и изменении функций ноцицепторов и их сигнальных путей при воспалительном процессе и гипералгезии, в частности одна из ключевых ролей отводится каналу транзитного рецепторного ванилоидного потенциала 1 (TRPV1). Наибольший уровень экспрессии TRPV1 характерен для сенсорных нейронов, однако он способен экспрессироваться и другими типами клеток, включая эпителиальные клетки кишки и мочевого пузыря, иммунореактивные клетки, такие как лимфоциты, тучные и дендритные клетки, клетки эндотелия сосудов и др. Все большее число исследований на различных экспериментальных моделях, включая человека, демонстрирует, что активация каналов суперсемейства TRP, к которому относится и TRPV1, может существенно усиливать висцеральную гиперчувствительность, опосредовать развитие воспаления и боли. Обзор обобщает представленные в литературе данные, раскрывающие структуру, функции и потенциальную роль в патогенезе IBD канала-рецептора TRPV1. Большое внимание уделено обсуждению сигнальных путей, лежащих в основе модуляции TRPV1. Можно надеяться, что дальнейшие исследования в данной области будут способствовать лучшему пониманию общих механизмов формирования воспалительной и болевой реакции и выявлению новых терапевтических мишеней для лечения IBD.

Ключевые слова: TRP-каналы, TRPV1, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, воспаление

DOI: 10.31857/S0301179823020042, **EDN:** PLCCMZ

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника (IBD), включающие два основных типа расстройств: язвенный колит (UC) и болезнь Крона (CD), представляют собой группу хронических иммуноопосредованных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) со сложной патофизиологией и патогенезом [47]. Однако этиология IBD в настоящее время до конца неизвестна. В большинстве случаев воспалительные заболевания кишечника сопровождаются воспалительным и болевым синдромами, которые, согласно современным представлениям, по-видимому, взаимосвязаны и могут иметь общие механизмы. Так, предполагается, что воспаление создает предпосылки для формирования острой и хронической висцеральной боли при активных формах IBD [8, 18].

За последние годы были получены данные, свидетельствующие о важной роли канала транзитного рецепторного потенциала 1 (Transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) в развитии воспаления при IBD и ассоциированной с ним висцеральной гиперчувствительности [7, 12, 57]. TRPV1 представляет собой неселективный катионный канал, экспрессирующийся у млекопитающих, который может быть активирован алкалоидом капсаицином (ванилиламид 8-метил-6-ноненовой кислоты) или другими ванилоидами растительного происхождения, включая камфору и ультрамощный аналог капсаицина из *Euphorbia resinifera* – резинифератоксин, а также температурой ($t > 43^\circ\text{C}$), низким pH (< 6.0) или эндогенными лигандами, такими как анандамид (N-арахидоноил-этаноламин, AEA) [38]. Отмечается роль TRPV1 в модулировании активации и дифференцировки T-клеток, а также защитные эффекты

TRPV1 при воспалительных заболеваниях, опосредованных Т-клетками [35, 57]. Было установлено, что TRPV1 участвует в регуляции активации дендритных клеток слизистой оболочки толстой кишки и в поддержании иммунных ответов Т-хелперов 17 (T helper 17, Th17) на воспалительные стимулы [16]. Кроме того, сообщается о возможности сенсibilизации TRPV1 различными медиаторами воспаления, что, в свою очередь, приводит к возникновению абдоминальной боли [33]. При этом, несмотря на относительную изученность каналов TRPV1, до сих пор отсутствует четкое понимание их роли в патогенезе IBD.

Данный обзор посвящен обсуждению результатов исследований по изучению возможного влияния ионных каналов-рецепторов TRPV1, экспрессируемых внутренними сенсорными нейронами энтеральной нервной системы (intrinsic enteric nervous system, ENS) толстой кишки, на течение и прогрессирование IBD.

СТРУКТУРА КАНАЛА-РЕЦЕПТОРА TRPV1

Структура TRPV1 за последние годы была определена с помощью криоэлектронной микроскопии с высоким разрешением (3.4 Å), что позволило значительно расширить знания о строении и функциях канала [37]. *TRPV1 Homo sapiens* кодирует белок с молекулярной массой 95 кДа и состоит из 839 аминокислот, шести внутриклеточных N-концевых анкириновых повторов (ankyrin repeats, AR), шести трансмембранных сегментов (transmembrane segments, TM) S1–S6 с промежуточной порообразующей гидрофобной группой – поровой петлей и спиралью (Pore-loop, Pore-helix) между S5 и S6, и консервативной C-концевой последовательности TRP-бокса, ориентированной в сторону линкера S4–S5, что предполагает его важную роль в аллостерической модуляции канала TRPV1 (рис. 1) [9, 60]. TRPV1 представляет собой тетрамер, при этом шесть доменов AR, расположенных в области N-концевого участка, позволяют связывать кальмодулин (CaM) и АТФ, тем самым модулируя активацию TRPV1. C-конец содержит домен TRP и сайты связывания CaM и фосфатидилинозитол 4,5-бисфосфата (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2), который предположительно также может ингибировать канал TRPV1 [49]. В структуре TRPV1 помимо сайтов связывания капсаицина присутствует несколько сайтов фосфорилирования, через которые его активность может регулироваться различными киназами, включая протеинкиназы A и C (PKA и PKC), Ca²⁺/кальмодулин-зависимую киназу II (CaMKII), Src-киназу (C-terminal Src kinase) и Ca²⁺/кальмодулин-зависимую протеин фосфатазу PP2B (кальциневрин). Во внеклеточном петлевом домене аминокислотные остатки могут регулировать активацию TRPV1 протонами,

обеспечивая чувствительность к pH [57]. После активации TRPV1 внеклеточный Ca²⁺ поступает в клетки, а внутриклеточный пул Ca²⁺ высвобождается, тем самым увеличивая концентрацию внутриклеточного Ca²⁺, который впоследствии опосредует основную активность многих клеток, вызывая такие эффекты, как сокращение мышц, изменение активности нейронов, высвобождение медиаторов, пролиферацию клеток и апоптоз, а также регуляцию температуры тела и боль [30].

Согласно имеющимся данным, TRPV1 также может олигомеризоваться с другими субъединицами некоторых представителей семейства TRP, включая TRPV3 и TRPA1 [40]. При этом в ЖКТ TRPV1 часто коэкспрессируется с TRPA1 на капсаицин-чувствительных нейронах [14].

Структурной детерминантой десенсibilизации TRPV1 является связывание CaM с сайтами, расположенными на N- и C-концах.

В результате проведенных биоинформатических исследований, направленных на изучение первичной последовательности мембранных белков TRPV1 для прогнозирования потенциальных отличительных признаков функциональной и структурной последовательности, было выявлено эволюционное давление на белковые домены TRPV1 млекопитающих, свидетельствующее об отрицательном отборе и важности функций этих мембранных белков [15]. Примечательно, что существуют структурные различия между белками TRPV1 птиц и млекопитающих [58]. Эти различия приводят к разным реакциям на капсаицин. Так, капсаициновый карман представляет собой гидрофобную полость, образованную остатками Y512, S513, T551 и E571 в последовательности TRPV1 *Homo sapiens*. Первые два остатка сохраняются у разных видов, а T551 отличается у кролика и курицы, двух видов, нечувствительных к капсаицину. Соответственно, структурные различия между ортологами TRPV1 приводят к экспрессии каналов с различной чувствительностью к капсаицину у разных видов.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ И ФУНКЦИИ TRPV1

Более 60 лет назад венгерский фармаколог Nikolaus Jancsó обнаружил, что жгучая боль, которую вызывает капсаицин, индуцирована стимуляцией ноцицептивных афферентных нейронов, положив начало для дальнейшего изучения TRPV1. Szolcsányi и Jancsó-Gábor в 1975 г. предположили, что капсаицин стимулирует афферентные нейроны через определенные ванилоидные рецепторы в результате исследования взаимосвязи между структурой и активностью конгенеров капсаицина. Создание антагониста капсаицина – капсазепина и открытие специфических сайтов связывания резинифератоксина в дальнейшем

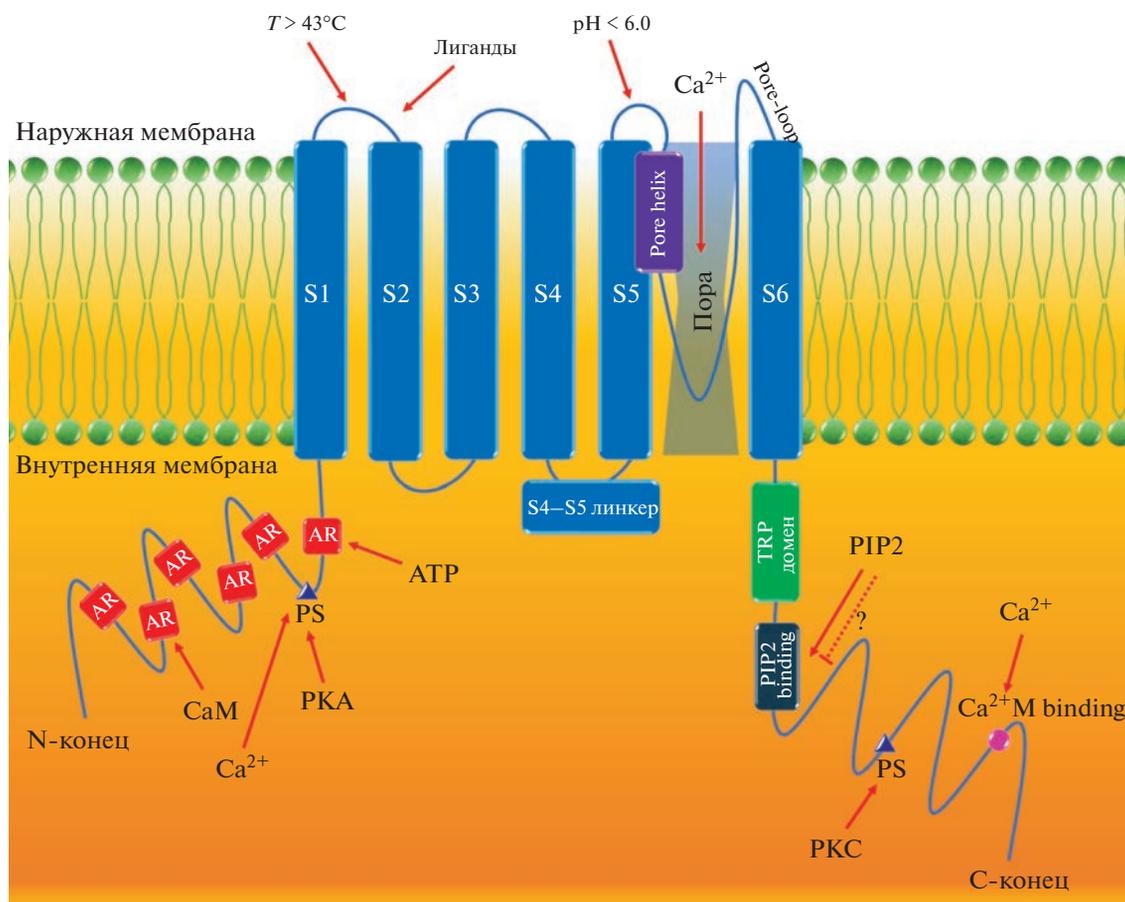


Рис. 1. Структура канала TRPV1. PKA – протеинкиназа A; PKC – протеинкиназа C; ATP – аденозинтрифосфат (АТФ); PIP2 – фосфатидилинозитол 4,5-бисфосфат; Ca²⁺M binding – Ca²⁺/кальмодулин-связывающий домен; PIP2 binding – PIP2-связывающий домен; AR – анкириновые повторы; PS – сайт фосфорилирования; CaM – кальмодулин; Pore-loop – поровая петля; Pore-helix – поровая спираль. Пунктирная линия означает предполагаемое воздействие.

предоставили доказательства этой теории [23]. В 1997 г. TRPV1 был идентифицирован как сенсор капсаицина на генетическом и функциональном уровне, впервые была признана роль каналов TRP в восприятии ряда химических веществ (куминовый альдегид, α -фелландрен (α -PHE), коричный альдегид, камфора, пиперин, эвгенол, гингерол и др.). Затем были идентифицированы другие каналы TRP с особыми характеристиками трансдукции для хемо-, термо- и механочувствительности, а также восприятия сладкого, горького, кислого, соленого вкусов и умами. Помимо этого, данные молекулярные сенсоры поддерживают хеместезис (химическая чувствительность, отличная от вкуса и запаха), поскольку они способны распознавать определенные химические вещества, включая ряд токсинов (этанол, резнифератоксин, VaTx1–3 (токсин пауков)) [22]. Способность TRPV1 активироваться не только капсаицином, но и такими стимулами как повышение температуры, ацидоз и болевые раздражители, привела к повышенному интересу и его ин-

тенсивным исследованиям в физиологии, медицине и фармакологии.

TRPV1 экспрессируется субпопуляцией периферических и центральных нейронов, например, в С- и А δ -волокнах нейронов ганглиев задних корешков (dorsal root ganglia, DRG), где он опосредует сенсорное восприятие, в частности ноцицепцию [44]. Также экспрессия TRPV1 характерна и для других типов клеток и тканей, включая почки, поджелудочную железу, матку, селезенку, желудок, тонкую кишку, легкие, печень, некоторые иммунные клетки. Активация TRPV1 приводит к повышению уровня кальция и последующему высвобождению сенсорных нейропептидов – кальцитонин ген-родственного пептида (Calcitonin Gene-Related Peptide, CGRP) и вещества P (substance P, SP), а также основных провоспалительных цитокинов, связанных с Т-хелперами 2 (T helper 2, Th2), таких как фактор некроза опухоли- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α), интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-6 (IL-6). Многие провоспалительные факторы, включая SP,

фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), брадикинин, простагландины, могут усиливать и повышать чувствительность TRPV1 [42].

При активации желудочной кислотой чувствительные к капсаицину нейроны высвобождают CGRP, который, в свою очередь, вызывает высвобождение соматостатина, ингибирующего дальнейшую секрецию кислоты. Капсазепин, блокатор TRPV1, ингибирует эффекты капсаицина на секрецию ионов бикарбоната эпителиальными клетками двенадцатиперстной кишки, уменьшает гиперемия слизистой оболочки желудка, индуцированную TRPV1. Капсазепин также уменьшает количество желудочной слизи, выделяемой в результате стимуляции протеазоактивируемого рецептора-2 (PAR-2) в желудке, что указывает на связь между PAR-2 и TRPV1. Капсазепин, с другой стороны, не влияет на склонность слизистой оболочки желудка к гиперемии при воздействии кислоты, но подавляет склонность двенадцатиперстной кишки к расширению сосудов. TRPV1 опосредует реакции, которые поддерживают гомеостаз слизистой оболочки передней кишки, но способствуют воспалению и повреждению тканей поджелудочной железы, подвздошной кишки и толстой кишки. Капсазепин, например, значительно уменьшает симптомы экспериментального панкреатита, вызванного церулином, илеита, вызванного токсином A *Clostridium difficile*, и колита, вызванного декстран сульфатом натрия (Dextran sulfate sodium, DSS) [23].

Сложные механизмы терморегуляции развились в процессе эволюции и включают в себя один из важных элементов — определение окружающей и внутренней температуры. Благодаря клонированию TRPV1, был исследован молекулярный механизм термосенсибилизации ($t > 43^{\circ}\text{C}$). Однако роль TRPV1 в устойчивом тепловом ответе на сегодняшний день далека от однозначного понимания, поскольку быстрая термоиндуцированная десенсибилизация (rapid heat-induced desensitization, Dh) следует за термоиндуцированной активацией (heat-induced activation, Ah) TRPV1 [39]. Так, было проведено сравнительное исследование каналов TRPV1 у мышей и утконоса, у которого отсутствует Dh. Взаимодействие между N- и C-концевыми доменами мышей, но не утконоса, вызвало конформационную перестройку в поре, ведущую к Dh. Мыши с нокаутом гена *TRPV1* нормально ощущали тепло, но в жаркой среде страдали от ожогов. Функциональное протекание процесса Ah *in vivo* у нокаутированных мышей показало, что десенсибилизация TRPV1 служит важным защитным механизмом против воздействия повышенных температур у млекопитающих.

Появляющиеся в последние годы данные указывают на существенную роль TRPV1 в процессах

нормального функционирования кишки и реализации ее защитных механизмов. TRPV1 экспрессируется внутренними и внешними нейронами в межмышечном и подслизистом сплетениях толстой кишки, а также в DRG, иннервирующих двенадцатиперстную кишку [62]. При этом, TRPV1 является важной мишенью для эндогенных лигандов — эндоканнабиноидов, воздействие которых определяет течение воспалительного процесса в кишке [36]. Известно, что кишка является богатым источником эндоканнабиноидов и ферментов, участвующих в их синтезе и метаболизме. Установлено, что реципрокные изменения в эндотелиальной системе на основе TRPV1 могут индуцировать гипералгезию и состояния, сопровождающиеся абдоминальной болью [20].

Имеющиеся данные также позволяют предполагать, что *TRPV1* является геном-супрессором опухолей. В частности, показано, что нормальный или повышенный уровень экспрессии TRPV1 может обеспечивать защиту от развития колоректального рака, индуцированного колитом, а дефицит TRPV1, наоборот, усугубляет течение заболевания, увеличивая рост опухолей в дистальном отделе толстой кишки, и снижает экспрессию противовоспалительных нейропептидов [53]. Кроме того, сообщается, что сверхэкспрессия TRPV1 подавляет пролиферацию эпителиальных клеток (intestinal epithelial cells, IEC) при раке кишечника и поджелудочной железы [35]. Дополнительно установлено, что капсаицин демонстрирует противораковую активность и его действие на клетки глиомы и уротелиального рака вызывает опосредованный TRPV1 Ca^{2+} -зависимый апоптоз [13]. В то же время, имеются данные, позволяющие предположить, что TRPV1 является прометастазным фактором [11]. При этом уточняется, что роль TRPV1 в метастазировании может зависеть от типа раковых клеток, что подразумевает канцеро- или тканеспецифические функции TRPV1. Следует отметить, что на сегодняшний день неизвестны точные механизмы прометастазного влияния TRPV1. Необходимо проведение дальнейших исследований с использованием комбинированных подходов сайленсинга или нокаута генов.

Несмотря на большое количество данных, подтверждающих участие TRPV1 и ассоциированных с ним сигнальных путей в ряде физиологических процессов, до сих пор нет однозначного понимания его роли в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, сопровождающихся воспалением, острой и/или хронической болью.

РОЛЬ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПУТИ TRPV1 В ПАТОГЕНЕЗЕ IBD

Течение IBD представляет собой хронический воспалительный иммуноопосредованный про-

цесс с высоким риском развития заболевания у генетически предрасположенных людей [5]. При этом, факторы окружающей среды и комменсальная микробиота также способны оказывать значительное влияние на течение IBD [45].

Изучение Т-клеточного ответа в патогенезе IBD играет ключевую роль при рассмотрении иммунных процессов в слизистых оболочках кишки в течение продолжительного времени. Комплекс проведенных исследований продемонстрировал значимость Т-клеток при формировании абсцессов воспаления при IBD. Так, были сформированы представления о двух типах воспаления: UC и CD. При UC происходит увеличение продукции основных провоспалительных цитокинов, связанных с Th2 – интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8) и TNF- α . CD развивается в результате избыточного ответа Т-хелперов 1 (T helper 1, Th1) и Th17 на интерлейкин-12 (IL-12), интерлейкин-18 (IL-18) и интерлейкин-23 (IL-23), продуцируемые антигенпрезентирующими клетками (antigen-presenting cell, APC) и макрофагами [52]. Центральная роль в регуляции ранних ответов на патогены отводится IL-23, продуцируемому в циклах врожденного и адаптивного ответа. Также было показано, что IL-23 индуцирует продукцию цитокинов Th17 врожденными лимфоидными клетками (ILC), что поддерживает дифференцировку в сторону популяции ILC3, сходной по фенотипу с клетками-индукторами лимфоидной ткани [64]. Отдельно отмечается важное значение гена *IL23R* в патогенезе CD, поскольку продукт гена участвует в дифференцировке Th17 и приводит к дисрегуляции продукции цитокинов. В целом можно заключить, что IL-23 является важной воспалительной молекулой при CD.

Установлено, что при IBD происходит выраженная инфильтрация APC и Т-клетками очагов воспаления [16]. При этом среди APC важную роль в инициации и регуляции иммунитета слизистой оболочки играют дендритные клетки [28]. Распознавание патогена паттерн-распознающими рецепторами (Pattern recognition receptors, PRRs) дендритных клеток приводит к активации костимуляторных молекул и главного комплекса гистосовместимости класса II (major histocompatibility complex II, MHC II). Впоследствии высвобождаемые цитокины контролируют дифференцировку наивных CD4⁺ Т-клеток в эффекторные линии [16].

В исследовании на мышах, имеющих мутацию *Trpv1*^{G564S/+} с конститутивно активным каналом TRPV1, было изучено влияние усиления/снижения функции TRPV1 на течение и восприимчивость к колиту. Экспрессия провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, интерлейкина-7 (IL-7), IL-12, IL-23, TNF- α и интерферона гамма (IFN- γ) в

тканях толстой кишки у мышей с мутацией *Trpv1*^{G564S/+} оказалась выше, чем у контроля, что свидетельствует об усилении функции TRPV1 и повышении восприимчивости мышей к колиту, вызванному декстрансульфатом натрия (Dextran sulfate sodium, DSS). Дополнительно было установлено, что усиление функции TRPV1 влияет на гомеостаз CD4⁺ Т-клеток толстой кишки при DSS-индуцированном колите. Уровни экспрессии IL-10, IL-17, IFN- γ и ключевого фактора транскрипции *Rorc* (RAR-related orphan receptor C), управляющих поляризацией Th17, были значительно повышены в CD4⁺ Т-клетках мышей *Trpv1*^{G564S/+} по сравнению с контролем. По-видимому, гомеостаз Т-клеток может способствовать дифференцировке Th17 и, следовательно, усугублять течение колита. В другом исследовании было показано, что для мышей с нокаутом TRPV1 (*Trpv1*^{-/-}) не характерно развитие поствоспалительной висцеральной гиперчувствительности и поведение, ассоциированное с болью, что также указывает на важную регуляторную роль TRPV1 при остром колите [33].

Согласно современным представлениям, воспаление при IBD создает предпосылки для формирования острой или хронической висцеральной боли. Первичные афферентные ноцицепторы на периферии передают сигналы вторичным нейронам в дорсальных рогах спинного мозга, а оттуда в головной мозг, вызывая ощущение острого дискомфорта или боли. Помимо этого, уникальность ноцицепторов заключается в возможности передавать антидромные сигналы путем высвобождения сигнальных молекул из стимулированных периферических окончаний. Взаимодействие и последующая продукция сигнальных молекул приводит к нейрогенному воспалению и сенсibilизации. Это явление представляет собой ключевой периферический механизм, посредством которого повреждение тканей способствует повышенной чувствительности к боли [31]. Болевые стимулы воспринимаются первичными афферентными сенсорными нейронами, в частности TRPV1-позитивными сенсорными нейронами кишки. При этом, несмотря на уже имеющиеся данные о том, что TRPV1 активируется и сенсibilизируется при воспалительных процессах, до сих пор отсутствует четкое понимание его роли в патогенезе IBD [25].

Активация TRPV1 в кишечнике приводит к увеличению секреторной активности, усилению кровотока и пролиферации IEC толстой кишки [18]. С другой стороны, TRPV1 также участвует в гипералгезии, которая опосредуется либо изменениями уровней экспрессии TRPV1, либо степенью его активации. TRPV1 в сенсорных нейронах толстой кишки активируется липидами, включая АЕА, а снижение температурного порога, опосре-

дованного воспалением, способствует активации рецептора при изменении температуры тела. В свою очередь, стимуляция капсаицином и родственными ванилоидными соединениями вызывает ощущение острой жгучей боли, сопровождающееся локальной вазодилатацией и воспалением [50]. Кроме того, активность TRPV1 модулируется при активации/ингибировании определенных сигнальных путей, сопровождаемая прямой сенсibilизацией или десенсibilизацией канала.

TRPV1 способен распознавать сигналы, ассоциированные с активацией фосфолипазы C (PLC), при этом некоторые подтипы реагируют на продукты липидного метаболизма, а другие — на инозитол-трифосфат (IP3)-опосредованное высвобождение Ca^{2+} . Ввиду этого, активация PLC нейротрансмиттерами или гормонами, как следствие, может приводить к активации и сенсibilизации TRPV1 [30]. Кроме того, TRPV1 может опосредовать сигналы рецепторов, связанных с G-белком (G-protein-coupled receptors, GPCR), на основе сайтов фосфорилирования на N-конце для PKA и PKC. Помимо этого, TRPV1 вовлечен в перекрестную нейроиммунную передачу и сигналинг, ассоциированные с высвобождением нейропептидов. Наиболее часто встречается для TRPV1-иммунопозитивных нервных волокон ко-экспрессия с CGRP и SP [12]. CGRP образуется в результате альтернативного процессинга PНК гена кальцитонина, играет защитную роль при воспалении и подавляет активность иммунных клеток [51]. Так, CGRP может ограничивать способность дендритных клеток и макрофагов к презентации антигенов и секреции провоспалительных цитокинов (например, TNF- α), а также индуцирует активацию IL-10 и сохраняет целостность слизистой оболочки [24]. Установлено, что введение мышам CGRP приводит к активации TGF- β -экспрессирующих CD4⁺Tim4⁺ макрофагов в толстой кишке, что может иметь терапевтический эффект для лечения воспаления [55]. Также имеются сведения о роли CGRP в провоспалительном процессе. В частности, CGRP может стимулировать миграцию T-клеток и высвобождение IFN- γ и IL-2 из T-хелперов [34]. SP, нейропептид, состоящий из 11 аминокислот, подобно CGRP служит мощным сосудорасширяющим средством, при этом индуцированная им вазодилатация зависит от высвобождения оксида азота (NO). SP модулирует иммунный ответ на микробную инфекцию и способствует активации тучных клеток, индуцируя высвобождение множества провоспалительных цитокинов и хемокинов [19]. Установлено, что в биоптатах тканей толстой и прямой кишки у пациентов с IBD наблюдается повышенный уровень SP, что, в свою очередь, может указывать на потенциальную провоспалительную роль SP [17]. При этом в другом исследовании сообщается о противовоспалительном терапевтическом дей-

ствии SP на течение колита. Так, на модели DSS-индуцированного колита у мышей SP способствовал подавлению воспаления за счет активации экспрессии IL-10 макрофагами типа M2, связанными с иммунной регуляцией, и регуляторными Treg-клетками, и ингибирования секреции TNF- α /IL-17, что в конечном счете привело к регенерации тканей при хронических повреждениях [27, 63]. Такие противоречивые наблюдения в отношении свойств CGRP и SP предположительно могут свидетельствовать о возможных двунаправленных функциях нейропептидов в норме и при патологических состояниях. Кроме того, существующие противоречия могут объясняться недостаточной изученностью эффектов CGRP и SP на воспалительный процесс. Необходимо проведение дальнейших исследований, в том числе для выяснения общих молекулярных механизмов, вовлекающих и TRPV1.

Повышенное количество TRPV1-позитивных нервных волокон у пациентов с IBD в толстой кишке коррелирует со степенью выраженности абдоминальной боли [16]. Следует отметить, что при экспериментальном DSS-индуцированном колите у мышей регистрировали увеличение TRPV1- и 5-HT₃-иммунопозитивных нервных волокон. При этом дополнительно экспрессию мPНК TRPV1 регистрировали и в IEC, эндотелии сосудов и иммунных клетках. Повышенная экспрессия приводила к значительному уменьшению количества рецепторов 5-гидрокситриптамина 4 подтипа (5-HT₄). Имеются данные, свидетельствующие о том, что NGF и глиальный нейротрофический фактор (GDNF) участвуют в сверхэкспрессии рецепторов TRPV1 и 5-HT₃. Указанные данные позволяют рассматривать нейротрофины в качестве потенциальных кандидатов, управляющих экспрессией этих рецепторов [41].

TRPV1 экспрессируется рядом иммунореактивных клеток (лимфоцитами, тучными клетками и дендритными клетками), продуцирующих целый спектр провоспалительных и противовоспалительных молекул, среди которых особый интерес представляет TNF- α . Было высказано предположение, что TNF- α играет определенную роль в патогенезе IBD, отвечая на воспалительные стимулы [12]. При этом иммунные клетки, продуцирующие этот и другие цитокины, прямо или опосредованно, вовлекая различные сигнальные пути, активируют сенсорные нейроны. Таким образом, мы полагаем, что будущие исследования, вероятно, будут сосредоточены на выяснении роли каналов-рецепторов TRPV1, экспрессирующихся не только на нейронах, но и на других типах клеток, в процессах, ассоциированных с развитием воспаления при IBD, а также на изучении их взаимодействия с различными элементами иммунной

системы и участия в нейроиммунных взаимодействиях.

Также на сегодняшний день представляет интерес рассмотрение роли TRPV1 в развитии воспалительного ответа при инфекционных воздействиях, обусловленных проникновением в организм различных патогенов, поскольку согласно существующим представлениям в некоторых случаях дебют IBD может быть ассоциирован с бактериальной или вирусной инфекцией; кроме того, течение заболевания может сопровождаться дисбиозом кишечника, избыточным ростом условно-патогенной микробиоты [26, 43, 48].

Возникновение сильной боли при развитии инфекционного процесса может быть следствием не только не прямой активации ноцицепторов провоспалительными и противовоспалительными компонентами иммунного ответа на инфекционный агент, но и результатом прямой активации ноцицепторов бактериальными или вирусными антигенами. Косвенно это подтверждается данными, полученными на модели колита у мышей при введении тринитробензенсульфоната (2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid, TNBS). Полученные данные демонстрируют возможность функционального взаимодействия между рецепторами врожденного иммунитета, такими как Toll-подобный рецептор 4 (Toll-like receptor, TLR4), и ванилоидными рецепторами TRPV1 [56]. Так, было показано, что активация TLR4 оказывает двойное влияние на передачу сигналов TRPV1 в периферических сенсорных нейронах, обеспечивая прямую сенсibilизацию TRPV1 и активацию экспрессии TRPV1. При этом активация или инактивация TLR4 предположительно может влиять на передачу сигналов TRPV1 посредством увеличения или уменьшения продукции провоспалительных цитокинов IFN- α , TNF- α , IL-1 и IL-6.

Ранее, в наших собственных экспериментах была исследована коэкспрессия рецепторов TLR4 и TRPV1 на уровне одиночного нейрона в межмышечном и подслизистом сплетениях двенадцатиперстной, тощей и ободочной кишки крысы. Проведенный анализ характера распределения нейронов в ганглиях кишки выявил, что TRPV1 экспрессируются преимущественно нейронами межмышечного сплетения, а TLR4 в основном нейронами подслизистого сплетения. Подобная разница может быть связана с функциональными особенностями экспрессирующих эти рецепторы нейронов. Присутствие TLR4 и TRPV1 в межмышечном и подслизистом сплетениях свидетельствует о возможности функционального взаимодействия между ними при бактериальной инвазии и воспалительных заболеваниях инфекционной природы. Также было установлено, что TLR4 в некоторых случаях экспрессируется

TRPV1-позитивными нейронами, на что указывает совместная локализация рецепторов TLR4 и TRPV1 [2, 3]. В другом исследовании было показано, что капсаицин увеличивает число TLR4-позитивных нейронов в межмышечном сплетении ободочной кишки крысы. Кроме того, введение специфического ингибитора рецептора TLR4 – 2-ацетамидопиранозида (2-Acetamidopyranoside, C34) приводило к достоверному уменьшению числа TRPV1-позитивных нейронов в межмышечном и подслизистом сплетениях ободочной кишки как у интактных крыс, так и у животных с острым TNBS-индуцированным колитом. Полученные данные позволили выдвинуть предположение о том, что одним из возможных механизмов возникновения висцеральной боли при бактериальной инвазии и IBD может быть стимуляция ноцицепторов посредством прямой активации TLR4, экспрессируемого на сенсорных нейронах. В свою очередь, TLR4 активируют TRPV1 путем внутриклеточной сигнализации, приводя к высвобождению CGRP [4].

Также нами было выдвинуто предположение о возможности модуляции экспрессии TLR4 гистамином и сенсibilизации TRPV1 через H1R-рецепторный путь [1]. Согласно имеющимся данным, гистамин может выступать в роли сенсibilизирующего агента, модулирующего ноцицептивные сигналы, в частности опосредованно через канал-рецептор TRPV1 [54]. Гистамин-индуцированная активация TRPV1 предположительно осуществляется через сигнальный путь PLC/ПКС, приводящий к фосфорилированию и сенсibilизации TRPV1 на сенсорных нейронах, а TLR4 способен регулировать паттерн экспрессии TRPV1, в том числе через сигнальные пути, ассоциированные с гистамином и его рецепторами. Сенсibilизация TRPV1 гистамином через H1R-рецепторный путь может обуславливать развитие висцеральной гиперчувствительности и соответствующих симптомов при IBD. Однако необходимо проведение дальнейших исследований для однозначного понимания указанных взаимосвязей.

Таким образом, значимость роли каналов-рецепторов TRPV1 при воспалительных процессах в кишечнике, ассоциированных с IBD, не вызывает сомнения (рис. 2). При этом, несмотря на тот факт, что исследования последних лет в существенной степени приблизили нас к раскрытию молекулярных механизмов и сигнальных путей, задействующих, в том числе, TRPV1, в настоящее время все еще недостаточно данных для полного и однозначного понимания всех взаимосвязей, лежащих в основе воспаления и висцеральной гиперчувствительности при IBD.

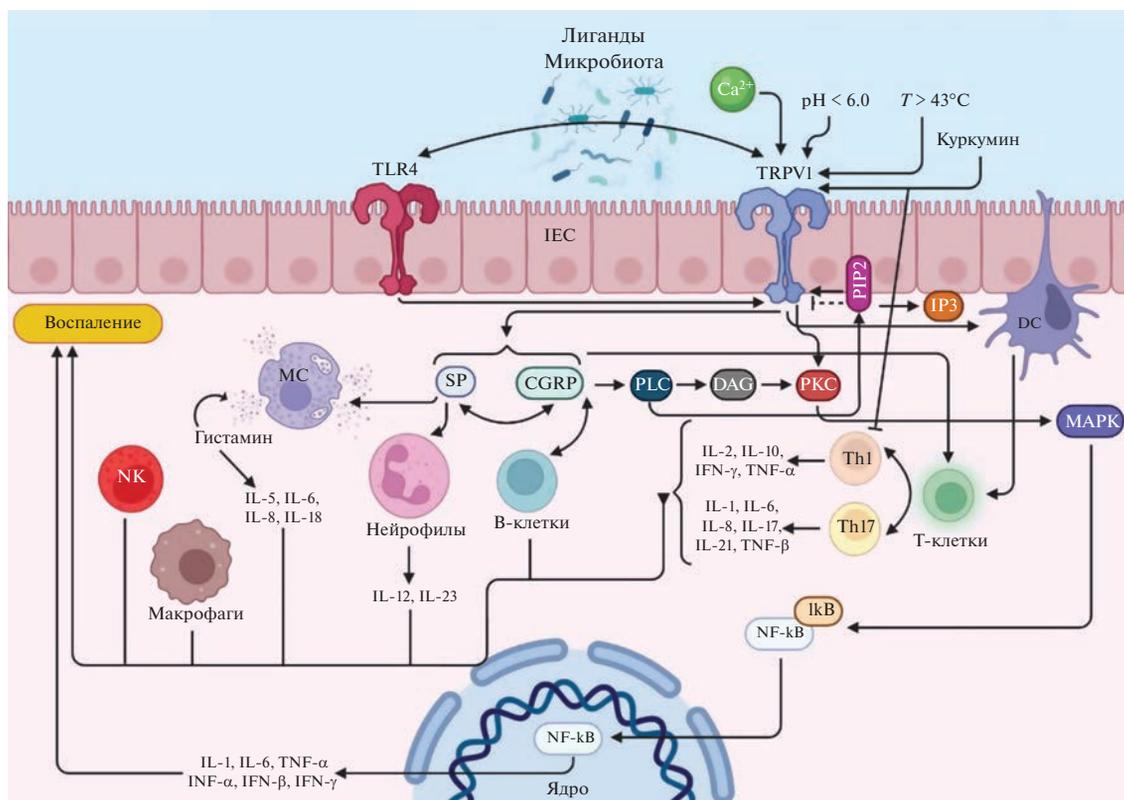


Рис. 2. Основные молекулярные пути TRPV1 при воспалении. IEC – кишечные эпителиальные клетки; IFN- α – интерферон альфа; IFN- β – интерферон бета; IFN- γ – интерферон гамма; TNF- α – фактор некроза опухоли- α ; TNF- β – фактор некроза опухоли- β ; Th1 – Т-хелперы 1; Th17 – Т-хелперы 17; IL-2 – интерлейкин-2; IL-5 – интерлейкин-5; IL-6 – интерлейкин-6; IL-8 – интерлейкин-8; IL-10 – интерлейкин-10; IL-12 – интерлейкин-12; IL-18 – интерлейкин-18; IL-23 – интерлейкин-23; CGRP – кальцитонин ген-родственный пептид; SP – вещество P; NK – естественные клетки-киллеры; MC – тучные клетки; PIP2 – фосфатидилинозитол 4,5-бисфосфат; IP3 – инозитол-трифосфат; PLC – фосфолипаза; DAG – диацилглицерол; PKC – протеинкиназа C; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; NF- κ B – транскрипционный ядерный фактор “каппа-би”; I κ B – киназа I κ B (IKK). Пунктирная линия означает предполагаемое воздействие. Создано с помощью BioRender.com.

НЕКОТОРЫЕ НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ IBD

В связи с увеличением заболеваемости IBD во всем мире, ростом частоты случаев у молодых пациентов, в настоящее время существует острая необходимость в разработке новых усовершенствованных подходов для лечения воспалительных заболеваний кишечника. Уже существующие способы терапии направлены, главным образом, на замедление прогрессирования заболевания, предотвращение его осложнений, уменьшение частоты рецидивов, выход в клиническую ремиссию. Так, например, терапия IBD может включать пероральное или местное применение 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), кортикостероидов, иммунодепрессантов, генно-инженерных биологических препаратов (анти-TNF- α терапия). При этом следует учитывать, что указанные группы препаратов в ряде случаев не приводят к желаемому клиническому ответу, кроме того, их применение может сопровождать-

ся тяжелыми побочными эффектами. В свете вышесказанного, разработка новых методов терапии IBD остается весьма актуальной задачей. В частности, изучение молекулярных путей, ассоциированных с IBD, поиск новых молекулярных мишеней позволит создавать инновационные “таргетные” препараты, обладающие точечным действием на тот или иной компонент сигнального пути, высокой эффективностью и безопасностью.

Среди новых разрабатываемых подходов к лечению IBD большой интерес вызывает возможность применения агонистов/антагонистов TRPV1. Так, отмечается, что антагонисты TRPV1 могут стать потенциальной терапевтической мишенью для лечения боли, т.к. они снижают чувствительность к ней [29]. Однако их клиническое применение ограничено рядом побочных эффектов, в частности таких как гипертермия. Тем не менее, современные препараты, нацеленные на TRPV1, могут быстро стать доступными в качестве анальгетиков следующего поколения для

широкого спектра болевых состояний, включая болевой синдром, ассоциированный с IBD.

На модели экспериментального колита у мышей было показано, что введение антагониста TRPV1 – ВСТС (4-(3-хлор-2-пиридинил)-N-[4-(1,1-диметилэтил) фенил]-1-пиперазинкарбоксамид) сопровождается ослаблением симптомов [10]. При этом TRPV1 функционально экспрессировался в CD4⁺ Т-клетках и способствовал индуцированному Т-клеточным антигенным рецептором (TCR) притоку Ca²⁺, передаче сигналов TCR и активации Т-клеток. В то же время введение ВСТС снижало высвобождение цитокинов из CD4⁺ Т-клеток, тем самым сдерживая провоспалительные Т-клеточные ответы. Следует отметить, что аналогичный эффект наблюдался и при наличии генетической делеции (в частности у мышей с фенотипом *Trpv1*^{-/-}).

Поскольку TRPV1 обладает консенсусными сайтами фосфорилирования для PKA и PKC, фосфорилирование делает канал чувствительным также и к агонистам, введение которых способно предотвращать его быструю десенсибилизацию [64]. При этом пероральное введение агонистов TRPV1, например, таких как капсаицин или полный адъювант Фрейнда (Complete Freund's Adjuvant, CFA), потенциально может приводить к уменьшению боли и гипералгезии, в том числе ассоциированных с IBD [21]. Однако, по-видимому, данный эффект является дозозависимым.

В последние годы было показано, что гепоксалин (HxA3 и HxB3, продукт метаболизма арахидоновой кислоты) и 12S-гидро-пероксиэйкозатетраеновая кислота (12(S)-HPETE) обладают способностью запускать мобилизацию Ca²⁺ в гетерологичной системе экспрессии (клеточная линия HEK), обуславливающей экспрессию каналов TRPV1 сенсорными нейронами [9]. В HEK TRPV1 активируется 9- и 13-гидрокси-октадекадиеновой кислотой (9- и 13-hydroxy-10E,12Z-octadecadienoic acid, 9- и 13-HODE), а также окисленными формами 9- и 13-оксо-октадекадиеновой кислоты (9- и 13-охо-10E,12Z-octadecadienoic acid, 9- и 13-охоODE), вызывая механическую аллодинию, тепловую сенсibilизацию и воспалительную гипералгезию [6]. Предполагается, что длинноцепочечные ненасыщенные N-ациламыды – простые липиды со структурой, состоящей из жирной кислоты (ацильной группы), также могут активировать TRPV1 [46]. Однако не определены механизмы, с помощью которых эти молекулы модулируют активацию/функционирование TRPV1. Также установлено, что другой агонист – лизофосфатидная кислота (lysophosphatidic acid, LPA), которая характеризуется повышенными уровнями продукции при воспалительных процессах и заболеваниях, связывается с C-концом TRPV1 и индуцирует одноканальную проводи-

мость, приводящую к большим макроскопическим токам [9]. Одноканальная проводимость может быть физиологически значимой, поскольку позволяет нейронам, экспрессирующим данный канал, деполяризоваться более эффективно при патологических состояниях. Перечисленные выше соединения в перспективе могут найти применение для лечения/ослабления симптомов IBD, однако необходимы дальнейшие исследования с целью оценки их клинической эффективности и безопасности.

Еще одним потенциальным терапевтическим средством является куркумин (диферулоилметан, (1E,6E)-1,7-бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-1,6-гептадиен-3,5-дион), который способен подавлять экспрессию Th1 и продукцию оксида азота (NO), контролируя активацию макрофагов [32]. Подавление воспаления происходит посредством избирательной блокировки рецепторов циклооксигеназы (cyclooxygenase-2, COX-2). Снижение активности Th1 также способствует подавлению перекрестного окисления липидов, и, как следствие, снижается повреждение тканей. Установлено, что ингибирование куркумином активности транскрипционного фактора NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB), связанного с продукцией воспалительных цитокинов и хемокинов, может представлять потенциальные терапевтические перспективы в качестве подхода для лечения IBD [61]. Ингибирующее действие куркумина на экспрессию NF-κB модулирует путь NF-κB/IκB (киназа IκB (IKK)). В свою очередь, куркумин предотвращает деградацию IκB, и, как следствие, блокирует активирующую передачу сигналов киназы. Ингибиторные свойства куркумина также были показаны в отношении передачи сигналов IFN-γ в IEC толстой кишки [32]. Установлено, что пероральное введение куркумина ослабляет висцеральную гипералгезию, связанную с DSS-индуцированным колитом у крыс, путем ингибирования экспрессии TRPV1 в воспаленной толстой кишке и афферентных нейронах DRG. Кроме того, данные *in vitro* показали, что куркумин может ингибировать фосфорилирование и последующую мембранную транслокацию TRPV1, что предположительно подтверждает гипотезу о том, что куркумин имеет терапевтическое значение при висцеральной гипералгезии за счет ингибирования фосфорилирования TRPV1 [59].

Таким образом, в ближайшем будущем не исключено появление новых методов эффективной терапии IBD с использованием подходов, основанных на понимании молекулярных механизмов функционирования TRPV1 и ассоциированных с ним сигнальных путей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ исследований, посвященных изучению роли TRPV1 и ассоциированных с ним сигнальных путей при воспалительном ответе и гипералгезии, позволяет рассматривать данный канал-рецептор в качестве одного из ключевых участников патофизиологических процессов, лежащих в основе IBD. При этом тот факт, что TRPV1 экспрессируется не только нейронами, но и другими типами клеток, в том числе клетками иммунной системы, по-видимому, указывает на его прямую или косвенную роль в нейроиммунных взаимодействиях, обеспечивающих нормальное функционирование кишки и реализацию ее защитных механизмов. Тем не менее, реальные молекулярные механизмы, лежащие в основе нейроиммунных взаимодействий с участием TRPV1 и его сигнальных путей, обуславливающих формирование воспалительной и болевой реакций при IBD, достаточно сложны, неоднозначны и требуют дальнейшего изучения.

Отдельного внимания заслуживает рассмотрение роли TRPV1 в развитии воспалительного ответа при инфекционных воздействиях, обусловленных проникновением в организм различных патогенов, выступающих в роли триггеров, которые индуцируют или ухудшают течение IBD. Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют предположить, что рецепторы врожденного иммунитета TLRs, являющиеся первой линией защиты организма от инфекционных агентов, способны модулировать паттерн экспрессии TRPV1, прямо или опосредованно, тем самым индуцируя развитие висцеральной гиперчувствительности и соответствующих симптомов, ассоциированных с IBD.

Можно надеяться, что дальнейшие исследования в данной области позволят получить новые сведения о роли каналов-рецепторов TRPV1 в этиологии и патогенезе IBD, в перспективе обеспечив разработку инновационных терапевтических подходов в лечении указанной группы заболеваний, например, на основе агонистов/антагонистов TRPV1 или компонентов ассоциированных с ним сигнальных путей.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Быстрова Е.Ю., Дворникова К.А., Платонова О.Н., Ноздрачев А.Д. Модулирующая роль гистамина в нейроиммунных взаимодействиях // Молекулярная медицина. 2021. Т. 19. № 3. С. 17. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-03-03>
2. Филиппова Л.В. и др. Особенности локализации паттерн-распознающих и ванилоидных рецепто-

ров в нервных сплетениях кишки крысы // Докл. Академии наук. Федеральное государственное бюджетное учреждение “Российская академия наук”. 2013. Т. 452. № 3. С. 342. <https://doi.org/10.1134/S0012496613050074>

3. Филиппова Л.В., Быстрова Е.Ю., Малышев Ф.С. и др. Экспрессия паттерн-распознающих рецепторов ноцицептивными метасимпатическими нейронами // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159. № 2. С. 209. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2934-5>
4. Филиппова Л.В., Федорова А.В., Ноздрачев А.Д. Механизм активации энтеральных ноцицептивных нейронов посредством взаимодействия рецепторов TLR4 и TRPV1 // Докл. Академии наук. Федеральное государственное бюджетное учреждение “Российская академия наук”, 2018. Т. 479. № 1. С. 99. <https://doi.org/10.7868/S0869565218010243>
5. Agrawal M. et al. Multiomics to elucidate inflammatory bowel disease risk factors and pathways // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2022. Т. 19. № 6. P. 399. <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00593-y>
6. Alsalem M. et al. The contribution of the endogenous TRPV1 ligands 9-HODE and 13-HODE to nociceptive processing and their role in peripheral inflammatory pain mechanisms // Brit. J. Pharmacol. 2013. V. 168. № 8. P. 1961. <https://doi.org/10.1111/bph.12092>
7. Balemans D., Boeckxstaens G.E., Talavera K., Wouters M.M. Transient receptor potential ion channel function in sensory transduction and cellular signaling cascades underlying visceral hypersensitivity // American J. Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. 2017. V. 312. № 6. P. G635. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00401.2016>
8. Beckers A.B. et al. Review article: transient receptor potential channels as possible therapeutic targets in irritable bowel syndrome // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2017. V. 46. № 10. P. 938. <https://doi.org/10.1111/apt.14294>
9. Benítez-Angeles M., Morales-Lázaro S.L., Juárez-González E., Rosenbaum T. TRPV1: structure, endogenous agonists, and mechanisms // International J. Molecular Sciences. 2020. V. 21. № 10. P. 3421. <https://doi.org/10.3390/ijms21103421>
10. Bertin S. et al. The ion channel TRPV1 regulates the activation and proinflammatory properties of CD4⁺ T cells // Nature Immunology. 2014. V. 15. № 11. P. 1055. <https://doi.org/10.1038/ni.3009>
11. Bujak J.K. et al. Inflammation, cancer and immunity—implication of TRPV1 channel // Front. Oncol. 2019. V. 9. P. 1087. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01087>
12. Chen Y. et al. Transient receptor potential channels and inflammatory bowel disease // Front. Immunol. 2020. V. 11. P. 180. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00180>

13. *Clark R., Lee S.H.* Anticancer properties of capsaicin against human cancer // *Anticancer Research*. 2016. V. 36. № 3. P. 837.
14. *Csekő K., Beckers B., Keszthelyi D., Helyes Z.* Role of TRPV1 and TRPA1 ion channels in inflammatory bowel diseases: potential therapeutic targets? // *Pharmaceuticals*. 2019. V. 12. № 2. P. 48. <https://doi.org/10.3390/ph12020048>
15. *Donate-Macian P., Peralvarez-Marin A.* Dissecting domain-specific evolutionary pressure profiles of transient receptor potential vanilloid subfamily members 1 to 4 // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 10. P. e110715. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110715>
16. *Duo L. et al.* Gain of function of ion channel TRPV1 exacerbates experimental colitis by promoting dendritic cell activation // *Molecular Therapy-Nucleic Acids*. 2020. V. 22. P. 924. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.10.006>
17. *El-Salhy M. et al.* Gastrointestinal neuroendocrine peptides/amines in inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol*. 2017. V. 23. № 28. P. 5068. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i28.5068>
18. *Flynn S., Eisenstein S.* Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis // *Surgical Clinics*. 2019. V. 99. № 6. P. 1051. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.08.001>
19. *Green D.P. et al.* A mast-cell-specific receptor mediates neurogenic inflammation and pain // *Neuron*. 2019. V. 101. № 3. P. 412. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.01.012>
20. *Hasenoehrl C., Taschler U., Storr M., Schicho R.* The gastrointestinal tract—a central organ of cannabinoid signaling in health and disease // *Neurogastroenterology & Motility*. 2016. V. 28. № 12. P. 1765. <https://doi.org/10.1111/nmo.12931>
21. *Ho K.W., Ward N.J., Calkins D.J.* TRPV1: a stress response protein in the central nervous system // *Amer. J. Neurodegen. Dis*. 2012. V. 1. № 1. P. 1.
22. *Holzer P.* Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system // *Pharmacology & Therapeutics*. 2011. V. 131. № 1. P. 142. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.03.006>
23. *Holzer P.* TRPV1 and the gut: from a tasty receptor for a painful vanilloid to a key player in hyperalgesia // *Europ. J. Pharmacol*. 2004. V. 500. № 1(3). P. 231. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.028>
24. *Holzmann B.* Antiinflammatory activities of CGRP modulating innate immune responses in health and disease // *Current Protein & Peptide Science*. 2013. V. 14. № 4. P. 268. <https://doi.org/10.2174/13892037113149990046>
25. *Horie S., Tashima K., Matsumoto K.* Gastrointestinal spice sensors and their functions // *Yakugaku Zasshi: J. Pharmaceutical Society of Japan*. 2018. V. 138. № 8. P. 1003. <https://doi.org/10.1248/yakushi.17-00048-1>
26. *Hubbard V.M., Cadwell K.* Viruses, autophagy genes, and Crohn's disease // *Viruses*. 2011. V. 3. № 7. P. 1281. <https://doi.org/10.3390/v3071281>
27. *Hwang D.Y., Kim S., Hong H.S.* Substance-P ameliorates dextran sodium sulfate-induced intestinal damage by preserving tissue barrier function // *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2018. V. 15. № 1. P. 63. <https://doi.org/10.1007/s13770-017-0085-7>
28. *Iacomino G. et al.* IBD: Role of intestinal compartments in the mucosal immune response // *Immunobiology*. 2020. V. 225. № 1. P. 151849. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.09.008>
29. *Iftinca M., Defaye M., Altier C.* TRPV1-targeted drugs in development for human pain conditions // *Drugs*. 2021. V. 81. № 1. P. 7. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01429-2>
30. *Jeong K.Y., Seong J.* Neonatal capsaicin treatment in rats affects TRPV1-related noxious heat sensation and circadian body temperature rhythm // *J. Neurological Sciences*. 2014. V. 341. № 1–2. P. 58. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.03.054>
31. *Julius D.* TRP channels and pain // *Ann. Rev. Cell Develop. Biol*. 2013. V. 29. P. 355. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-101011-155833>
32. *Karthikeyan A. et al.* Curcumin and its modified formulations on inflammatory bowel disease (IBD): The story so far and future outlook // *Pharmaceutics*. 2021. V. 13. № 4. P. 484. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040484>
33. *Lapointe T.K. et al.* TRPV1 sensitization mediates post-inflammatory visceral pain following acute colitis // *American J. Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2015. V. 309. № 2. P. G87. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00421.2014>
34. *Li F.J. et al.* Calcitonin gene-related peptide is a promising marker in ulcerative colitis // *Digestive Dis. Sci. Enc.* 2013. V. 58. № 3. P. 686. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2406-y>
35. *Li L. et al.* The impact of TRPV1 on cancer pathogenesis and therapy: a systematic review // *Int. J. Biol. Sci. Enc.* 2021. V. 17. № 8. P. 2034. <https://doi.org/10.7150/ijbs.59918>
36. *Li Y. et al.* Endocannabinoid activation of the TRPV1 ion channel is distinct from activation by capsaicin // *J. Biol. Chem*. 2021. V. 297. № 3. P. 1. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101022>
37. *Liao M., Cao E., Julius D., Cheng, Y.* Structure of the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy // *Nature*. 2013. V. 504. № 7478. P. 107. <https://doi.org/10.1038/nature12822>
38. *Luo C. et al.* Upregulation of the transient receptor potential vanilloid 1 in colonic epithelium of patients with active inflammatory bowel disease // *Int. J. Clin. Exp. Pathol*. 2017. V. 10. № 11. P. 11335.
39. *Luo L. et al.* Molecular basis for heat desensitization of TRPV1 ion channels // *Nature Comm*. 2019. V. 10.

- № 1. P. 1.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-09965-6>
40. *Martinez G.Q., Gordon S.E.* Multimerization of Homo sapiens TRPA1 ion channel cytoplasmic domains // *PloS One*. 2019. V. 14. № 2. P. e0207835.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207835>
 41. *Matsumoto K. et al.* Experimental colitis alters expression of 5-HT receptors and transient receptor potential vanilloid 1 leading to visceral hypersensitivity in mice // *Laboratory Investigation*. 2012. V. 92. № 5. P. 769.
<https://doi.org/10.1038/labinvest.2012.14>
 42. *Melnick C., Kaviany M.* Thermal actuation in TRPV1: Role of embedded lipids and intracellular domains // *J. Theor. Biol.* 2018. V. 444. P. 38.
<https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2018.02.004>
 43. *Mirsepasi-Lauridsen H.C. et al.* Disease-specific enteric microbiome dysbiosis in inflammatory bowel disease // *Front. Med.* 2018. V. 5. P. 304.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00304>
 44. *Palkar R., Lippoldt E.K., McKemy D.D.* The molecular and cellular basis of thermosensation in mammals // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015. V. 34. P. 14.
<https://doi.org/10.1016/j.conb.2015.01.010>
 45. *Quraishi M.N., Shaheen W., Oo Y.H., Iqbal T.H.* Immunological mechanisms underpinning faecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease // *Clinical & Experimental Immunology*. 2020. V. 199. № 1. P. 24.
<https://doi.org/10.1111/cei.13397>
 46. *Raboune S. et al.* Novel endogenous N-acyl amides activate TRPV1-4 receptors, BV-2 microglia, and are regulated in brain in an acute model of inflammation // *Front. Cell. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 195.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00195>
 47. *Roda G. et al.* Crohn's disease // *Nature Reviews Disease Primers*. 2020. V. 6. № 1. P. 1.
<https://doi.org/10.1038/s41572-020-0156-2>
 48. *Rowan C. et al.* Severe symptomatic primary CMV infection in inflammatory bowel disease patients with low population seroprevalence // *Gastroenterology Research and Practice*. 2018. V. 2018. № 1029401. P. 1
<https://doi.org/10.1155/2018/1029401>
 49. *Senning E.N. et al.* Regulation of TRPV1 ion channel by phosphoinositide (4, 5)-bisphosphate: the role of membrane asymmetry // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. № 16. P. 10999.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M114.553180>
 50. *Shuba Y.M.* Beyond neuronal heat sensing: diversity of TRPV1 heat-capsaicin receptor-channel functions // *Front. Cell. Neurosci.* 2021. V. 14. P. 612480.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2020.612480>
 51. *Sousa-Valente J., Brain S.D.* A historical perspective on the role of sensory nerves in neurogenic inflammation // *Seminars in Immunopathology*. 2018. V. 40. № 3. P. 229. Springer Berlin Heidelberg.
<https://doi.org/10.1007/s00281-018-0673-1>
 52. *Uhlig H.H., Powrie F.* Translating immunology into therapeutic concepts for inflammatory bowel disease // *Ann. Rev. Immunol.* 2018. V. 36. P. 755.
<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053055>
 53. *Vinuesa A.G. et al.* Vanilloid Receptor-1 Regulates Neurogenic Inflammation in Colon and Protects Mice from Colon Cancer TRPV-1 Protects from Colitis-Associated Cancer // *Cancer Research*. 2012. V. 72. № 7. P. 1705.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-11-3693>
 54. *Wouters M.M. et al.* Histamine receptor H1-mediated sensitization of TRPV1 mediates visceral hypersensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2016. V. 150. № 4. P. 875.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.034>
 55. *Wu W. et al.* The CGRP/macrophage axis signal facilitates inflammation recovery in the intestine // *Clinical Immunology*. 2022. P. 109154.
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109154>
 56. *Wu Y. et al.* TLR4 mediates upregulation and sensitization of TRPV1 in primary afferent neurons in 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfate-induced colitis // *Molecular Pain*. 2019. V. 15. P. 1744806919830018.
<https://doi.org/10.1177/1744806919830018>
 57. *Xiao T., Sun M., Kang J., Zhao C.* Transient Receptor Potential Vanilloid1 (TRPV1) Channel Opens Sesame of T Cell Responses and T Cell-Mediated Inflammatory Diseases // *Front. Immunol.* 2022. P. 2205.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.870952>
 58. *Yang F. et al.* Structural mechanism underlying capsaicin binding and activation of the TRPV1 ion channel // *Nat. Chem. Biol.* 2015. V. 11. № 7. P. 518.
<https://doi.org/10.1038/nchembio.1835>
 59. *Yang M. et al.* Oral administration of curcumin attenuates visceral hyperalgesia through inhibiting phosphorylation of TRPV1 in rat model of ulcerative colitis // *Molecular Pain*. 2017. V. 13. P. 1744806917726416.
<https://doi.org/10.1177/1744806917726416>
 60. *Yue W.W.S. et al.* TRPV1 drugs alter core body temperature via central projections of primary afferent sensory neurons // *Elife*. 2022. V. 11. P. e80139.
<https://doi.org/10.7554/eLife.80139>
 61. *Zhang T. et al.* NF-κB signaling in inflammation and cancer // *MedComm*. 2021. V. 2. № 4. P. 618.
<https://doi.org/10.1002/mco2.104>
 62. *Zhang Y.Z., Li Y.Y.* Inflammatory bowel disease: pathogenesis // *World J. Gastroenterology: WJG*. 2014. V. 20. № 1. P. 91.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>
 63. *Zhuang H. et al.* Tiliroside ameliorates ulcerative colitis by restoring the M1/M2 macrophage balance via the HIF-1α/glycolysis pathway // *Front. Immunol.* 2021. V. 12. P. 649463.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.649463>
 64. *Zielińska M. et al.* Role of transient receptor potential channels in intestinal inflammation and visceral pain: novel targets in inflammatory bowel diseases // *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015. V. 21. № 2. P. 419.
<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000234>

TRPV1 Channel in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease

К. А. Dvornikova^{1, *}, О. N. Platonova¹, and Е. Yu. Bystrova¹

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

*e-mail: 691442@gmail.com

Abstract—Inflammatory Bowel Disease (IBD) including Ulcerative colitis (UC) and Crohn’s disease (CD) is a group of chronic immune-mediated diseases of the gastrointestinal tract (GIT) with complex pathophysiology and pathogenesis. Although the exact pathophysiological mechanisms are poorly understood, in recent years, studies have described the activation and alteration of nociceptor functions and their signaling pathways in the inflammation development in IBD and associated hyperalgesia, in particular, the key role of the transient receptor potential vanilloid channel 1 (TRPV1) has been demonstrated. The highest expression level of TRPV1 is specific for sensory neurons, however, it can also be expressed by other cell types, including epithelial cells of the intestine and bladder, immunoreactive cells such as lymphocytes, mast and dendritic cells, vascular endothelial cells, etc. An increasing number of studies in various experimental models, including humans, demonstrate that activation of the TRP superfamily channels, which includes TRPV1, can significantly enhance visceral hypersensitivity, mediate the development of inflammation and pain. In this review, we highlight the present knowledge on the structure, functions and potential role of TRPV1 in the pathogenesis of IBD. Much attention is paid to the discussion of the signaling pathways underlying TRPV1 modulation. We propose that further research in this area will contribute to a better understanding of the general mechanisms of inflammatory and pain response formation and may facilitate the development of new therapeutic targets for the treatment of IBD.

Keywords: TRP channels, TRPV1, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn’s disease, inflammation

УДК 612

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ ТРОМБОЦИТОВ И ЗНАЧЕНИЕ КОРРЕКЦИИ ИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

© 2023 г. Л. И. Бурячковская^{а, *}, Н. В. Ломакин^{б, с, **},
Е. Г. Попов^{а, ***}, А. М. Мелькумянц^{а, д, ****}

^аФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
им. академика Е.И. Чазова” Минздрава России, Москва, 121552 Россия

^бФГБУ “Центральная клиническая больница с поликлиникой” Управления делами Президента РФ,
Москва, 119285 Россия

^сФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Минздрава России,
Москва, 125993 Россия

^дФГАОУ ВО “Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)”,
Московская область, Долгопрудный, 141701 Россия

*e-mail: livbur@mail.ru

**e-mail: lomakinnikita@gmail.com

***e-mail: info@biola.ru

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

Поступила в редакцию 24.11.2022 г.

После доработки 28.12.2022 г.

Принята к публикации 15.01.2023 г.

Тромбоциты играют ключевую роль в развитии тромбоза и воспаления. Они являются ключевыми участниками патологического тромбоза в силу своей способности прикрепляться к поврежденным участкам кровеносных сосудов и дальнейшему накоплению в местах нарушения. Хотя активацию и адгезию тромбоцитов следует рассматривать как физиологический ответ на внезапную трещину или разрыв атеросклеротической бляшки, что в конечном итоге способствует ее репарации, неконтролируемое прогрессирование такого процесса в коронарных артериях может завершиться образованием окклюзирующего просвета сосуда тромба, приводящего к развитию инфаркта миокарда. Настоящий обзор посвящен, в основном, рассмотрению коррекции функции тромбоцитов с помощью антитромбоцитарных препаратов, которые обусловили существенные позитивные изменения в борьбе с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда.

Ключевые слова: функции тромбоцитов, активация тромбоцитов, протеомика, тромбоз, острый коронарный синдром, антитромбоцитарная терапия

DOI: 10.31857/S0301179823020029, **EDN:** PLBXMS

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоциты человека представляют собой циркулирующие в крови клетки малого размера, лишенные ядра, но сохранившие способность к самостоятельному синтезу. Они участвуют во многих важных физиологических процессах, включая гемостаз, иммунитет, воспаление, транспорт веществ, защиту организма от бактерий и вирусов, метастазирование раковых клеток (рис. 1).

Однако, несмотря на их значительное преобразование в ходе эволюции, безъядерные тромбоциты являются уникальными для млекопитающих. Они обладают богатым рецепторным аппара-

ратом, большим количеством внутриклеточных гранул, расширенной открытой канальцевой системой, способностью к синтезу белков, высокой подвижностью, что позволяет им эффективно и быстро принимать разные сигналы в сосудистой сети и осуществлять координацию с другими клетками крови, такими как эндотелиоциты, лейкоциты и эритроциты. Анализируя такие свойства тромбоцитов, некоторые авторы сравнивают их с созданными человеком беспилотными летательными аппаратами дронами, находя сходство с точки зрения общей автономности, маневренности и энергозатратности [76].

Эволюционно тромбоциты как отдельная клетка с ядром появились у хрящевых рыб [113], а



Рис. 1. Участие тромбоцитов в разных физиологических процессах в организме.

затем были обнаружены у костистых рыб [12, 82]. В крови всех животных, относящихся к следующим за ними классам (земноводные, пресмыкающиеся, птицы), тромбоциты ядерные. И только у представителей класса млекопитающих они безъядерные, т.е. эволюционно именно при переходе к этому классу организмов происходит потеря ядра. Существует мнение, что это произошло для снижения уровня потребления кислорода и снижения затрат энергии на поддержание обменных процессов в самих ядрах клеток [13].

Потеря ядра и в результате этого отсутствие ДНК не привело к утере тромбоцитами способности к синтезу белков и других веществ. Сохранение этой способности впервые было обнаружено А. Warshaw в 1967 г. [121], но было воспринято скептически из-за противоречия с устоявшимися представлениями о механизмах синтеза белка. Однако накопление данных, подтверждающих такую способность тромбоцитов человека, привело к пониманию существования способности тромбоцитов человека к самостоятельному синтезу большого числа веществ и с тех пор взгляд на них как на полноценные клетки, несмотря на отсутствие ядра, окончательно утвердился [124].

Большая часть транскриптом поступает в тромбоциты из их родительской клетки мегакариоцита при тромбопоэзе, а меньшая часть может быть получена путем синтеза или переноса из других клеток или плазмы в кровотоке [49].

Богатый и сложный транскриптом содержит мРНК, микроРНК, длинную некодирующую РНК, несколько пре-мессенджерных РНК (пре-мРНК)

и кольцевую РНК [103]. Тромбоциты способны трансформировать пре-мРНК сигнал-зависимым образом с образованием мРНК, которые могут транслироваться в белки, влияющие на функциональные реакции, а микроРНК не только регулируют прямые функции этих клеток, но и участвуют в межклеточных взаимодействиях и реакциях клетки-хозяина [52].

Патогены, бактериальные продукты и системные агонисты могут запускать сплайсинг эти пре-мРНК с образованием мРНК, которые транслируются в белки [102]. Показано, что транскриптом тромбоцитов изменяется при заболеваниях почек, сепсисе, инфаркте миокарда, цереброваскулярных заболеваниях, раке, гипертонии, волчанке и других заболеваниях [90, 53]. Тромбоциты являются основным источником циркулирующих микроРНК со значительным регуляторным потенциалом в отношении патофизиологии сердечно-сосудистой системы и других заболеваний. Было показано, что микроРНК изменяют экспрессию белков тромбоцитов, что влияет на реактивность тромбоцитов. Циркулирующие микроРНК можно определять в плазме, сыворотке или цельной крови. Предлагается использовать их в качестве диагностических и прогностических биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний [125].

Активированные тромбоциты могут синтезировать PDGF, фактор активации тромбоцитов 4 (PAF-4), β -тромбоглобулин и тромбоспондин, интерлейкин-1 β (IL-1 β), тромбоксан A₂ и многие другие белки [64].

Участие в воспалительных и иммунных реакциях

Роль тромбоцитов выходит за рамки их традиционных функций при тромбозе и гемостазе. Они также играют ключевую роль в воспалительных и иммунных процессах, взаимодействуя, стимулируя и регулируя клетки врожденной иммунной системы, такие как нейтрофилы, моноциты и лимфоциты [80]. В сосудистом русле тромбоциты располагаются преимущественно вдоль сосудистой стенки, что дает им возможность немедленно реагировать и первыми из циркулирующих клеток принимать провоспалительный сигнал от эндотелиальных клеток [83]. На тромбоцитах есть большое число рецепторов, реагирующих на дисфункцию эндотелия, токсины, бактерии и вирусы, взаимодействие с которыми приводит к активации клеток. К ним относятся Толл-подобные рецепторы (TLR), Fc-рецепторы к патогенам, хемокиновые и скавенджер рецепторы, CLEC-2 – рецепторы, через которые идет сигнал на активацию от воспалительных макрофагов [28]. В ответ на поступивший сигнал на активированных тромбоцитах экспрессируется P-селектин (CD62P), лиганд которого PSGL-1 есть на лейкоцитах, и GPIIb/3, через который происходит взаимодействие с Mac-1 нейтрофилов [114, 100]. Формирование гетероклеточных тромбоцитарно-нейтрофильных агрегатов вызывает образование нейтрофилами микровезикул с арахидоновой кислотой, которая участвует в синтезе тромбоксана A₂ тромбоцитами. Его высвобождение из тромбоцитов активирует экспрессию эндотелиального ICAM-1, что приводит к повышению адгезии нейтрофилов к сосудистой стенке и их транслокации в сосудистую стенку [95]. Также активированные тромбоциты секретируют запасенный в них фактор 4 (ТФ4), который при их взаимодействии с нейтрофилами повышает их фагоцитарную функцию и выживаемость [63]. Также тромбоциты благодаря секреции β-дефензина и хемокинового гетеродимера RANTES-PF4 воздействуют на нейтрофилы и участвуют в формировании способных захватывать и лизировать микроорганизмы и вирусы нейтрофильных ядерных внеклеточных ловушек (NET) [75]. В то же время NET служит платформой для дальнейшей активации тромбоцитов и факторов свертывания, что еще раз указывает на тесную связь воспаления и гемостаза.

При атеросклерозе, когда наблюдается разрыв бляшки, в местах повреждения вместе с тромбоцитами быстро накапливаются нейтрофилы, которые могут индуцировать и усиливать активацию тромбоцитов и свертывание крови. Нейтрофилы представляют собой наиболее многочисленную подгруппу лейкоцитов в артериальных тромбах пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), а антитромбоцитарная терапия может подавлять взаимодействие тромбоцитов с

этим клетками и воздействовать косвенно на воспалительный процесс [86]. Антикоагулянт гепарин, широко используемый при острых тромботических событиях, разрушает NET и нейтрализует гистоны, что способствует его клиническому эффекту [81].

Захват бактерий и вирусов

Тромбоциты обладают фагоцитарной функцией захвата бактерий и вирусов. На них есть рецепторы комплемента, FcγRIIa и TLR, через которые бактерии связываются с мембраной тромбоцитов, активируют их, и в результате происходит захват и интернализация патогена клеткой. Альфа-гранулы тромбоцитов содержат тромбоцидины или микробицидные белки и киноцидины, цитокины тромбоцитов, которые имеют прямое бактерицидное действие и способные нейтрализовать и разрушать бактерии. Относящийся к цитокинам тромбоцитарный фактор-4 обладает дополнительными свойствами, которые могут способствовать клиренсу бактерий [27].

Долгое время обсуждался вопрос о возможности лизиса вирусов, также захваченных тромбоцитами. Дискуссия шла по пути рассуждений, что с ними происходит далее, уничтожение подобно бактериям или распространение по организму. Однако в альфа-гранулах был обнаружен вирус-специфичный иммуноглобулин G (IgG), который потенциально способен нейтрализовать вирусы [101]. Тромбоциты также секретируют антимикробные белки PD1–PD4, которые обладают противовирусной активностью [84]. Взаимодействие с вирусами приводит к активации тромбоцитов (рис. 2а), их дегрануляции и агрегации.

На сегодняшний день нет четкого понимания о препаратах, способных подавлять активацию тромбоцитов при вирусной инфекции, но понимание важности этого пути снижения тромбоцитарных событий широко обсуждается [87].

Транспортная функция

Благодаря способности к экзо-эндоцитозу, тромбоциты осуществляют транспорт различных веществ в организме (серотонин, адреналин, норадреналин, гистамин, дофамин, молекулы адгезии, факторы свертывания, иммуноглобулины, альбумин и др.). Более 300 молекул могут находиться внутри гранул и цитоплазме тромбоцитов, которые не участвуют в метаболизме данной клетки. Часть из них получена в ходе тромбоцитопоеза из мегакариоцитов, а часть захватывается в ходе циркуляции. В определенных условиях в конкретных местах тромбоциты секретируют эти молекулы, что приводит к запуску как физиологических, так и патофизиологических процессов [107].

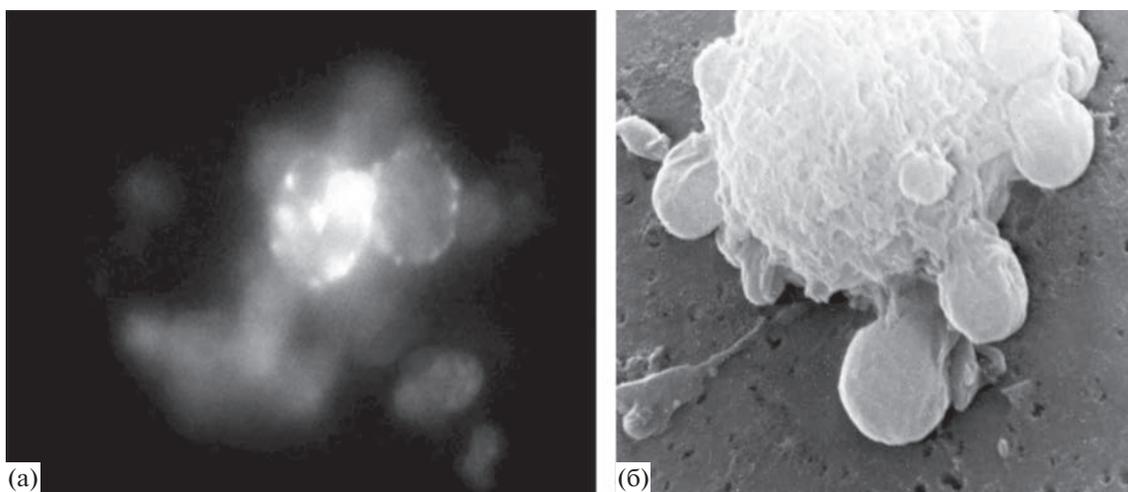


Рис. 2. (а) Способность тромбоцитов захватывать и инкорпорировать вирусы. Вирус простого герпеса в активированных тромбоцитах больного воспалительной ДКМП (флуоресцентная микроскопия). (б) Раковая клетка из культуры HELA после инкубации с тромбоцитами (сканирующая электронная микроскопия). Представлены авторские оригинальные микрофотографии.

Недавно показано, что тромбоциты человека содержат высокие уровни запасенного в α -гранулах и связанных с мембраной растворимых форм β -амилоидного белка, которые при стимуляции тромбином и коллагеном расщепляются под действием α -секретаза-подобными активаторами. В таком виде β -амилоидный белок легко высвобождается тромбоцитами и может составлять более 90% циркулирующего вещества [50, 117]. Нормальная функция β -амилоидного белка в кровотоке до конца неизвестна, однако есть данные, подтверждающие его роль в острой фазе воспаления, при атеросклерозе и болезни Альцгеймера. Содержание β -амилоидного белка в тромбоцитах увеличивается с возрастом, но его освобождение может подавляться широко применяемой при лечении острого коронарного синдрома ацетилсалициловой кислотой [127].

Канцерогенез и тромбоциты

Тромбоциты могут принимать активное участие во всех этапах канцерогенеза, включая рост опухоли, перемещении опухолевых клеток и метастазирование [61]. Тромбоциты значительно снижают рост опухоли и увеличивали количество внутриопухолевых макрофагов. Они проникают в микроокружение опухоли и взаимодействуют с опухолевыми клетками через кадгерин-6. Это приводит к расплыванию тромбоцитов на раковой клетке, высвобождению содержимого их гранул и образованию микрочастиц, содержащих хемоаттрактанты RANTES, MIF, CCL2 и CXCL12. Они способствуют рекрутированию макрофагов и активации их способности уничтожать опухолевые клетки с помощью $IFN\gamma$ и $IL4$, что приво-

дит к остановке клеточного цикла опухолевых клеток. Напротив, в кровотоке такие микрочастицы активируют эндотелиальные клетки и тромбоциты и способствуют метастазированию [91]. В зависимости от окружающей среды, последствия взаимодействия тромбоцитов с опухолью могут предотвращать или способствовать метастазированию. Появление в кровотоке “слушившейся” раковой клетки должно сопровождаться ее элиминацией иммунной системой, однако тромбоциты могут взаимодействовать с ней, приводя к перестройке ее окружения, в результате чего она становится неузнаваемой для клеток-киллеров (рис. 2б). Тромбоциты способствуют прикреплению циркулирующих опухолевых клеток к эндотелию, обеспечивают сигналы для создания преметастатической ниши и облегчая метастазирование в новом участке. В то же время опухолевые клетки опосредуют активацию тромбоцитов, приводящую к их агрегации и высвобождению факторов роста и ангиогенеза, которые способствуют росту опухоли. Тромбоциты стимулируют экспрессию проангиогенных факторов опухолевыми клетками, а также играют антиапоптотическую роль, поддерживая их выживаемость. Разработка методов специфического воздействия на взаимодействие тромбоцитов с опухолевыми клетками без вмешательства в нормальные функции тромбоцитов может обеспечить значительный прогресс в лечении больных раком, особенно на стадии метастазирования [41].

Особенности строения и функций тромбоцитов

Циркулирующие тромбоциты в покое имеют дисковидную форму и не взаимодействуют с ин-

тактной стенкой сосуда. Их количество составляет 150–400 тыс./мкл) и они постоянно оценивают свое окружение, используя широкий спектр рецепторов клеточной поверхности и молекул адгезии. Из них наиболее распространены адгезивные и сигнальные молекулы интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$, $\alpha\text{V}\beta_3$ и $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ и $\alpha_2\beta_1$, богатые лейцином гликопротеины, важнейшим из которых является комплекс GPIIb-IX-V, рецепторы, связанные с G-белком, такие как протеаза-активируемые PAR-1 и PAR-4, пуриновые P_2X_1 , P_2Y_1 и P_2Y_{12} , простагландиновые к тромбоксану и простаглицлину. Иммунорецепторы GPII и CLEC-2 играют важную роль в активации и агрегации тромбоцитов [44].

Тромбоциты содержат уникальные органеллы, такие как α -гранулы, плотные тельца и лизосомы, которые способствуют этим процессам. В α -гранулах содержатся мембраносвязанные рецепторы ($\alpha\text{IIb}\beta_3$, GPII, комплекс GPIIb-IX-V, P-селектин и др.), факторы свертывания крови (включая фактор Виллебранда (фВб), факторы свертывания крови V и VIII, протеин S, антитромбин, плазминоген/плазмин), цитокины и хемокины, факторы роста, микробицидные белки и иммунные медиаторы, которые высвобождаются при активации. Плотные гранулы содержат высокие концентрации адениннуклеотидов, серотонина, гистамина, Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^+ , пиродифосфата и полидифосфата, а лизосомы гидролазы [110].

Для тромбоцитов характерны 4 функции: адгезия, агрегация, реакция освобождения или экзоэндоцитоз и сократительная способность, реализующаяся при ретракции тромба. В зависимости от физиологических или патофизиологических условий происходит реализация той или иной функции.

При низких скоростях сдвига ($100\text{--}1000\text{ с}^{-1}$) тромбоциты взаимодействуют с присутствующими во внеклеточном матриксе коллагеном (через GPII и $\alpha_2\beta_1$), фибронектином (через интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$, $\alpha\text{V}\beta_3$ и $\alpha_5\beta_1$) и ламинином (через $\alpha_6\beta_1$) [96]. При высоких скоростях сдвига ($1000\text{--}4000\text{ с}^{-1}$) начальная обратимая адгезия абсолютно зависит от взаимодействия тромбоцитарного GPIIb и фВб, который служит сайтом связывания тромбоцитарного комплекса GPIIb-IX-V [115]. На покоящихся тромбоцитах наиболее распространенный мембранный рецептор тромбоцитов GPIIb/IIIa находится в так называемой закрытой конформации с низким сродством к своему лиганду фибриногену. При активации тромбоцитов передача сигналов вызывает конформационные изменения в этом рецепторе, приводящих к значимому повышению его аффинности, связыванию с фибриногеном, образованию мостиков между тромбоцитами и их агрегации [105].

Во время циркуляции тромбоциты реагируют на различные агонисты и высвобождают содержимое гранул. Реакция высвобождения представляет собой важный этап первичного гемостаза. Энергия и мессенджеры, необходимые для реактивности тромбоцитов, обеспечиваются митохондриями, а секреция плотной тубулярной и открытой канальцевой системами. Каждая популяция гранул имеет определенные свойства, касающиеся как структуры, так и роли высвобождаемых компонентов. Плотные гранулы содержат небольшие небелковые молекулы, которые выделяются для рекрутирования других тромбоцитов, α -гранулы содержат крупные адгезивные и участвующие в свертывании крови белки. Лизосомы содержат гидролазы, способствующие уничтожению патогенов и раковых клеток. Секреция содержимого запасующих гранул тромбоцитов в окружающую среду происходит в результате перестройки гранул и слияния их с плазматической мембраной. Типичные нарушения тромбоцитов, возникающие в результате аномалии запасующих гранул, называются дефектом запасующего пула и характеризуются удлиненным временем кровотечения [93].

После образования тромба наблюдается его спонтанное сжатие и уплотнение или ретракция, которая связана с перестройкой актомиозинового аппарата сократительных белков активированных тромбоцитов. Этот процесс имеет важное патогенетическое и клиническое значение, так как способствует уменьшению тромбоцитарной закупорки сосуда и восстановлению кровотока в обход тромба, возможности эмболизации частями рыхлого тромба, которая снижается по мере его уплотнения и устойчивости к разрыву. С другой стороны, снижается чувствительность плотного тромба к фибринолизу и тромболитической терапии [18].

Роль тромбоцитов в гемостазе и тромбозе

Тромбоциты служат жизненно важным компонентом нормального гемостаза и являются ключевыми участниками патологического тромбоза в силу их способности прикрепляться к поврежденным кровеносным сосудам и накапливаться в местах повреждения [99]. Хотя адгезию тромбоцитов и активацию следует рассматривать как физиологический ответ на повреждение сосуда или атеросклеротической бляшки, что в конечном итоге способствует их репарации, неконтролируемое прогрессирование такого процесса может привести к образованию тромбов, окклюзии сосудов и в результате к развитию транзиторной ишемии, ИМ или инсульта [83].

Образование тромбоцитарного тромба и активация плазменных компонентов называются первичным и вторичным гемостазом соответственно.

Эти два процесса инициируются одновременно, когда происходит повреждение кровеносных сосудов, но активация тромбоцитов происходит гораздо быстрее и в результате нее происходит усиление процесса коагуляции. Активация тромбоцитов приводит к появлению большего числа мест связывания с более высоким сродством к активированным факторам свертывания крови. После комбинированной стимуляции коллагеном и тромбином тромбоциты экспрессируют на своей поверхности фосфолипиды и секретируют фактор V (фV), фибриноген и тромбоспондин [116]. Тромбоцитарный фV, хранящийся в α -гранулах, составляет примерно 20% от общего пула в организме. В отличие от плазменного, секретируемый тромбоцитами фV частично активируется, проявляя значительную кофакторную активность, которая увеличивается в два-три раза после активации тромбином или фХа. Кроме того, фVa, полученный из тромбоцитов, заякоривается на ГП II их мембраны и в два-три раза более устойчив к инаktivации, катализируемой активированным протеином C [126]. Активированные тромбоциты также освобождают фVII, фIX и фX и связывают фVIII, что способствует усилению плазменного гемостаза. В то же время, тромбоциты секретируют белок-антикоагулянт, ингибитор пути тканевого фактора (или TFPI), который способствует сдерживанию чрезмерной коагуляции, ограничению роста тромба и благодаря этому снижению риска полной окклюзии сосуда. Еще один антикоагулянт, протеин S, обнаруженный в тромбоцитах, после освобождения связывается с мембраной активированного тромбоцита и может подавлять образование тромбина и фХа.

Наконец, α -гранулы тромбоцитов также содержат протеазы SERPINs, нексин I и II (PN1 и PN2), которые высвобождаются во время активации тромбоцитов. PN1 негативно регулирует коагуляцию и фибринолиз, инаktivирова тромбин и фибринолитические протеазы, а PN2 ингибирует фXIa. Гепарин может ускорить этот процесс [99].

Сложное взаимодействие между тромбоцитами и системой свертывания недооценивалось на протяжении многих десятилетий. Хотя осознание того, что многие стадии образования тромбоцитарного тромба тесно связаны с различными стадиями образования тромбина и физиологической коагуляции, полностью зависит от экспрессии прокоагулянтных поверхностей, экспрессии или активации специфических рецепторов на тромбоцитах. Многие тромбоцитарные явления, связанные с заболеванием и терапией, вызываются поврежденными или пораженными клетками крови, а не изменениями факторов свертывания крови.

Активация тромбоцитов при ОКС

Тромбоциты способствуют развитию всех стадий атеротромбоза. В физиологических условиях интактный, неповрежденный эндотелий, и в первую очередь его гликокаликс, препятствуют адгезии тромбоцитов к стенке артерии. Однако при воспалительных процессах тромбоциты могут прикрепляться к монослою активированных эндотелиальных клеток через рецепторы адгезии, такие как P1b и GPII и активироваться. Активированные тромбоциты высвобождают медиаторы воспаления и митогенеза в микроокружение, тем самым изменяя хемотаксические, адгезивные и протеолитические свойства эндотелия. Эти индуцированные тромбоцитами изменения функций эндотелиальных клеток и увеличение транслокации лейкоцитов через сосудистую стенку наряду с липидными и про-воспалительными факторами участвуют в зарождении атеросклеротической бляшки. Кроме того, тромбоциты передают биохимические сигналы нейтрофилам, моноцитам и субпопуляциям лимфоцитов через адгезивные молекулы, такие как P-селектин и множество секретируемых растворимых медиаторов. Активированные тромбоциты также выделяют хемокины, способствуют дифференцировке моноцитов в макрофаги (например, фактор 4 тромбоцитов), а также разрушают металлопротеиназы 2 и 9 [48]. Кроме того, активированные тромбоциты отделяют микрочастицы, переносящие различные субстанции, взаимодействуют с лейкоцитами и другими клетками и могут усиливать воспаление в артериальной стенке. Помимо вклада в инициирование и прогрессирование атеросклеротических поражений, тромбоциты запускают артериальный тромбоз в ответ на разрыв или эрозию атеросклеротической бляшки. Эти события в конечном итоге приводят к формированию неокклюзирующего или полностью перекрывающего просвет сосуда тромбоцитарно-фибринового тромба, который чаще всего является причиной острого коронарного синдрома (ОКС), а в ряде случаев даже внезапной коронарной смерти [57]. При ИМ значительно меняется состав белков тромбоцитов. Анализ протеомики этих клеток показал, что на 1-е сутки у больных ИМ с подъемом ST количество содержащихся белков возрастает на 40 единиц по сравнению с больными стабильной ИБС. В первую очередь это относится к белкам цитоскелета, число которых повышается на 38%, представителям сигнальных путей (на 24%) и участникам реакции освобождения (на 21%). Наблюдается достоверное увеличение концентрации сократительных белков, таких как альфа-актинин-1, миозин-9, Cdc 42, талин-1, что может значительно повышать способность к изменению формы тромбоцитов и их активацию [88]. Сходная картина наблюдается и в отношении тромбоцитов больных ИМ без подъема сегмента ST.

У них повышается уровень 16 белков цитоскелета, ответственных за организацию морфологии клеток и их взаимодействие друг с другом. Кроме того, происходит увеличение 14-ти сигнальных белков и 9-ти, играющих важную роль в активации ГП IIb/IIIa и GPII (рецептор к коллагену), что влияет на усиление активации тромбоцитов, связанной с развитием ИМ [118, 119]. Феномен снижения активности тромбоцитов на фоне приема антиагрегантных препаратов также связан с изменением белков этих клеток. Исследование протеомики тромбоцитов больных чувствительных и нет к АСК, выявило различия между ними в отношении белков цитоскелета, связанных с метаболизмом, временем жизни клеток, оксидативным стрессом. У нечувствительных к АСК больных снижена регуляция трех белков, связанных с цитоскелетом (предшественники гелсолина 2 и 3, F-актин) которые контролируют сборку и разборку актинового филамента, участвующего в изменении формы тромбоцитов. Также у этих пациентов в тромбоцитах снижено содержание белков теплового шока. Все эти изменения могут приводить к повышению апоптоза тромбоцитов у таких больных. В то же время кардиологические дозы АСК не влияют на белки, участвующие в воспалении. У чувствительных к клопидогрелу больных ОКС на фоне нагрузочной дозы препарата значительно снижается экспрессия белков, связанных с оксидативным стрессом (белок теплового шока 70 кДа, фосфопротеин-1), метаболизмом (нуклеотид дифосфат киназа-В, D-аспартат, O-метилтрансфераза, убикуэтин-подобный фермент-1) и реорганизацией цитоскелета (профилин-1, калапин, тромбоспондин, а-расстворимый-NSF связанный белок). Все они связаны с процессом активации тромбоцитов, которую способен подавлять клопидогрел [121].

Предотвращению перечисленных выше событий способствует применение антиагрегантных препаратов, появление которых способствовало снижению смертности от этих грозных патологий. Борьба с ОКС и ИМ имеет большую историю, которая будет рассмотрена в данном обзоре.

История борьбы с острым коронарным синдромом

В большинстве случаев ИМ связан с атеросклеротическими изменениями в коронарных артериях сердца. Впервые термин “атеросклероз” ввел немецкий патологоанатом Феликс Маршанд в 1904 г., обозначая им наличие липидных отложений в стенках артериальных сосудов и повышение жесткости сосудов [39]. Сегодня атеросклероз рассматривается как системное хроническое заболевание, сопровождающееся специфическим поражением артериальной стенки [46]. Это происходит в результате очаговой липидной инфильтрации и появления окисленных липидов,

которые участвуют в развитии местного воспаления. Активированные клетки эндотелия экспрессируют молекулы адгезии, которые способствуют транслокации моноцитов в интиму. Начинается лейкоцитарная инфильтрация, захват ими модифицированных липидов и трансформация в пенные клетки, что в дальнейшем усугубляет развитие воспалительного процесса в интиме. Все это приводит к утолщению интимы, разрастанию в ней гладкомышечных клеток и фиброзу, в результате чего формируется атеросклеротическая бляшка [77]. Первоначально бляшка не нарушает кровотока в сосуде и клинически не проявляется. Но в дальнейшем может увеличиваться в размерах и сужать просвет сосуда, приводя к его стенозу. Если такой процесс случается в коронарных артериях, он может приводить к ишемии миокарда, проявляющейся приступом стенокардии. Большинство бляшек остаются бессимптомными в течение всей жизни. Но в ряде случаев происходит нарушение целостности их оболочки, что провоцирует формирование на ее поверхности тромба, который может полностью перекрыть просвет коронарной артерии и прекратить доступ крови к сердцу. Это приводит к ишемии миокарда и угрожающим жизни последствиям, таким как острый ИМ и смерть. На сегодняшний день остаются до конца не выясненными все причины, приводящие к надрыву бляшки или ее эрозии. Но понятно, что ее дестабилизация и является причиной развития атеротромбоза [38]. Связь с тромбозом коронарных артерий как причины смерти была обнаружена еще в 19 в. В начале 20 в. стало общепризнанным, что именно тромбоз коронарных артерий приводит к развитию ИМ [23, 108]. На 1 съезде Российских терапевтов в 1909 г. впервые В.П. Образцов и Н.Д. Стражеско представили классическую клиническую картину коронарного тромбоза, в дальнейшем изложив свои взгляды и опыт в статье [22]. В ней были детально разобраны типичные признаки ИМ, на основании которых появилась возможность прижизненной постановки диагноза не только отдельными выдающимися клиницистами, а и практикующими врачами [15]. На основании патологоанатомических исследований было высказано мнение, что в большинстве случаев тромбоз коронарных сосудов развивается на фоне атеросклеротических изменений [31]. Однако, в 1966 г. Е.А. Чазов отмечал, что неправильно всегда отождествлять ИМ с коронарным тромбозом [34]. Основываясь на мнении А.Л. Мясникова о разнообразии причин ИМ и взгляде на коронарный тромбоз как одной (хотя и наиболее частой) из них, в своей книге Е.И. Чазов приводит данные И.Е. Лукомского и Е.М. Тареева об отсутствии коронарного тромбоза в 41.4% случаев ИМ [34]. Еще чаще по данным А.В. Смоляникова такая ситуация наблюдается у лиц моложе 40 лет, у которых количество ИМ

без тромбоза составляет 62.8% [30]. Уже тогда, более 50 лет назад, было абсолютное понимание того, что есть не связанный с тромбозом ИМ. Кроме того, появились первые сообщения о возможности получения в эксперименте тромба в неизменных сосудах в результате индуцированного адреналином их спазма [10, 16]. Для специалистов, изучающих проблемы атеросклероза и инфаркта миокарда, должен быть удивительным тот факт, что уже тогда, в начале 60-х годов, А.А. Маркосян и другие предположили возможность развития ИМ при неизменных или мало измененных сосудах. Поражает факт понимания соотношения этих разных причин заболевания в тот период. Потребовалось много лет, пока эти данные смогли проанализировать и подтвердить, чтобы только в 2012 г. впервые в рекомендациях по ИМ с подъемом ST появилось описание этой патологии при неизменных сосудах, которой было дано название “MINOCA” или ИМ 2 типа [111]. На современном уровне прижизненной диагностики уточнена распространенность этой формы ИМ, которая бывает в 5–25%. При этом у женщин она встречается чаще и составляет 10–25%, а у мужчин MINOCA отмечена в 6–10% случаев [79]. Внутрибольничная летальность при ИМ 2 типа составляет 14.0% в отличие от 6.1% у больных с ИМ 1 типа. Также существуют различия в причине наступления смерти, которая в случае ИМ 1 типа преимущественно связана с сердечно-сосудистыми событиями (5.6%), а при 2 типе от этого умирают только немного больше половины больных (8.3%), а у остальных она прежде всего связана с инфекцией, тяжелой анемией, системными заболеваниями легких [92]. ИМ 2 типа также несет опасность и повышенной отдаленной летальности. В Датском популяционном исследовании, длившемся 3.2 года показано, что летальность среди больных с ИМ 2 типа составила 62.2% за этот период по сравнению с 31.7% при ИМ 1 типа. Также подтверждается, что преимущественной причиной смерти при ИМ 1 типа были сердечно-сосудистые осложнения, а среди больных с 2 типом от них умерли менее половины. Наиболее частыми важными причинами летальности при ИМ 2 типа были респираторные системные заболевания, травмы и суицид [74]. Есть данные, что у 35% больных ИМ с чистыми коронарными сосудами наблюдается депрессия и тревожные состояния [47]. А последние в свою очередь могут приводить к повышению активации тромбоцитов [9]. Образование тромба в неизменных или малоизмененных сосудах обсуждалось еще в 1960-е годы. Предполагалось, что спазм сосудов происходит на фоне выраженных функциональных нарушений, связанных с нервной регуляцией, и это может провоцировать усиление риска тромботических событий [20]. Несомненно, что это в первую очередь проявля-

ется в возникновении тромбоза в коронарных артериях. На сегодняшний день при рассмотрении механизма острого коронарного синдрома (ОКС) большое внимание уделяется активации системы гемостаза, и особенно ее клеточного звена, возникающей при спазме коронарных артерий и изменении силы напряжения сдвига в пристеночном регионе сосуда. Именно повышение силы напряжения сдвига при увеличении скорости кровотока активирует тромбоциты, что может приводить к образованию тромбов [98]. Тромботические и другие большие кардиоваскулярные осложнения у пациентов после перенесенного ОКС могут служить причиной смертельных исходов, снижение уровня которых является одной из важнейших проблем современной медицины.

Внутригоспитальная летальность от такого грозного заболевания сохранялась на уровне до 50% вплоть до 60-х годов 20 века [33, 42]. Процесс снижения смертности от ОКС тесно связан с пересмотром лечебной тактики ИМ. Вплоть до 60-х годов 20 столетия ИМ рассматривался как коронарная катастрофа, при которой требуется строгое ограничение нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Основой лечения было назначение таким больным режима максимальной гиподинамии. Еще с начала 40-х годов существовал приказ для работников скорой медицинской помощи Москвы, который ограничивал перевозку больных ИМ в связи с тем, что при транспортировке сотрясение может причинить вред больному. Вплоть до 1960 г. в СССР запрещалось перевозить больных с ИМ, осложненным кардиогенным шоком и отеком легких. Это привело к тому, что без квалифицированной помощи многие больные умирали дома в первые часы заболевания, и значительно отодвинуло почти на 20 лет создание отделений интенсивной кардиологии и реанимационных блоков [32].

Пересмотр лечебной тактики ИМ начался еще в конце 50-х годов по инициативе акад. В.Н. Виноградова. Стало очевидным, что больным острым ИМ показана как можно более ранняя госпитализация (а не через 10 дней, согласно действовавшему на тот период приказу). В 1959 г. В.Н. Виноградов и В.Г. Попов подняли вопрос о необходимости ранней госпитализации больных ИМ, в том числе и с кардиогенным шоком, в первые часы заболевания. Это привело к тому, что в этом же году Минздрав СССР издал инструкцию, разрешающую госпитализировать больных с ОКС в любые сроки от начала болезни [7]. Сама идея впервые в мире была реализована в 1959 г. В.Г. Поповым в стенах клиники факультетской терапии I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. Больных доставляли в одну из палат терапевтического отделения, которую первоначально называли “коллапсной” [8]. Но

именно это в дальнейшем послужило толчком для развития системы подобных структур в стране.

Тогда же по предложению академика АМН СССР проф. В.Н. Виноградова Министерством здравоохранения РСФСР было дано указание станциям скорой медицинской помощи Москвы госпитализировать таких больных. В 1961 г. на заседании Торакального научного общества Великобритании Десмонд Джулиан озвучил идею интенсивного наблюдения за больными с ИМ. Предназначенное для этого подразделение получило название “кардиореанимационный блок” (Coronary Care Unit – CCU) [69]. Годом позже было основано кардиореанимационное отделение в Сиднейском госпитале, а спустя непродолжительное время в Канзасе, Торонто и Филадельфии. Первое специализированное отделение реанимации и интенсивной терапии для больных ИМ в СССР было организовано в 1963 г. в Москве на базе Всесоюзного кардиологического научного центра Е.И. Чазовым. Годом позднее в Ленинграде (Санкт-Петербург) в 1964 г. по инициативе И.Е. Ганелиной в Больнице им. В.И. Ленина была создана палата интенсивного наблюдения. Так было положено начало создания специализированных отделений интенсивной кардиологии со специально подготовленным персоналом, внедрением мониторинга, дефибрилляции и сердечно-легочной реанимации [11, 65, 1]. Это позволило снизить летальность больных ОКС на 30% [3].

Следующим шагом в направлении улучшения показателей летальности стало внедрение хирургических методов реваскуляризации миокарда. Пионером в этой области был Владимир Петрович Демихов, который в 1953 году разработал методику маммарно-коронарного анастомоза в эксперименте на собаках. Из 15 прооперированных собак, три прожили более двух лет, а одна (с сохраненной проходимостью анастомоза) более трех [26]. Первую успешную операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ) на человеке провел доктор Роберт Ханс Гец в США 2 мая 1960 г. в медицинском колледже им. Альберта Эйнштейна. Несмотря на то, что после нее пациент выжил и прожил в течение года, операция не была признана успешной, руководство клиники сочло проведение подобных вмешательств небезопасным, долго скрывало сам факт ее выполнения, а Гец был обвинен в неэтичных действиях врача [73]. Дальнейший важный шаг был сделан нашим соотечественником Василием Ивановичем Колесовым в Ленинграде. Ознакомившись с экспериментальными работами В.П. Демихова, он 25 февраля 1964 г. впервые в мире в клинических условиях выполнил успешное плановое наложение маммарно-коронарного анастомоза больному с полной атеросклеротической непроходимостью коронарных артерий. В разработанной им операции применялось аутоартериальное коронарное

шунтирование с использованием внутренней грудной артерии “на ножке”. Обходной коронарно-грудной анастомоз создавался обычным способом, без искусственного кровообращения и без применения средства предупреждения фибрилляции сердца. Но путь внедрения в широкую практику этого передового метода реваскуляризации и в этом случае не был безоблачным. В 1966 году на пленуме Всесоюзного кардиологического общества в Москве было принято беспрецедентное решение о бесперспективности хирургического лечения ишемической болезни сердца и рекомендован запрет таких операций [6, 104]. В.И. Колесов опубликовал первое сообщение о проведении такой операции в отечественной медицинской печати в 1965 году, а позже ему удалось напечатать в ведущем американском журнале статью с обобщением опыта проведения 12 операций маммарно-коронарного анастомоза в клинике [16, 72]. Непризнание такого метода лечения продолжалось до тех пор, пока революционным подходом лечения ИБС более пристально не заинтересовалась мировая медицинская наука. В 1967 г. аргентинский хирург Рене Фавалоро, работавший в Кливлендской клинике (США), выполнил первое аутовенозное АКШ. Сегодня признано, что В.И. Колесов и Р. Фавалоро были пионерами клинического использования коронарного шунтирования. И хотя репутацию крупнейшего специалиста в этой области имеет Майкл Дебейки, даже он в начале пути не оценил значимость такой операции. В 1964 г. Эдвард Гарре из клиники Майкла Дебейки провел одну из первых удачных операций коронарного шунтирования, после которой, несмотря на перенесенный интраоперационный инфаркт миокарда, пациент выжил и через 10 лет шунт функционировал [68]. Д. Джонс называет авторами этой первой удачной операции Э. Гарре и М. Дебейки. Но, по другим сведениям, Э. Гарре выполнил операцию в отсутствие М. Дебейки в клинике, за что впоследствии получил от шефа жесткое предупреждение и запрет на продолжение подобных опытов, несмотря на то, что он проводил свое первое вмешательство на базе солидного собственного экспериментального материала [5].

Совершенствование методики операции позволило снизить ее травматичность и уменьшить число послеоперационных осложнений. С конца 1960 и в начале 1970 годов популярность АКШ росла и в последующем такая процедура восстановления коронарного кровотока стала общепризнанной [2]. Об эффективности операций АКШ свидетельствуют данные ведущих американских кардиологов во главе с S. Yusuf, которые в течение 10 лет проследили исходы в двух группах больных ИБС, которых лечили медикаментозно ($n = 1325$) или оперативно с использованием АКШ ($n = 1324$). Анализ результатов показал, что в группе боль-

ных с АКШ 5-ти летняя летальность снижается на 35.5%, 7-ми летняя на 26.5%, а 10-ти летняя на 13.5% по сравнению с медикаментозным подходом [128].

Практически одновременно с разработкой хирургических подходов к реваскуляризации миокарда начались экспериментальные исследования на животных применения фибринолитических веществ и поиск препаратов для тромболитизиса. Еще на первых этапах исследования в конце 1950-х годов Кудряшовым с сотрудниками была выдвинута идея о существовании противосвертывающей системы. На основании этих представлений, они утверждали, что наиболее рациональным методом лечения тромбозов будет имитация противосвертывающей реакции организма, возникающей в ответ на тромбоз или угрозу его развития [17]. Тогда высказывалось мнение, что основную роль в патогенезе коронарного тромбоза играет нарушение способности организма компенсировать повышение коагулирующих свойств крови. Эта идея вызвала бурные дебаты на конференциях. А.А. Маркосян не поддерживал такую идею, видя процесс тромбоза не только в депрессии противосвертывающей системы, а и в участии тромбоцитарного звена гемостаза [21]. Однако в начале 1960 г. было установлено, что в остром периоде у больных ИМ может наблюдаться повышение антитромботической активности крови. Это препятствует физиологическим процессам, которые могут иметь место при образовании тромба и спонтанном восстановлении кровотока [34]. Первое сообщение о внутривенной инфузии стрептокиназы больным ИМ датировано 1958 г. [54]. Авторы отметили, что это приводило к более легкому течению ИМ у пациентов. Однако в мире внедрение такого метода лечения вначале принимали скептически, основываясь на собственных результатах, которые не выявили различий в течении заболевания между больными, которым вводили по 50000 тромболитина 2 раза в сутки и контрольной группой [120, 94]. Несмотря на распространенный в мире скептицизм, в нашей стране с 1960 г. данное направление активно развивалось, что связано с получением в Московском университете Г.В. Андреевского отечественного фибринолизина и разработке его клинического применения в институте терапии АМН Е.И. Чазовым. Была выявлена четкая зависимость эффективности действия препарата от времени образования тромба и показано, что чем раньше применялся препарат, тем большими были возможности лизиса тромба [34].

Именно поэтому Е.И. Чазов, который был пионером использования тромболитических препаратов в клинике, начал внедрение фибринолизина (стрептокиназы) в схему лечения тромбоза при ИМ. Эффективность такого выбранного подхода базировалась на том, что фибринолизин вводили

вместе с гепарином. Но самым главным достижением, признанным во все мире, было создание принципиально нового метода лечения – тромболитической терапии. Дальнейшим важным этапом в развитии тромболитической терапии, стало использование ее при ИМ на догоспитальном этапе кардиологическими бригадами “скорой медицинской помощи”. Это позволило не только снизить суммарную дозу тромболитического препарата, но и существенно сократить число и выраженность возникающих побочных осложнений. Возможно, именно благодаря такой тактике данный метод лечения начал развиваться в нашей стране, в то время как на Западе интерес к тромболитической терапии в это время практически отсутствовал [25]. Е.И. Чазову принадлежит мировой приоритет внутрикоронарного введения тромболитика больному ИМ. Впервые в мире 5 июня 1975 г. в отделении неотложной кардиологии он с сотрудниками провели успешный внутрикоронарный тромболитизис больному острым ИМ с окклюзией правой коронарной артерии [35]. С этого момента тромболитизис получил широкое распространение при ИМ и ОКС, что позволило снизить летальность больных еще на 25% [36, 37]. К концу XX века был накоплен большой опыт применения тромболитической терапии, который показал, что применение препаратов этого ряда в течение первого часа после дебюта ИМ предотвращает некроз сердечной мышцы у 40% больных, а также сокращает размер зоны и выраженность повреждения сердечной мышцы [123].

На современном этапе одним из наиболее эффективных методов помощи больным ИБС с ОКС и ИМ является рентгенэндоваскулярное лечение. Развитие и внедрение и этого, широко применяемого сегодня для лечения больных метода, не обошлось без тормозящих прогресс мнений и противодействий. Начиная с 20-х годов XX столетия, в разных странах проводился поиск подходов и методик для эндоваскулярного вмешательства. Но этот путь затруднялся отсутствием подходящих достаточных технических средств и инструментариев [40]. Значимый вклад в развитие данного направления внес Чарльз Доттер, который при выполнении аортографии у больного со стенозом почечных артерий случайно провел катетер в аорту и обратил внимание на восстановление кровотока. Это натолкнуло Ч. Доттера на идею возможности применения такой процедуры для восстановления просвета сосуда, и он предположил, что данный метод может заменить сложное хирургическое вмешательство. В 1964 г. он использовал такой подход у пожилой больной с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей и угрозой ампутации ноги. Расширив зону стеноза артерии с помощью разработанного им силиконового баллончика с полихлорвиниловой оплет-

кой, он получил убедительные доказательства эффективности подобной процедуры, благодаря которой больному не только сохранили ногу, но и вернули возможность ходить без ощущения боли. Метод получил название “транслюминальная ангиопластика”. Но идея оказалась преждевременной, отличалась от общепринятых взглядов, и поэтому не была поддержана современниками. Он потерял кредит доверия хирургического сообщества, представители которого объясняли это трудностями в воспроизведении его методики ангиопластики и развитием осложнений во время, и после вмешательства [55]. Это затормозило развитие в данном направлении почти на 10 лет до момента, когда в 1974 г. Андреас Грюнциг, заинтересованный идеями Ч. Доттера, создал двухпросветный баллонный катетер из поливинилхлорида, который в последующем произвел революцию в медицине и привел к становлению интервенционной радиологии как специальности. В 1976 году А. Грюнциг представил результаты своих опытов с баллонным катетером на животных на Научной сессии Американской Ассоциации сердца. Однако его презентация была встречена с таким же скептицизмом, как ранее оценивались идеи Доттера и принята “в штывки”. Только упорство А. Грюнцига позволило не остановить прогресс. При посещении Сан-Франциско по приглашению своего единомышленника Ричарда Майлера, в сентябре 1977 г. они вместе впервые в мире выполнили успешную коронарную ангиопластику 38-летнему больному. В считанные месяцы был накоплен опыт проведения транслюминальной ангиопластики коронарных артерий еще у трех больных с хорошими результатами, что позволило А. Грюнцигу доложить результат на 50-той конференции АНА, а в 1978 г. увидела свет его статья, отражающая первый клинический опыт [59]. С этого времени работы А. Грюнцига начали вызывать неподдельный интерес. Метод получил название “транслюминальная ангиопластика”, и с поразительной скоростью стал распространяться по клиникам всего мира. В 1980 г. во всем мире было сделано 1000 таких процедур, а через 8 лет их ежегодное количество достигло 250000 [85]. Но выяснилось, что в 20–50% случаев в месте раздувания баллона возникали рестенозы. Для предотвращения таких осложнений требовалось применение новых технических подходов. Идея о возможности использования чрескожно вводимых устройств-протезов (стентов) для поддержания просвета пораженного кровеносного сосуда впервые была предложена Чарльзом Доттером в 1964 г. [51]. Но она не получила широкого признания из-за малого (2–3 мм) окончательного диаметра стентов, существовавших на то время. И опять должно было пройти почти 20 лет до того, как в 1983 г. Джеффри Харцлер сообщил о проведении первичной

или прямой коронарной ангиопластики как метода лечения больных ИМ [62]. Первую процедуру коронарной баллонной ангиопластики в СССР в 1982 г. выполнили И.Х. Рабкин и А.М. Абугов во Всесоюзном научном центре хирургии [24]. Однако метод долгие годы был привилегией только крупных центров и в силу низкой оснащенности больниц не находил широкого применения.

Впервые чрескожную имплантацию металлических стентов для поддержания просвета пораженной коронарной артерии у человека практически одновременно осуществили в 1986 г. Жак Пуэль с коллегами в Тулузе (Франция) и Ульрих Зигварт в Лозанне (Швейцария). Они совместно опубликовали сообщение о результатах стентирования 24 коронарных артерий у 19 пациентов [106]. Почти 30 лет понадобилось для того, чтобы разработка и внедрение этого метода, прошедшего все трудности недоверия к нему и скептицизма со стороны хирургического сообщества, получили официальное разрешение на применение первого стента. Только в 1994 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение стента первого поколения для лечения острых и угрожающих окклюзий коронарных артерий, осложняющих транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику [55]. Это положило начало пути развития и долгосрочного успеха коронарного стентирования, дальнейшего усовершенствования оборудования, техники проведения вмешательства, разработку стентов новых поколений. Все это позволило в развитых странах Запада и Японии снизить летальность больных острым ИМ до 5–7% [112]. В 2016 г. такая лечебная тактика в России была выполнена 123858 больным ОКС, что составило 68.5% случаев от общего числа ЧКВ [4].

Следующим шагом в направлении снижения летальности и смертности стала борьба с тромботическими осложнениями, когда в 80-е годы XX столетия для лечения больных ИМ с подъемом сегмента ST наряду с тромболизисом начали внедрять и первый антиагрегантный препарат АСК (аспирин). Это привело к снижению летальности и предотвращению новых эпизодов тромбоза почти на 25% [67, 36, 29]. Этапы внедрения в клиническую практику антитромботической терапии представлены на рисунке 3.

Учитывая критически опасную роль коронарного тромбоза в развитии острого ИМ, антитромботической терапии отводится значимая роль в лечении больных ОКС [66]. Начиная с 1948 г. в практику ведения больных острым ИМ как в России, так и в мире, начали внедряться антикоагулянты – препараты, подавляющие активность тромбина или его образование, к которым в первую очередь относятся гепарины [14, 43].



Рис. 3. История начала применения антитромботических препаратов, рекомендованных для лечения больных ОКС. НФ – нефракционированный; НМ – низкомолекулярный; МТ – монотерапия; АСК – ацетилсалициловая кислота; ДАТТ – двойная антитромбоцитарная терапия; ТАТТ – тройная антитромбоцитарная терапия; ТАТ – тройная антиромботическая терапия

Несмотря на то, что еще в 1948 г. американский врач Р. Gibson впервые высказал предположение о снижении риска коронарного тромбоза на фоне приема АСК, что в дальнейшем подтвердил в 1953 г. L. Craven, только в 1990 г. он был рекомендован Американской коллегией кардиологов (АСС) и Американской ассоциацией по проблемам сердца (АНА) для применения у больных с ИМ с целью профилактики повторных событий и смерти [58, 45, 60]. Начиная с 90-х годов прошлого столетия стали появляться другие антитромбоцитарные препараты, отличающиеся по механизму действия, которые занимали свое место в рекомендациях по лечению ИМ. Вошедшие в рекомендации АСС/АНА в 1996 г. в качестве замены АСК тиклопидин и дипиридамола в дальнейшем были исключены из последующих рекомендаций в связи с тяжелыми побочными явлениями, которые могли наступить на фоне их применения [97]. На фоне лечения тиклопидином отмечается проходящее развитие нейтропении, а дипиридамола у больных ИБС может вызывать синдром коронарного “обкрадывания” [71, 78]. Пришедшие им на смену ингибиторы P_2Y_{12} рецепторов клопидогрел, прасугрел и тикагрелор стали успешными компонентами ДАТТ в комбинации с низкими дозами АСК.

Ведущее место при формировании артериального тромба, приводящего к окклюзии просвета коронарного сосуда и развитию в результате этого острого ИМ, отводится тромбоцитам [109, 56]. Поэтому применение антитромбоцитарных препаратов у больных ОКС можно рассматривать как

наиболее важное звено в антиромботической терапии [89].

Препараты данного ряда направлены на подавление ключевых таргетных точек активации тромбоцитов, таких как выработка тромбоксана A_2 (АСК), P_2Y_{12} рецепторов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор, конгрелор), ПАР-1 (ворапаксар), ингибиторы рецепторов ГП IIb/IIIa (абциксимаб, эптифибатид, тирофибан). Но несмотря на их широкое внедрение в практику лечения больных ОКС, они не могут полностью предотвратить активацию тромбоцитов, которая может зависеть от большого числа причин. Это делает необходимым контроль за эффективностью этих, уже общепризнанных препаратов и схем лечения. Внедрение в практику персонализированной медицины и новых антиромбоцитарных препаратов может помочь в дальнейшем снижении риска развития такого грозного заболевания, как острый коронарный синдром.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверков О.В., Вечорко В.И., Шапсигова О.А. Должно ли лечение острого инфаркта миокарда во всех случаях начинаться в условиях реанимационных отделений? // Неотложная Кардиол. 2017. № 2. С. 27–42. ISSN: 2413-8991.
2. Акчурин Р.С., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Королев С.В., Лепилин М.Г. с соавт. Современная хирургия коронарных артерий // Кардиол. Вест. 2010. № 1. С. 45. ISSN: 2077-6764eISSN: 2712-889X.
3. Алекаян Б.Г., Абросимов А.В. Современное состояние рентгенэндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома и перспективы его разви-

- тия в Российской Федерации // *Компл. Пробл. Серд.-Сосуд. Заболев.* 2013. № 1. С. 5. УДК: 616.127-005.8.
4. *Алекян Б.Г., Ганюков В.И., Маношкина Е.М., Протопопов А.В., Скрыпник Д.В., Кислухин Т.В.* Реваскуляризация при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST в Российской Федерации // *Эндоваск. Хир.* 2019. Т. 6 № 2. С. 89. <https://doi.org/10.24183/2409-4080-2019-6-2-89-97>
 5. *Алишбая М.Д.* К юбилею операции коронарного шунтирования: еще раз об этой истории, об эмоциональном выгорании и трезнотизме // *Креатив. Кардиол.* 2017. Т. 11. № 3. С. 202. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2017-11-3-202-211>
 6. *Бокерия Л.А., Глянец С.П.* Профессор Василий Иванович Колесов: парад приоритетов (к 50-летию первой в мире операции маммарно-коронарного анастомоза и 110-летию со дня рождения ее автора В.И. Колесова) // *Анналы Хирург.* 2014. № 3. С. 53. УДК 616.132-089 (091) (470+571).
 7. *Бородулин В.И., Тополянский А.В.* Этапы становления кардиологии в СССР как самостоятельной области клинической медицины (научно-учебной дисциплины и врачебной специальности) // *Клин. Мед.* 2012. № 12. С. 74. УДК 616.12-07-08.
 8. *Бородулин И., Тополянский А.В., Пашков К.А.* Научная школа клинической кардиологии профессора Дмитрия Дмитриевича Плетнёва: новые неизвестные данные. Часть 1 // *Креативная Кардиол.* 2012. № 2. С. 90. УДК 616.1(091)
 9. *Бурячковская Л.И., Полякова Е.О., Зорин А.В., Учитель И.А., Чазов Е.И. с соавт.* Активация тромбоцитов и маркеры воспаления у больных ИБС с депрессивными расстройствами // *Тер. Архив.* 006, № 9. С. 82. УДК: 616.1Z7-00S.4-06 616.89-008.454]-07.
 10. *Вайль С.С.* Функциональная морфология. 1960. Ленинград. Медгиз. 239 С.
 11. *Виноградов А.В., Вихерт А.М., Дорофеева З.З., Чазов Е.И.* Инфаркт миокарда. 1971 Москва. Медицина, 312 С.
 12. *Житенева Л.Д., Рудницкая О.А., Калужная Т.И.* Эколого-гематологические характеристики некоторых видов рыб. Справочник. Ростов-на-Дону. АзНИИРХ, 1997. 149 с. ISBN 5-86524-023-4.
 13. *Житенева Л.Д., Макаров Э.В., Рудницкая О.А.* Тромбоциты рыб и других групп позвоночных. 2003. Р-Дон. Изд-во СКНЦ ВШ, 71 с. ISBN: 5-93365-018-1.
 14. *Замятин М.Н., Линчак Р.М., Карташева Е.Д.* Антикоагулянтная терапия при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST на ЭКГ // *Трудный пациент.* 2009. Т. 7. № 3. С. 5.
 15. *Кардиология в СССР.* Под ред. Акад. Е.И. Чазова. 1982. 287 С.
 16. *Колесов В.И.* Коронарно-грудной анастомоз как метод лечения коронарной болезни сердца // *Клин. Мед.* 1966. Т. 7. С. 7
 17. *Кудряшов Б.А.* Проблемы свертывания крови и тромбообразования. 1960. Москва. Высшая школа. 244 с.
 18. *Литвинов Р.И., Пешкова А.Д.* Контракция (ре-тракция) сгустков крови и тромбов: патогенети-ческое и клиническое значение // *Альман. Клин. Мед.* 2018. Т. 46. № 7. С. 662. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-7-662-671>
 19. *Маркосян А.А.* Нервная регуляция свертывания крови. 1960. Москва. Изд. Академии педагогических наук, 376 С.
 20. *Маркосян А.А., Ломазова Х.Д., Метальникова Л.М.* Нейрогуморальная ирегуляция биосинтеза факторов свертывания и антисвертывания крови в печени // *Патол. Физиол. Эксперим. Тер.* 1963. № 6. С. 53–57.
 21. *Маркосян А.А.* Физиология свертывания крови. 1966. Москва. Медицина, 463 С.
 22. *Образцов В.П., Стражеско Н.Д.* К симптомологии и диагностике тромбозов венечных артерий сердца. В книге: *Труды 1 съезда Российских терапевтов.* 1910. Москва. Товарищество Типографий Мамонтова, С. 26–43.
 23. *Образцов В.П.* Избранные труды. Т. 2. Киев, АН УССР. 1950. 308 С.
 24. *Рабкин И.Х., Матевосов А.Л., Готман Л.Н.* Рентгеноэндоваскулярная хирургия: Руководство для врачей. 1987. Москва. Медицина, 416 С.
 25. *Руда М., Николаева Л.Ф.* Ишемическая болезнь сердца. 1982. С. 162–166. В сб. *Кардиология в СССР.* Под ред. Е.И. Чазова. АМН СССР. М., Медицина. 288 С.
 26. *Семченко А.* Краткая история коронарной хирургии. Москва. ЛитагентЛидеро, 2016. С. 8. 150 с. ISBN. 9785447468309.
 27. *Серебряная Н.Б., Якуцени П.П., Климко Н.Н.* Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций // *Журн. Инфектологии.* 2017. Т. 9. № 4. С. 5. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-4-5-13>
 28. *Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П.* Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 2. Тромбоциты как участники иммунных реакций // *Мед. Иммунол.* 2019. Т. 21. № 1. С. 9. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-9-20>
 29. *Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.* Клиническое применение антитромботических препаратов. 1997. Москва. Эвтаназия, 176 С. ISBN 5-225-01163-5.
 30. *Смолянников А.В.* Труды XIV Всесоюзного съезда терапевтов. 1958. Москва. Медгиз. С. 305–310.
 31. *Струков А.И.* (под ред.) Вопросы морфологии и патогенеза инфаркта. 1959. Москва. Медгиз, 259 с.
 32. *Сыркин А.Л., Сазонова Ю.С.* Страницы прошлого: госпитализация и режим больных с инфарктом миокарда (к 50-летию блоков кардиореанимации и интенсивной терапии) // *Клин. Мед.* 2012. Т. 90. № 9. С. 79. УДК 616.127-005.8-082:614.2]-93.
 33. *Фридберг Ч.К.* Инфаркт миокарда. Москва. Медицина, 1972. 319 С.
 34. *Чазов Е.И.* Тромбозы и эмболии в клинике внутренних болезней. 1966. Москва. Медицина, 263 с.
 35. *Чазов Е.И., Матвеева Л.С., Мазаев А.В., Саргин К.Е., Садовская Г.В.* Внутрикортанное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда. 1976. Тер. Архив. Т. 48. № 4. С. 8.

36. Чазов Е.И., Руда М.Я. Развитие основных направлений в лечении больных инфарктом миокарда за последние 25 лет // Кардиол. 1989. № 11. С. 11.
37. Чазов Е.И. Пути повышения эффективности лечения больных ИБС // Тер. Архив. 1997. Т. 69. № 9-С. С. 5.
38. Alfaddagh A., Martin S.S., Leucker T.M., Michos E.D., Blaha M.J. et al. Inflammation and cardiovascular disease: From mechanisms to therapeutics // Am. J. Prev. Cardiol. 2020. № 4. P. 100130. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2020.100130>
39. Aschoff L. Introduction. In: Cowdry EV, ed. Arteriosclerosis: A Survey of the Problem. New York. Macmillan, 1933. 18 p.
40. Bertrand M. More than 25 years of percutaneous cardiovascular interventions: a historical perspective. In: Handbook of complications during percutaneous cardiovascular interventions. Ed. by Eeckhout E. 2007. London. Informa Healthcare. P. 3–17.
41. Bian X., Yin S., Yang S., Jiang X., Wang J. et al. Roles of platelets in tumor invasion and metastasis: A review // Heliyon. 2022. P. e12072. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12072>
42. Braunwald E., Antman E.M. Evidence-based coronary care // Annals Intern. Med. 1997. V. 126. № 7. P. 551. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-7-199704010-00009>
43. Braunwald E. Historical milestones in reperfusion therapy for myocardial infarction. Reperfusion Therapy for Acute Myocardial Infarction. CRC Press. 2016. 17. ISBN 9780429136351.
44. Broos K., Feys H.B., De Meyer S.F., Vanhoorelbeke K., Deckmyn H. Platelets at work in primary hemostasis // Blood Rev. 2011. V. 25. P. 155. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2011.03.002>
45. Craven L.L. Experience with aspirin in the nonspecific prophylaxis of coronary thrombosis // Mississippi Valley Med. J. 1953. V. 75. P. 38.
46. Crowther M.A. Pathogenesis of atherosclerosis //ASH Education Program Book. 2005. V. 2005. № 1. P. 436–441. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2005.1.436>
47. Daniel M., Agewall S., Berglund F., Caidahl K., Collste O. et al. Prevalence of anxiety and depression symptoms in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries // Am. J. Med. 2018. V. 131 № 9. P. 1118. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.04.040>
48. Davi, G., Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis // New Engl. J. Med. 2007. V. 357. P. 2482. <https://doi.org/10.1056/NEJMra071014>
49. Davizon-Castillo P., Rowley J., Rondina M. Megakaryocyte and platelet transcriptomics for discoveries in human health and disease // Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol. 2020. V. 40. № 6. P. 1432. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313280>
50. De Meyer G.R., De Cleen D.M., Cooper S., Knaapen M.W., Jans D.M. et al. Platelet phagocytosis and processing of beta-amyloid precursor protein as a mechanism of macrophage activation in atherosclerosis // Circ. Res. 2002. V. 90. № 11. P. 1197. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000020017.84398.61>
51. Dotter C.T. Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts: long-term patency in canine popliteal artery // Investigat. Radiol. 1969. V. 4. № 5. P. 329.
52. Edelstein L.C., McKenzie S.E., Shaw C., Holinstat M.A., Kunapuli S.P., Bray P.F. MicroRNAs in platelet production and activation // J. Thromb. Haemost. 2013. V. 11 (suppl 1). P. 340. <https://doi.org/10.1111/jth.12214>
53. Eicher J.D., Wakabayashi Y., Vitseva O., Esa N., Yang Y. et al. Characterization of the platelet transcriptome by RNA sequencing in patients with acute myocardial infarction // Platelets. 2016. V. 27. № 3. P. 230. <https://doi.org/10.3109/09537104.2015.1083543>
54. Fletcher A.P. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy // Trans. Assoc. Am. Physicians. 1958. V. 71. P. 287.
55. Gaspard Ph., Whittin H. The history of coronary angioplasty. FSC 2017. Europa Digital Publishing, 207 p.
56. Gawaz M., Borst O. The role of platelets in atherothrombosis. In: Platelets. Ed: A. Michelson; Academic Press, 2019: P. 459–467. ISBN 978-0-12-8113456-6.
57. Gianazza E., Brioschi M., Baetta R., Mallia A. et al. Platelets in healthy and disease states: from biomarkers discovery to drug targets identification by proteomics // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 12. P. 4541. <https://doi.org/10.3390/ijms21124541>
58. Gibson P. Salicylic acid for coronary thrombosis? // Lancet. 1948. V. 251. № 6512. P. 965
59. Gruentzig A.R. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis // Lancet. 1978. V. 1. P. 263. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)93000-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)93000-3)
60. Gunnar R.M., Bourdillon P.D., Dixon D.W., Fuster V., Karp R. et al. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (subcommittee to develop guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction) // J. Amer. Coll. Cardiol. 1990. V. 16. № 2. P. 249. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(90\)90575-A](https://doi.org/10.1016/0735-1097(90)90575-A)
61. Haemmerle M., Stone R.L., Menter D.G., Afshar-Kharghan V., Sood A.K. The platelet lifeline to cancer: challenges and opportunities // Cancer Cell. 2018. V. 33. P. 965. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.002>
62. Hartzler G.O., Rumerford B.D., McConahay D.R., Johnson Jr W.L., McCallister B.D. et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction // Amer. Heart J. 1983. V. 106. № 5. P. 965. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(83\)90639-7](https://doi.org/10.1016/0002-8703(83)90639-7)
63. Hartwig H., Drechsler M., Lievens D., Kramp B., von Hundelshausen P., et al. Platelet-derived PF4 reduces neutrophil apoptosis following arterial occlusion // Thromb. Haemost. 2014. V. 111. № 3. P. 562. <https://doi.org/10.1160/TH13-08-0699>
64. Heijnen H., Van Der Sluijs P. Platelet secretory behaviour: as diverse as the granules... or not? // J.

- Thromb. Haemost. 2015. V. 13. № 12. P. 2141.
https://doi.org/10.1111/jth.13147
65. *Hofvendahl S.* Influence of treatment in a coronary care unit on prognosis in acute myocardial infarction. A controlled study in 271 cases // *Acta Med. Scandinav. Supplement.* 1971. V. 519. P. 9. PMID: .5286521
 66. *Huber K., Bates E.R., Valgimigli M., Wallentin L., Kristensen S. et al.* Antiplatelet and anticoagulation agents in acute coronary syndromes: what is the current status and what does the future hold? // *Amer. Heart J.* 2014. V. 168. № 5. P. 611.
https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.014
 67. *ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group.* Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2 // *Lancet.* 1988. V. 2. № 8607. P. 349. PMID: .2899772
 68. *Jones D.S.* CABG at 50 (or 107?)—the complex course of therapeutic innovation // *New Engl. J. Med.* 2017. V. 376. № 19. P. 1809.
https://doi.org/10.1056/NEJMp1702718
 69. *Julian D.G.* The history of coronary care units // *Brit. Heart J.* 1987. V. 57. №. 6. P. 497.
https://doi.org/10.1136/hrt.57.6.497
 70. *Kaiser R., Escaig R., Erber J., Nicolai L.* Neutrophil-Platelet Interactions as Novel Treatment Targets in Cardiovascular Disease // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. V. 8. P. 2272.
https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.824112
 71. *Keltz T.N., Innerfield M., Gitler B., Cooper J.A.* Dipyridamole-Induced myocardial ischemia // *Jama.* 1987. V. 257. № 11. P. 1515.
https://doi.org/10.1001/jama.1987.03390110091034
 72. *Kolessov V.I.* Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1967. V. 54. P. 535.
 73. *Konstantinov I.E. Goetz R.* The surgeon who performed the first successful clinical coronary artery bypass operation // *Annals Thorac. Surg.* 2000.V. 69. № 6. P. 1966.
https://doi.org/10.1016/s0003-4975(00)01264-9
 74. *Lambrecht S., Sarkisian L., Saaby L., Poulsen T.S., Gerke O. et al.* Different causes of death in patients with myocardial infarction type 1, type 2, and myocardial injury // *Amer. J. M.* 2018. V. 131. № 5. P. 548–554.
https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.11.043
 75. *Langer H.F., Daub K., Braun G., Schönberger T. et al.* Platelets recruit human dendritic cells via Mac-1/JAM-C interaction and modulate dendritic cell function in vitro // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. V. 27. № 6. P. 1463.
https://doi.org/10.1160/TH13-08-0699
 76. *Li J.L., Zarbock A., Hidalgo A.* Platelets as autonomous drones for hemostatic and immune surveillance // *J. Experiment. Med.* 2017. V. 214. № 8. P. 2193.
https://doi.org/10.1084/jem.20170879
 77. *Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K.* Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis // *Nature.* 2011. V. 473. № 7347. P. 317.
https://doi.org/10.1038/nature10146
 78. *Love B.B., Biller J., Gent M.* Adverse haematological effects of ticlopidine // *Drug Safety.* 1998. V. 19. № 2. P. 89.
https://doi.org/10.2165/00002018-199819020-00002
 79. *Magnani G., Bricoli S., Ardissino M., Maglietta G., Nelson A., Tagliazucchi G.M. et al.* Long-term outcomes of early-onset myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease (MINOCA) // *Internat. J. Cardiol.* 2022. V. 354. P. 7.
https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.02.015
 80. *Mandel J., Casari M., Stepanyan M., Martyanov A., Deppermann C.* Beyond hemostasis: platelet innate immune interactions and thromboinflammation // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 3868.
https://doi.org/10.3390/ijms23073868
 81. *Manfredi A., Rovere-Querini P., D'Angelo A., Maugeri N.* Low molecular weight heparins prevent the induction of autophagy of activated neutrophils and the formation of neutrophil extracellular traps // *Pharmacol. Res.* 2017. V. 23. P. 146.
https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.08.008
 82. *Menter D., Afshar-Kharghan V., Shen J., Martch S., Maitra A. et al.* Of vascular defense, hemostasis, cancer, and platelet biology an evolutionary perspective // *Cancer Metast. Rev.* 2022. V. 41. P. 147.
https://doi.org/10.1007/s10555-022-10019-5
 83. *Michelson A.D., Cattaneo M., Frelinger A., Newman P.* (Eds.). Platelets. Fourth edition. 2019. London. Academic press, 1207 p. ISBN 978-0-12-8113456-6.
 84. *Mohan K.V., Rao S.S., Atreya C.D.* Antiviral activity of selected antimicrobial peptides against vaccinia virus // *Antiviral. Res.* 2010. V. 86. № 3. P. 306.
https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2010.03.012
 85. *Mueller R., Sanborn T.* History of Interventional Cardiology // *Amer. Heart J.* 1995. V. 129. P. 146.
https://doi.org/10.1016/0002-8703(95)90055-1
 86. *Novotny J., Chandraratne S., Weinberger T., Philippi V., Stark K. et al.* Histological comparison of arterial thrombi in mice and men and the influence of Cl-amidine on thrombus formation // *PLoS One.* 2018. V. 13. № 1. P. e0190728.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190728
 87. *Ostermeier B., Soriano-Sarabia N., Maggirwar S.B.* Platelet-released factors: their role in viral disease and applications for extracellular vesicle (EV) therapy // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. P. 2321.
https://doi.org/10.3390/ijms23042321
 88. *Parguiña A., Grigorian-Shamagian L., Agra R., López-Otero D., Rosa I. et al.* Variations in platelet proteins associated with st-elevation myocardial infarction novel clues on pathways underlying platelet activation in acute coronary syndromes // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011. V. 31. № 12. P. 2957.
https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.235713
 89. *Passacquale G., Sharma P., Perera D., Ferro A.* Antiplatelet therapy in cardiovascular disease: Current status and future directions // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2022. V. 88. № 6. P. 2686.
https://doi.org/10.1111/bcp.15221
 90. *Plé H., Maltais M., Corduan A., Rousseau G., Madore F., Provost P.* Alteration of the platelet transcriptome in chronic kidney disease // *Thromb. Haemost.* 2012.

- V. 108 № 4. P. 605.
<https://doi.org/10.1160/TH12-03-0153>
91. *Plantureux L., Mège D., Crescence L., Carminita E., Rober S. et al.* The interaction of platelets with colorectal cancer cells inhibits tumor growth but promotes metastasis // *Cancer Research*. 2020. V. 80. № 2. P. 291.
<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-1181>
 92. *Putot A., Derrida S.B., Zeller M., Avondo A., Ray P. et al.* Short-term prognosis of myocardial injury, type 1, and type 2 myocardial infarction in the emergency unit. *Am. J. Med.* 2018. V. 131. № 10. P.1209.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.04.032>
 93. *Rendu F., Brohard-Bohn B.* The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions // *Platelets*. 2001. V. 12. № 5. P. 261.
<https://doi.org/10.1080/09537100120068170>
 94. *Richter I.H., Clifton E.E., Epstein S., Musacchio F., Nassar A. et al.* Thrombolysin therapy in myocardial infarction // *Amer. J. Cardiol.* 1962. V. 9. № 1. P. 82.
[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(62\)90100-5](https://doi.org/10.1016/0002-9149(62)90100-5)
 95. *Rossaint J., Kühne K., Skupski J., van Aken H., Looney M.R. et al.* Directed transport of neutrophil-derived extracellular vesicles enables platelet-mediated innate immune response // *Nat. Commun.* 2016. № 7. P. 13464.
<https://doi.org/10.1038/ncomms13464>
 96. *Ruggeri Z.M., Mendolicchio G.L.* Adhesion mechanisms in platelet function // *Circ. Res.* 2007. V. 100. P. 1673.
<https://doi.org/10.1161/01.RES.0000267878.97021.ab>
 97. *Ryan T.J., Ryan T.J., Anderson J.L., Antman E.M., Braniff B.A. et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction) // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1996. V. 28. № 5. P. 1328.
[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(96\)00392-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00392-0)
 98. *Sakariassen K.S., Orning L., Turitto V.T.* The impact of blood shear rate on arterial thrombus formation // *Future Science OA*. 2015. V. 1. №. 4. P. FSO30.
<https://doi.org/10.4155/fso.15.28>
 99. *Sang Y., Roest M., de Laat B., de Groot P.G., Huskens D.* Interplay between platelets and coagulation // *Blood reviews*. 2021. V. 46. P. 100733.
<https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100733>
 100. *Santoso S., Sachs U.J., Kroll H., Linder M., Ruf A. et al.* The junctional adhesion molecule 3 (JAM-3) on human platelets is a counterreceptor for the leukocyte integrin Mac-1 // *J. Exp. Med.* 2002. V. 196. P. 679.
<https://doi.org/10.1084/jem.20020267>
 101. *Schrottmaier W.C., Salzmann M., Badrnya S., Mussbacher M., Kral-Pointner J.B. et al.* Platelets mediate serological memory to neutralize viruses *in vitro* and *in vivo* // *Blood Adv.* 2020. V. 4. № 16. P. 3971.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001786>
 102. *Schwartz H., Tolley N.D., Foulks J.M., Denis M.M., Risenmay B.W. et al.* Signal-dependent splicing of tissue factor pre-mRNA modulates the thrombogenicity of human platelets. *J. Exp. Med.* 2006. V. 203. № 11. P. 2433.
<https://doi.org/10.1084/jem.20061302>
 103. *Schubert S., Weyrich A.S., Rowley J.W.* A tour through the transcriptional landscape of platelets // *Blood*. 2014. V. 124. P. 493.
<https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-512756>
 104. *Sedov V.M., Nemkov A.S.* Vasilii Ivanovich Kolesov: pioneer of coronary surgery // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2014. V. 45. № 2. P. 220.
<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt605>
 105. *Shattil S.J., Kim C., Ginsberg M.H.* The final steps of integrin activation: the end game // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2010. № 11. P. 288.
<https://doi.org/10.1038/nrm2871>
 106. *Sigwart U., Puel J., Mirkovitch V., Joffre F., Kappenberg L.* Intravascular stents to prevent occlusion and re-stenosis after transluminal angioplasty // *New Engl. J. Med.* 1987. V. 316. № 12. P. 701.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198703193161201>
 107. *Smyth S.S., McEver R.P., Weyrich A.S., Morrell C.N., Hoffman M.R. et al.* Platelet Colloquium Participants. Platelet functions beyond hemostasis // *J. Thromb. Haemost.* 2009. № 7. P. 1759.
<https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03586.x>
 108. *Teixeira R., Goncalves L., Gersh B.* Acute myocardial infarction – historical notes // *Internat. J. Cardiol.* 2013. V. 167. № 5. P. 1825.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.066>
 109. *Thomas M.R., Storey R.F.* Platelets in acute coronary syndromes. *Platelets in Thrombotic and Non-Thrombotic Disorders.* – Springer, Cham, 2017. P. 1015–1028.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-47462-5_67
 110. *Thomas S.G.* The structure of resting and activated platelets. *A.D. Michelson (Ed.) // Platelets*. 2019. P. 47. ISBN 978-0-12-8113456-6.
 111. *Thygesen K, Alpert J., Jaffe A., Simoons M., Chaitman B. et al.* Third Universal Definition of Myocardial Infarction // *Circulation*. 2012. V. 126. P. 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.ghheart.2012.08.001>
 112. *Timmis A., Townsend N., Gale C., Grobbee R., Maniadakis N. et al.* European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017 // *Eur. Heart J.* 2017. V. 39. № 7. P. 508.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx628>
 113. *Tomasik A.B.* Thrombocyty ryb kostnoszkieletowich // *Prz Zool.* 1972. V. 16. № 2. P. 173.
 114. *Yang J., Furie B.C., Furie B.* The biology of P-selectin glycoprotein ligand-1: its role as a selectin counterreceptor in leukocyte-endothelial and leukocyte-platelet interaction // *Thromb. Haemost.* 1999. V. 81. № 01. P. 1.
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1614407>
 115. *Ulrichs H., Udvardy M.S., Lenting P.J., Pareyn I., Vandeputte N. et al.* Shielding of the A1 domain by the D' D3 domains of von Willebrand factor modulates its interaction with platelet glycoprotein Ib-IX-V // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. P. 4699.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M513314200>
 116. *van der Meijden P., Heemskerk J.* Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives // *Nat. Rev. Cardiol.* 2019. V. 16. P. 166.
<https://doi.org/10.1038/s41569-018-0110-0>

117. *Van Nostrand W., Schmaier A., Farrow J., Cunningham D.* Protease nexin-II (amyloid beta-protein precursor): a platelet alpha-granule protein // *Science*. 1990. V. 248. № 4956. P. 745.
<https://doi.org/10.1126/science.2110384>
118. *Velez P., García A.* Platelet proteomics in cardiovascular diseases // *Transl. Proteomics*. 2015. № 7. P. 15.
<https://doi.org/10.1016/j.trprot.2014.09.002>
119. *Vélez P., Ocaranza-Sánchez R., López-Otero D., Grigorian-Shamagian L., et al.* 2D-DIGE-based proteomic analysis of intracoronary versus peripheral arterial blood platelets from acute myocardial infarction patients: Upregulation of platelet activation biomarkers at the culprit site // *PROTEOMICS—Clinical Applications*. 2016. V. 10. № 8. P. 851.
<https://doi.org/10.1002/prca.201500120>
120. *Villavicencio J.L., Warren R.* Experience with the use of human fibrinolysin // *Angiol.* 1959. V. 10. № 4. P. 263.
<https://doi.org/10.1177/000331975901000>
121. *Volpi E., Giusti L., Ciregia F., Da Valle Y., Giannaccini G. et al.* Platelet proteome and clopidogrel response in patients with stable angina undergoing percutaneous coronary intervention // *Clin. Biochem.* 2012. V. 45. P. 758.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.03.028>
122. *Warshaw A.L., Laster L., Shulman N.R.* Protein synthesis by human platelets // *J. Biol. Chem.* 1967. V. 242. № 9. P. 2094. PMID: .6022853
123. *Weaver W.D.* Time to thrombolytic treatment: factors affecting delay and their influence on outcome // *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1995. V. 25. № 7 Suppl. P. S3.
[https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00108-G](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00108-G)
124. *Weyrich A.S., Zimmerman G.A.* Platelets in lung biology // *Annu. Rev. Physiol.* 2013. V. 75. P. 569.
<https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183752>
125. *Wicik Z., Czajka P., Eyileten C., Fitas A., Wolska M., Jakubik D. et al.* The role of miRNAs in regulation of platelet activity and related diseases—a bioinformatic analysis // *Platelets*. 2022. V. 33. № 7. P. 1052.
<https://doi.org/10.1080/09537104.2022.2042233>
126. *Wood J.P., Fager A.M., Silveira J.R., Tracy P.B.* Platelet-derived factor Va expressed on the surface of the activated platelet is GPI-anchored // *Blood*. 2008. V. 112. P. 219.
<https://doi.org/10.1182/blood.V112.11.585.585>
127. *Wu T., Chen L., Zhou L., Xu J., Guo K.* Platelets transport β -amyloid from the peripheral blood into the brain by destroying the blood-brain barrier to accelerate the process of Alzheimer's disease in mouse models // *Aging (Albany NY)*. 2021. V. 13. № 5. P. 7644.
<https://doi.org/10.18632/aging.202662>
128. *Yusuf S., Zucker D., Passamani E., Peduzzi P., Takaroet T. et al.* Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration // *Lancet*. 1994. V. 344. № 8922. P. 563.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91963-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91963-1)

Physiological Functions of the Platelets and the Importance of the Correction of Their Disorders in Acute Coronary Syndrome

L. I. Bouryachkovskaya^{1, *}, N. V. Lomakin^{2, 3, **}, E. G. Popov^{1, ***}, and A. M. Melkumyants^{1, 4, ****}

¹*Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, 121552 Russia*

²*Central Clinical Hospital of Presidential Administration, Moscow, 119285 Russia*

³*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health, Moscow, 125993 Russia*

⁴*Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), Moscow, 141701 Russia*

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

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

****e-mail: info@biola.ru*

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

Abstract—Platelets play a key role in the development of thrombosis and inflammation. These cells are the key participants in pathological thrombosis due to their ability to attach to damaged areas of blood vessels and further accumulation at the sites of damage. Although platelet activation and adhesion should be considered as a physiological response to a sudden rupture of an atherosclerotic plaque, which frequently contributes to its repair, the uncontrolled progression of such a process in the coronary arteries may result in the formation of a thrombus occluding the lumen of the vessel, that cause the development of myocardial infarction. This review is mainly devoted to the consideration of the correction of platelet function using antiplatelet drugs, which have led to significant positive changes in the fight against acute coronary syndrome and myocardial infarction.

Keywords: platelet function, platelet activation, proteomics, thrombosis, acute coronary syndrome, antiplatelet therapy

УДК 616.379-008.64-056.52

ГАМК-ЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БЕТА-КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ НОРМЫ И ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

© 2023 г. И. Н. Тюренков^а, Т. И. Файбисович^б, М. А. Дубровина^а, Д. А. Бакулин^{а, *}, Д. В. Куркин^а

^аФГБОУ Волгоградский Государственный медицинский университет,
Волгоград, 400087 Россия

^бФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ,
Санкт-Петербурге, 194044 Россия

*e-mail: mbfdoc@gmail.com

Поступила в редакцию 20.11.2022 г.

После доработки 15.01.2023 г.

Принята к публикации 18.01.2023 г.

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) во всем мире неуклонно растет, а вместе с этим отмечается рост его осложнений, которые являются главными причинами ранней инвалидизации и преждевременной смерти. В основе патогенеза СД лежит неуклонное уменьшение числа β -клеток поджелудочной железы при СД 1 типа до 30–10%, при СД 2 типа до 50–40% от нормального количества. Уменьшение β -клеточной массы ведет к снижению продукции инсулина и развитию гипергликемии и связанных с ней тяжелых осложнений. Поэтому очевидна необходимость предупреждения гибели β -клеток и стимуляции их регенерации. В зарубежной литературе последнего времени уделяется большое внимание роли ГАМК в регуляции функции α - и β -клеток поджелудочной железы и углеводного обмена, что в отечественной литературе практически не отражено, чему и посвящен данный обзор. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) в β -клетках и островках поджелудочной железы определяется в количествах, сопоставимых с содержанием в головном мозге. Там же содержится и высокое количество глутаматдекарбоксилазы – фермента, синтезирующего ГАМК. При СД уровень ГАМК в β -клетках поджелудочной железы снижается и это коррелирует с тяжестью нарушений углеводного обмена. ГАМК играет важную роль в паракриной регуляции функций α - и β -клеток, углеводного гомеостаза. Доказана потенциальная возможность с помощью ГАМК добиться снижения апоптоза и, одновременно, усиления регенерации β -клеток, увеличения β -клеточной массы поджелудочной железы, повышения секреции инсулина, адекватного контроля уровня глюкозы в организме. Доказано, что положительное влияние ГАМК на структуру и функции β -клеток поджелудочной железы при СД может быть существенно выше при совместном применении с антидиабетическими средствами: агонистами рецептора ГПП-1, ингибиторами ДПП-4, ингибиторами SGLT-2 и другими. Антидиабетические свойства ГАМК объясняются ее взаимодействием с различными сигнальными белками (белком Клото, SIRT, PI3K/Akt, CREB-IRS2, NF- κ B, Nrf2 и многими другими), посредством модуляции которых эти эффекты реализуются. Данные о панкреопротективном действии ГАМК и ее производных могут лечь в основу разработки новой фармакотерапевтической стратегии лечения СД и сопряженных с ними осложнений.

Ключевые слова: ГАМК, β -клетки, α -клетки, сахарный диабет, апоптоз, ГАМК_A, ГАМК_B

DOI: 10.31857/S030117982302008X, **EDN:** PLVDRC

АКТУАЛЬНОСТЬ ПОИСКА СРЕДСТВ ЗАЩИТЫ β -КЛЕТОК ОТ НЕГАТИВНЫХ ДИАБЕТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

Сахарный диабет (СД) является важнейшей медико-социальной и экономической проблемой для современного общества, что связано с его высокой распространенностью и продолжающимся ростом числа больных, а также сопутствующих осложнений. В РФ по данным регистра больных СД на 1 января 2021 года на диспансерном учете

состояло 4799552 чел. (3.23% населения РФ), из них 92.5% составляют больные с СД 2 типа и 5.5% – СД 1 типа, остальные формы СД занимают небольшую долю [1, 2]. Однако эти цифры не в полной мере отражают количество больных с данной патологией. Масштабный скрининг выявляет практически вдвое большее число лиц с СД.

В настоящее время для лечения больных с СД используется обширный список антидиабетических лекарственных средств, которые влияют

главным образом на стимуляцию секреции инсулина, повышение к нему чувствительности тканей, а также на утилизацию глюкозы. Однако такая терапия не в полной мере удовлетворяет как врачей, так и пациентов из-за недостаточной эффективности и по причине широкого спектра нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой, нервной и других органов и систем. При этом выпадает из поля зрения, что СД 1 типа и, в меньшей степени, СД 2 типа сопряжены с гибелью или дисфункцией β -клеток [31, 46, 77, 105, 112, 136], а отсюда очевидна необходимость подавления апоптоза и гибели β -клеток, активации их регенерации и, вследствие этого, сохранения β -клеточной массы. Инсулинопродуцирующие β -клетки имеют определяющее значение для поддержания гомеостаза глюкозы. При диабете 1 и 2 типа сниженная или недостаточная масса β -клеток приводит к недостаточной продукции инсулина и гипергликемии [116]. Следует иметь в виду, что дебют заболевания начинается с того времени, когда апоптоз и гибель β -клеток стойко начинает превалировать над регенерацией.

Однако клиническая манифестация при СД 1 типа начинается при потере 70–90% β -клеточной массы [11, 15], а при СД 2 типа – потери 40–60% [11, 87, 112]. При этом надо отметить, что оставшиеся β -клетки компенсаторно работают с большим напряжением в осложненных условиях окислительного, нитрозативного стресса, развивающейся митохондриальной дисфункции и иммунновоспаления, нарушения эндотелиальной функции и кровоснабжения клеток поджелудочной железы. Все это приводит к их ускоренному истощению, апоптозу и гибели β -клеток. Введение инсулина больным СД 1 типа разгружает оставшуюся β -клеточную массу и восстанавливает ее ресурсы и секрецию эндогенного инсулина у 60% пациентов. Однако период “медового месяца” является кратковременным и дальнейшая гибель β -клеток продолжается. Поэтому дефицит β -клеток является основным компонентом патофизиологического механизма СД. Исходя из этого следует считать поиск путей защиты β -клеток и сохранение их массы важной терапевтической стратегией и для СД 1 и 2 типа [11, 112, 136], а поиск средств, обеспечивающих сохранение массы β -клеток является актуальной проблемой современной медицины.

МЕХАНИЗМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поджелудочная железа включает три основных клеточных подтипа: ацинарные, протоковые и эндокринные клетки. Ацинарные клетки продуцируют и секретируют пищеварительные ферменты. Эндокринные клетки участвуют в регуляции метаболизма питательных веществ и гомео-

стаза глюкозы. В частности, они организованы в кластеры клеток, впервые обнаруженные Лангергансом в 1869 г. и названные его именем. Островки Лангерганса представляют собой сложный эндокринный микроорган, состоящий из пяти клеточных подтипов: α -, β -, d -, ϵ - и PP-клетки, каждый из которых выделяет определенный эндокринный гормон, соответственно глюкагон, инсулин, соматостатин, грелин, и полипептид поджелудочной железы (PP) [34, 83, 139].

Инсулин – пептидный гормон синтезируется в β -клетках поджелудочной железы в виде препроинсулина на шероховатой эндоплазматической сети. Проинсулин при трансплантации в аппарат Гольджи подвергается расщеплению до инсулина и С-пептида при активации АТФ-производного протонного насоса. Упаковывается инсулин и С-пептид в гранулах вместе с АТФ, ГАМК, грелином, камилином. Первая фаза секреции инсулина и упаковка в гранулы происходит в высокодинамичном процессе при увеличении внутриклеточного содержания кальция при повышении уровня глюкозы. Вторая фаза секреции инсулина не зависит от уровня внеклеточной глюкозы протекает медленно и достигает плато в течение 1–3 часов и длится более длительный период, это предотвращает избыточное высвобождение инсулина в перерывах между приемами пищи и исключает гипогликемию [134]. Глюкагон образуется в α -клетках поджелудочной железы путем расщепления проглюкагона прогормон-конвертазой 2 (Pcsk2), в то время как глюкагоноподобные пептиды (ГПП-1, ГПП-2) синтезируются одновременно в L-клетках кишечника путем расщепления прогормон-конвертазой 1 (Pcsk1) [62]. У пациентов с СД 1 типа секреция глюкагона снижена, что увеличивает риск индуцированной гипогликемической реакции, вызванной инсулином и другими антидиабетическими средствами. В противоположность этому у больных СД 2 типа выработка глюкагона увеличивается, усугубляя проявления гипергликемии, недостаточности инсулина и инсулинорезистентности [135].

Существуют глубокие различия между островками человека и мыши. У мыши α -клетки расположены снаружи, и окружают ядро β -клетки и имеют более высокое соотношение β - и α -клеток примерно 7 : 1. Островки человека имеют вкрапления β - и α -клеток и соотношение составляет 2 : 1 [116].

В регуляции гомеостаза глюкозы наряду с важнейшей ролью инсулина и глюкагона, значительная роль отводится не только гормону ГПП-1, продуцируемому L-клетками кишечника, но и гормону ГПП-1, продуцируемому в α -клетках поджелудочной железы. В ряде работ [47, 76, 85] показано, что α -клетки островков поджелудочной железы грызунов и человека секретируют

ГПП-1, который играет важную паракринную роль в физиологии и патофизиологии островков. Увеличение субпопуляции α -клеток сопряжено с процессингом проглюкагона для высвобождения ГПП-1 под влиянием ключевой прогормонконвертазы Pcsk3 [27]. При этом установлено, что островки человека секретируют ГПП-1 примерно в 50 раз больше, чем островки мыши и что примерно 40% всех α -клеток человека содержат ГПП-1 и там же экспрессируется дипептидилпептидаза (ДПП-4) фермент, разрушающий ГПП-1 [89]. Ситаглиптин (ингибитор ДПП-4) повышал содержание в культивируемых островках человека ГПП-1, но не усиливал стимулируемую глюкозой секрецию инсулина в островках доноров, не страдающих сахарным диабетом типа 1 и 2. Это позволяет предположить, что рецепторы ГПП-1 β -клеток уже максимально активированы. При блокаде ГПП-1-рецепторов с помощью эксендина-9 авторы наблюдали у животных с сахарным диабетом 2 типа снижение стимулированной глюкозой секреции инсулина на 39%, а у животных без СД 2 типа на 61%. Эти данные свидетельствуют о важной паракринной роли передачи сигналов рецепторов ГПП-1 в островках человека [47, 76, 85].

В последних исследованиях установлена способность эндокринных, а также ацинарных, протоковых и центроацинарных клеток генерировать новые β -клетки [13, 55, 112, 113, 116].

β -Клетки островка Лангерганса и продуцируемый ими инсулин и α -клетки, продуцирующие глюкагон, играют центральную роль в поддержании углеводного и энергетического гомеостаза. В физиологических условиях эти 2 типа клеток влияют друг на друга паракринным путем [14]. Инсулин, высвобождаемый β -клетками ингибирует функцию α -клеток. α -Клетки высвобождают факторы (очевидно в большей мере ГПП-1), которые увеличивают секрецию инсулина β -клетками, стимулированную глюкозой [112]. Гибель β -клеток приводит к разобщению оставшихся клеток и снижению продукции инсулина [139]. Так, установлено, что β -клетки островков в норме секретируют в 18 раз больше инсулина, чем отдельные β -клетки и что пара β -клеток выделяют в 4–5 раз больше инсулина, чем можно было ожидать от суммы продукции каждой клеткой в отдельности [58, 93]. Это говорит о сложных механизмах межклеточного взаимодействия, что требует пристального внимания к изучению электрической и химической связи через щелевые соединения, прямые межклеточные контакты и паракринные взаимодействия.

β -Клетки представляют собой постмитотические долгоживущие (на протяжении всей жизни) клетки, следовательно, у людей сохраняются функциональными много десятилетий [112]. При

всех формах СД имеют место уменьшение массы β -клеток и на определенном этапе развития заболевания, после первоначального усиления функции β -клеток, наступает последующее снижение функции и массы β -клеток и развитие гипергликемии и СД [12, 55, 116].

У здоровых людей β -клетки составляют около 50% островковых клеток [104], а общая масса β -клеток составляет 1–2 г [137]. β -Клетки – долгоживущие, медленно реплицирующиеся клетки [33]. Расчетная скорость репликации β -клеток у взрослого человека составляет 0.1–0.5% [51, 137]. Развивающиеся и незрелые β -клетки демонстрируют более высокий потенциал пролиферации [100].

Скорость пролиферации β -клеток высока у плодов и новорожденных человека и грызунов, но с возрастом быстро снижается [79, 123, 146]. Пик пролиферации β -клеток у человека достигает (4%) в раннем неонатальном периоде и в нормальных физиологических условиях снижается до 0.2–0.5% у взрослых людей [51, 70] и 1% у мышей. Эти видовые различия обусловлены молекулярными, функциональными и структурными факторами [42, 70, 71, 137].

Пролиферация β -клеток взрослого человека очень низка, но у молодых и, в меньшей степени, взрослых пациентов с недавно начавшимся диабетом 1-го типа и при определенных физиологических условиях обнаружено увеличение числа β -клеток, что свидетельствует о способности их к регенерации [80].

Среди β -клеток встречаются главным образом долгоживущие и старые и, реже, молодые клетки. Молодые клетки представляют несколько клонов/линий β -клеток, которые могут иметь высокую вероятность репликации, чем у взрослых и старых животных. Островковые клетки мыши характеризуются большей пластичностью, проявляющейся пролиферацией и трансдифференцировкой. Поэтому эксперименты на грызунах имеют несомненные ограничения при переносе данных на человека.

Вместе с тем популяция β -клеток неоднородна. β -Клетки могут различаться по экспрессии генов [16, 56, 92]. Клетки с близким сходством характеристик, такие, как транскрипт, могут быть признаны отдельными субпопуляциями β -клеток. Субпопуляции различаются по частоте в общей популяции β -клеток в зависимости от состояния организма: возраста, болезни, беременности, ожирения и др. [45, 145]. Данные секвенирования одноклеточной РНК показали, что островки человека содержат четыре различных подтипов β -клеток [45], а также потенциально промежуточные стадии [108], которые позволяют предполагать, что β -клетки могут адаптироваться, трансдифференцироваться или подвергаться регенерации [136].

Очевидно, что при необходимости сохранения и увеличения β -клеточной массы более ранние вмешательства, направленные на стимуляцию регенерации β -клеточной массы, могут оказаться более эффективными. Мало разработаны пути повышения репликации, но уже известен ряд митогенов, которые способны увеличить пролиферацию β -клеток [112].

В связи с констатацией того, что скорость пролиферации β -клеток у взрослого человека ниже 0.5% встает вопрос, а такая ли она низкая? Очевидно, в нормальных физиологических условиях она достаточна для восполнения долгоживущих и медленно погибающих β -клеток, в отличие от высокорегенеративных тканей, которые подвергаются воздействию химических агрессивных факторов, например, печень, слизистая ЖКТ и дыхательных путей и др. β -клетки поджелудочной железы функционируют в более “благоприятных” условиях, лишенных воздействия токсических и механических факторов и поэтому они и не должны обладать высоким регенеративным потенциалом по причине их “долгоживучести”. Они окончателно дифференцированы и высокоспециализированы к продукции инсулина [56], так как 45% всей РНК в β -клетках кодирует выработку инсулина [84]. Кроме того, решения о жизни/смерти в β -клетках регулируются сильным ответом развернутых белков (UPR), и представляют собой механизм защиты от стресса эндоплазматического ретикулума (ER), который возникает, когда увеличивается потребность в биосинтезе белков, таких как инсулин [141]. При сильном и постоянном стрессе ER UPR может привести к апоптозу β -клеток за счет активации эффекторов смерти. Наоборот, если стресс ER разрешим, UPR способствует выживанию или пролиферации β -клеток [122, 141]. Высокая потребность в синтезе инсулина может привести к стрессу ER и, следовательно, к низкой пролиферации β -клеток и/или гибели β -клеток. Неразрешимый стресс ER может возникать в нескольких контекстах, включая генетическую предрасположенность, хроническое воздействие высоких концентраций глюкозы и дисрегуляцию UPR [48].

С большей вероятностью и частотой сахарный диабет возникает у лиц старшего возраста. Очевидно, это связано с тем, что старение также оказывает негативное влияние на долгоживущие макромолекулярные комплексы и белки, и вследствие этого ускоряет апоптоз и снижает пролиферацию β -клеток. В процессе старения соотношение активаторов клеточного цикла и ингибиторов смещается в пользу ингибиторов [38, 39]. Примером этого является ингибитор клеточного цикла p16, экспрессия которого увеличивается с возрастом [59, 68]. Экспрессия p16 эпигенетически репрессирована энхансером гомолога 2 zeste (Ezh2). В стареющих β -клетках экспрессия Ezh2 снижа-

ется, ослабляя репрессию p16 [54, 112]. Также было показано, что β -клетки мышей имеют рефрактерный период – временной интервал сразу после деления, в течение которого деление не может повториться. Было показано, что старение приводит к удлинению этого периода в β -клетках [107]. Конкретные механизмы, с помощью которых покоящиеся β -клетки повторно вступают в активный клеточный цикл не ясны. Это может привести к открытию новых механизмов, регулирующих увеличение массы β -клеток и облегчить разработку методов лечения диабета, основанных на экспансии β -клеток.

Механизмы, лежащие в основе процессов регенерации β -клеток поджелудочной железы при сахарном диабете 1 и 2 типа, не имеют больших отличий, а поэтому применение лекарственных средств, активирующих процессы регенерации и пролиферации может дать положительный результат при обеих формах сахарного диабета.

ПАТОГЕНЕЗ ГИБЕЛИ β -КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СД

Патогенез СД 1 и 2 типа и причины гибели β -клеток поджелудочной железы существенно отличаются.

В настоящее время СД 1 типа рассматривается как аутоиммунное заболевание, вызывающее разрушение β -клеток [105]. Ткань поджелудочной железы при СД 1 типа инфильтрирована цитотоксическими Т-лимфоцитами, макрофагами и др. иммунными клетками, которые продуцируют различные провоспалительные факторы, активируют ядерный транскрипционный фактор NF- κ B, запускающий выработку провоспалительных цитокинов: IL-1b, IL-6, TNF, активирующий индуцибельную нитрооксид синтазу (iNOS) и др. Поэтому защита β -клеток от разрушения путем подавления иммунновоспалительных процессов является логичной стратегией лечения СД 1 типа.

В основе патогенеза усиления апоптоза и гибели β -клеток поджелудочной железы при СД 1 и 2 типа вовлечены противоборствующие ядерные транскрипционные факторы: NF- κ B и Nrf2. NF- κ B экспрессирует синтез провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, TNF и др.) и iNOS и подавляет активность ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ). Ядерный фактор, связанный с эритроидом-2 (Nrf2) – главный регулятор транскрипции ферментов антиоксидативной защиты (СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, гемоксигеназы) является ключевым регулятором защитных реакций антиоксидантной и противовоспалительной защиты [61, 72, 119, 143, 144]. Его домены Neh 2 взаимодействуют с негативным регулятором, называемым Kelch-подобным ECH-ассоциированным белком 1 (Keap 1) [133]. Keap 1

связывается с Nrf2, и контролирует реакции на окислительный стресс и токсины, способствуя его убиквитированию и модифицирует тиоловые группы на остатках цистеина в Keap 1 и его функция подавляется. Это приводит к высвобождению Nrf2 и активации антиоксидантного ответа (ARE). Nrf2 может защищать структуры от повреждения АФК, ингибируя NF- κ B и воспаление с ним связанное [10, 91]. Поэтому поиск препаратов, подавляющих активность NF- κ B и наоборот, активирующих Nrf2 представляет важный аспект новых путей фармакотерапии сахарного диабета и предупреждения его осложнений.

Доказано, что ключевым фактором в иммунопатогенезе СД 1 типа является выработка антител к глутаматдекарбоксилазе GAD-65, которая является антигеном-мишенью при сахарном диабете [95]. У человека превалирует GAD-65, а у грызунов GAD-67. Антитела к GAD-65 были обнаружены и у мышей с СД 1 типа, и у больных СД 1 типа или с риском развития этого заболевания. Высказано предположение, что аутоиммунитет против GAD-65 истощает клетки, продуцирующие GAD-65, что приводит к локальному дефициту ГАМК, нарушению ее гомеостатической функции и дальнейшему снижению числа β -клеток и выработки инсулина [60, 66, 67, 138].

СД 2 типа является мультифакторным заболеванием, в патогенезе которого принимают участие множество механизмов. Основными факторами риска развития диабета 2 типа является ожирение и ассоциированная с ним инсулинорезистентность [127]. До появления клинических признаков, т.е. во время стадии преддиабета и инсулин-резистентности, β -клетки поджелудочной железы компенсируют резистентность к инсулину путем повышенной его секреции. Это отмечено у некоторых тучных людей, у которых наблюдается повышенная продукция инсулина β -клетками поджелудочной железы в ответ на прием пищи [131]. Таким образом, основными патогенетическими различиями между двумя формами: СД 1 типа является иммуноопосредованным, а СД 2 типа обусловлен метаболическими механизмами [136].

Ведущее проявление СД – гипергликемия практически всегда сопровождается дислипидемией. Глюкозотоксичность и липотоксичность приводят к развитию воспаления, окислительного и нитрозативного стресса. На фоне образования избыточного количества активных форм кислорода (АФК) и активации продукции избыточного количества оксида азота, который взаимодействуя с АФК, быстро превращается в пероксинитрит и совокупно с АФК повреждает белки, липиды, ДНК, клеточные мембраны, митохондрии и др. компоненты β -клеток, что приводит к их дисфункции, апоптозу и гибели [57, 102, 117]. Поэто-

му дефицит β -клеток является общим признаком СД 1 типа и поздних стадий СД 2 типа. Отсюда следует, что подавление иммунных реакций, окислительного и нитрозативного стресса и воспаления в β -клетках является важной задачей в профилактике их потери и лечении СД 1 и 2 типов.

Среди новых мишеней, воздействуя на которые можно предупредить падение β -клеточной массы, добиться нормализации уровня сахара в крови и предупредить развитие осложнений СД, в последнее десятилетие в зарубежной литературе большое внимание уделяется гамма-аминомасляной кислоте и веществам, активирующим ГАМК-ергическую систему [17, 69, 98, 136, 138]. Выделяются важные для лечения СД свойства у ГАМК: иммуномодулирующие, антиоксидантные (посредством регуляции соотношения NADP/NADPH и NOX4-опосредованного накопления АФК), противовоспалительные и панкреопротективные эффекты (подавление апоптоза и гибели β -клеток и активация их регенерации, увеличение массы β -клеток) [11, 60, 112, 136]. В отечественной литературе мы не нашли обзорных работ, отражающих роль ГАМК в функционировании β -клеток поджелудочной железы и углеводного гомеостаза в условиях нормы и сахарного диабета.

В данном обзоре представлены сведения, полученные из баз данных Medline и PubMed, отражающие роль ГАМК и веществ с ГАМК-ергическим действием в функционировании β -клеток поджелудочной железы и углеводного гомеостаза в условиях нормы и сахарного диабета. При этом использовались ключевые слова: ГАМК, сахарный диабет (СД), апоптоз, регенерация, пролиферация β -клеток, гипергликемия, агонисты ГАМК_A и ГАМК_B рецепторов.

РОЛЬ ГАМК В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С момента открытия ГАМК в головном мозге и установления ее тормозной функции в ЦНС наши знания о ней и ГАМК-ергической системе значительно расширились и трансформировались. Установлено, что ГАМК определяется не только в центральной, но и в периферической нервной системе, сердечно-сосудистой, дыхательной системе, желудочно-кишечном тракте, в иммунокомпетентных клетках, яичниках и других органах. В тканях поджелудочной железы концентрация ГАМК сопоставима с таковой в головном мозге. Кроме того, ГАМК высоко экспрессируется в различных островках Лангерганса, что указывает на потенциальную паракринную роль ГАМК в биологии поджелудочной железы [11, 69, 75, 88, 99, 115, 130]. Вместе с тем эндокринологические свойства ГАМК изучены недостаточно.

В норме концентрация ГАМК в плазме составляет 450–500 нМ. Очевидно, этого достаточно для активации рецепторов β -клеток, потому что они имеют особенно высокое сродство и, по-видимому, оптимально реагируют на ГАМК в наномолярном диапазоне 100–1000 нМ, что обеспечивает максимальную частоту открытия одиночных ионных каналов, вызывая деполяризацию при взаимодействии с ГАМК_A рецептором и гиперполяризацию при взаимодействии с ГАМК_B рецептором [69].

Уровни внутриклеточного ГАМК определяются его синтезом, опосредованным глутаматдекарбоксилазой (GAD) либо GAD65 у человека, либо GAD67 у грызунов [60]. Инактивация аминокислоты осуществляется с помощью ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т) или переноса клеточного и внеклеточного ГАМК в клетки ее транспортерами (GAT) [24, 41]. В синаптических везикулах нейронов и β -клеток обнаруживается декарбоксилаза глутаминовой кислоты GAD65, тогда как GAD67 имеет цитозольное расположение [24, 25]. Экспрессия фермента в β -клетках поджелудочной железы у людей и мышей различается [30]. ГАМК загружается в секреторные везикулы с помощью везикулярного ингибитора переноса аминокислот [49]. Она содержится в секреторных гранулах инсулина, синаптических микровезикулах, а также в цитоплазме β -клеток [23, 65]. Высвобождается ГАМК из островков поджелудочной железы в результате экзоцитоза вместе с инсулином, С-пептидом, грелином, имилином из везикулы с плотным ядром [134]. Фоновое высвобождение ГАМК в β -клетках цитозольного пула происходит пульсирующим образом и независимо от глюкозы [82].

ГАМК в организме животных и человека свое влияние на активность различных органов и систем оказывает через специфические ГАМК_A и ГАМК_B рецепторы, которые также кодируются разными семействами генов и действуют разными внутриклеточными путями [98, 121, 136].

В островках Лангерганса ГАМК_A рецепторы представляют собой лиганд-управляемые быстродействующие Cl⁻-ионные каналы. По аминокислотному сходству ГАМК_A рецепторы делятся на 7 семейств и 19 субъединиц (α 1– α 6, β 1– β 4, γ 1– γ 4, δ , ϵ , π , и ρ -3), которые могут образовывать различные подтипы, которые представляют собой пентамерные гетеро- или гомомерные функционально активные комплексы [28, 75, 121]. Чтобы активировать ГАМК_A рецепторы, необходимо образовать пентамер из двух субъединиц α , двух β и одной γ , либо пентамеры субъединиц β [75]. Напротив, медленнодействующие ГАМК_B-рецепторы (известные как метаботропные) представлены G-белками и состоят из 2-х субъединиц B1 и B2 [18, 99, 130]. Активация этих ре-

цепторов вызывает открытие калиевых каналов, гиперполяризацию мембран и снижение активности клеток [18, 99]. При этом предотвращается открытие Na и Ca каналов, что приводит к ингибирующему действию. В β -клетках баклофен, специфический агонист ГАМК_B рецепторов, ингибирует аденилатциклазу и передачу сигналов цАМФ, вызывая снижение экспрессии генов, специфичных для β -клеток и модуляцию секреции инсулина, что подчеркивает роль ГАМК_B рецепторов в регуляции секреции инсулина [99]. Рассмотрение строения и функциональных свойств рецепторов ГАМК в β -клетках поджелудочной железы не входит в задачу данного обзора, они более подробно представлены в ряде опубликованных работ [69, 88, 99, 130].

В настоящее время появляются пока единичные публикации, в которых анализируется зависимость фармакологической активности в зависимости от активации определенных субъединиц ГАМК_A рецептора [12].

Изоформы ГАМК_A рецепторов формируются разной конфигурацией субъединиц и, как показано на примере ЦНС, это лежит в основе фазовых и тонических эффектов ГАМК. В основе панкреотропных эффектов ГАМК лежат взаимодействия с различными субъединицами ГАМК рецепторов. Это видно на примере диазепама – неселективного положительного аллостерического модулятора субъединиц ГАМК_A рецептора. Так, диазепам, взаимодействуя с различными α -субъединицами, например с субъединицей α 1 – формирует седативный и противосудорожный эффект, с α 2 – противотревожный, α 5 – когнитивный [12].

Интерстициальная ГАМК активирует внесинаптические каналы на β -клетках поджелудочной железы во время секреции инсулина. У пациентов с СД 2 типа регуляция ГАМК_A рецепторных ионных каналов снижена [69].

Гамма-аминомасляная кислота, продуцируемая β -клетками, через рецепторы ГАМК типа А регулирует активацию кальций-зависимого сигнального пути [23, 43] и вольтаж-зависимые каналы, активирующие нижестоящие сигнальные каскады PI3K/Akt [114], CREB-IPS-2 [98] и SIRT-1 [98, 138, 140]. Фосфорилирование CREB ген субстрата-2 рецептора инсулина (IRS-2) через ГАМК_A и ГАМК_B рецепторы может быть определяющим в регуляции массы и функций β -клеток. Вследствие этого ГАМК может подавлять апоптоз, гибель, дедифференцировку, а с другой стороны, активировать репликацию, регенерацию и дифференцировку β -клеток [12, 72, 112, 136, 138].

ГАМК стимулирует фосфорилирование CREB через цАМФ-элемент связывающий белок (АМРК) – известный как ключевой фактор транскрипции, ответственный за поддержание гена

инсулина и выживание β -клеток [98, 109]. Таким образом, трофические эффекты ГАМК передаются активацией сигнальных путей Akt и CREB независимо друг от друга, но для оптимального ответа необходима активация обоих путей [98]. Участие Ca^{2+} и CREB и зависимость от них активации IRS-2 β -клеток глюкозой важна для пластичности ответа β -клеток на повышенную потребность в инсулине. ГАМК-индуцированная активация CREB одновременно связана с повышенным уровнем экспрессии транскрипта IRS-2.

Роль ГАМК-ергической системы в регуляции углеводного обмена подтверждается и тем, что генетическая супрессия ГАМК-А рецепторов значительно снижала массу β -клеток и стимулированную глюкозой секрецию инсулина, что приводило к нарушению гомеостаза глюкозы [138].

Постоянный высокий уровень глюкозы или повышенный уровень цитоплазматического АТФ может подавлять продукцию ГАМК и ее высвобождение из β -клеток [69]. Menegaz с соавторами [82] у пациентов с СД 1 и 2 типа выявили снижение содержания ГАМК в островках поджелудочной железы. Это свидетельствует о том, что потеря ГАМК в β -клетках поджелудочной железы коррелирует с патогенезом диабета, но у больных с сахарным диабетом 1 типа уровень ГАМК в системной крови не отличается от здоровых людей [60]. По нашему мнению, это можно объяснить тем, что секреция ГАМК β -клетками в небольшом объеме не оказывает влияния на содержание ГАМК в общем кровотоке.

В островковых клетках ГАМК оказывает гиперполяризующее или деполяризующее действие в зависимости от типа клеток. При связывании ГАМК с рецептором типа А на β -клетках происходит открытие хлорного канала и выход Cl^- из клетки, что приводит к деполяризации мембраны. На α -клетки ГАМК действует противоположно из-за наличия котранспортера, концентрация ионов в клетке мала, при открытии канала ток ионов направлен внутрь клетки, что вызывает гиперполяризацию (процесс обратный деполяризации). Вследствие этого ответ α - и β -клеток на действие ГАМК различается, если на первые оказывается ингибирующее действие, то на вторые стимулирующий эффект [23, 43, 69, 142].

В островках поджелудочной железы в инсулин-продуцирующих β -клетках экспрессируются ГАМК_А и ГАМК_В рецепторы, которые формируют различные механизмы передачи сигналов [11, 23, 53, 121, 130]. Было показано, что активация любых из этих рецепторов способствует выживанию и репликации β -клеток у мышей с диабетом, индуцированным стрептозотоцином [94, 114], а также защищает островки человека, имплантируемые мышам с иммунодефицитом [23, 121, 125, 126]. Содержание ГАМК в β -клетках у пациентов

с СД 1 и 2 типа истощается и нарушается секреция инсулина [82]. Это подтверждает утверждение, что потеря ГАМК коррелирует с патогенезом сахарного диабета.

Таким образом, ГАМК играет важную роль в регуляции функции островковых клеток и гомеостаза глюкозы, участвует в тонкой настройке чувствительности β -клеток к глюкозе [11, 12, 43, 116, 138].

Отдельного рассмотрения заслуживают данные о влиянии ГАМК на апоптоз и гибель β -клеток, а также их влияние на регенерацию при сахарном диабете 1 и 2 типа.

ВЛИЯНИЕ ГАМК НА АПОПТОЗ И ГИБЕЛЬ β -КЛЕТОК

Роль ГАМК-ергической системы в регуляции функции поджелудочной железы и углеводного обмена хорошо иллюстрируется в ряде работ, доказывающих эффективность применения ГАМК у животных (мышей и крыс) с экспериментальным СД 1 и 2 типа [11, 60, 97, 98, 114, 125, 128, 136, 138].

Влияние ГАМК на апоптоз и гибель β -клеток, изучалось и в условиях *in vitro* на изолированных β -клетках и островках Лангерганса грызунов и человека, и в условиях *in vivo* на фоне воздействия апоптотических индукторов и применения ГАМК и веществ с ГАМК-ергическим действием.

На клонированных клетках INS-1 и изолированных островках мыши, обработанных апоптотическим индуктором стрептозотоцином (STZ), ГАМК значительно снижала гибель β -клеток [114].

Для того чтобы подтвердить будет ли оказан тот же эффект на человеческие клетки, была проведена ксенотрансплантация островков человека. Для этого иммунодефицитным мышам с диабетом, вызванным стрептозотоцином, пересадили субоптимальную массу островков человека. Обработка клеток гамма-аминомасляной кислотой увеличивала пролиферацию привитых β -клеток, одновременно уменьшая апоптоз, что в итоге приводило к увеличению массы β -клеток и повышению в крови циркулирующего человеческого инсулина и снижению уровня глюкозы. Важно отметить, что после введения ГАМК вся масса β -клеток может быть регенерирована по меньшей мере дважды после двух циклов абляции β -клеток, опосредованных стрептозотоцином [98, 135].

В условиях *in vitro* при изучении влияния ГАМК на выживаемость изолированных человеческих островков Лангерганса было установлено, что эффект зависел от концентрации ГАМК в питательной среде, так как слишком высокие ее уровни могут десенсibilизировать рецепторы и приводить к снижению эффектов, обусловленных их активацией. Также было отмечено, что для достижения оптимальных результатов в дол-

госрочных наблюдениях за жизнеспособностью β -клеток необходимо ежедневно добавлять ГАМК в питательную среду, что приводит к повышению их выживаемости [69].

В условиях *in vivo* проведено ряд исследований по оценке защитного действия ГАМК в отношении β -клеток при сахарном диабете 1 и 2 типа. Полученные результаты указывают на перспективность фармакологической коррекции функционального состояния β -клеток посредством активации ГАМК рецепторов [125]. Было обнаружено, что у мышей с диабетом, индуцированным введением стрептозотоцина, наблюдалась значительная потеря островковых β -клеток, при этом остаточные островки содержали в основном α -клетки, что может свидетельствовать о низкой чувствительности их к цитотоксическому действию STZ. Ежедневные инъекции ГАМК, начатые за 7 дней до введения STZ, предотвращали потерю β -клеток, и значительная часть массы β -клеток была сохранена, тогда как масса α -клеток была снижена. У мышей, получавших ГАМК, зарегистрирован более высокий уровень циркулирующего инсулина и более низкий глюкозагона в течение 53 дней после инъекции STZ. Чувствительность к инсулину не менялась, но при этом толерантность к глюкозону была значительно снижена [98]. Эти эффекты важны в терапии СД, т.к. у основных средств базовой терапии такие эффекты отсутствуют или слабо выражены.

В большом числе работ, выполненных *in vitro* и *in vivo*, было установлено, что ГАМК увеличивает продукцию инсулина у человека и грызунов в условиях нормы и при СД [43, 114]. Многие авторы связывают снижение апоптоза, гибель β -клеток, усиление репликации и регенерации, модулирующее влияние на экзоцитоз, секрецию инсулина и глюкозагона под влиянием ГАМК, с ее иммуномодулирующим действием [114, 125, 127, 135, 138].

Учитывая важную роль иммунных процессов в развитии апоптоза и гибели β -клеток, иммуномодулирующие свойства ГАМК имеют несомненное значение для сохранения β -клеточной массы. Иммунотропные свойства ГАМК и ее структурных аналогов были отражены в многочисленных отечественных [4, 5] и зарубежных публикациях [19, 63, 115]. Было установлено, что ГАМК и вещества с ГАМК-ергическим действием оказывают модулирующее влияние на врожденный, клеточный и гуморальный иммунитет у интактных животных и в условиях иммуносупрессии и иммунного стресса [4, 6]. Способность ГАМК оказывать иммуносупрессивное действие может иметь самостоятельное значение при активации иммунных процессов в поджелудочной железе, что имеет место в патогенезе СД 1 типа, при пересадке островков или донорских β -клеток, а также

при вяло текущем воспалении, которое имеет место и при СД 2 типа. В частности, системные уровни ГАМК положительно коррелировали с уровнем провоспалительных цитокинов IL-1b, IL-12, IL-15, IL-6, которые считаются ключевыми медиаторами разрушения β -клеток [60].

С помощью ПЦР с обратной транскрипцией установлено, что ГАМК-рецепторы и ферменты, продуцирующие ГАМК экспрессируются в иммунных клетках: Т и В-клетках, макрофагах, дендритных клетках животных и человека [19, 41, 60, 64, 81, 129, 136]. Активация ГАМК_A-рецепторов приводит к подавлению пролиферации Т-клеток, снижению антиген-специфических ответов Th-1 и Th-17, усилению CD7+ и CD8+ [115, 127]. У нокаутов по ГАМК_A рецепторам усиливается воспаление [115]. Все представленное указывает на то, что подавление выработки провоспалительных цитокинов приводит к снижению тяжести сахарного диабета 1 типа [19].

Важное значение в панкреопротективном действии имеет то, что ГАМК может ингибировать активность NF- κ B и повышать активность Nrf2. Эти свойства ГАМК позволяют подавлять окислительный и нитрозативный стресс, воспаление и процессы апоптоза и гибели β -клеток, и, одновременно, способствовать их регенерации и сохранению β -клеточной массы [95, 119, 136].

Подавление экспрессии NF- κ B и антиапоптотическое действие препаратов, активирующих ГАМК-АР, может быть обусловлено индукцией SIRT-1. Стимуляция SIRT-1 приводит к деацетилированию p65, что ингибирует активацию пути NF- κ B [95, 140, 143]. Активированная NAD⁺ зависимая активность белка деацетилазы SIRT-1 подавляет воспалительные процессы в β -клетках и увеличивает продукцию инсулина [95]. Способность ГАМК индуцировать SIRT и NAD в островковых клетках человека играет важную роль в ее антиапоптотическом действии. Это действие связывают с тем, что ГАМК повышает уровень циркулирующего α -Клото в крови, а также его экспрессию в поджелудочной железе [74, 96].

Установлено, что ГАМК и белок Клото направленно подавляют провоспалительные эффекты мононуклеарных клеток периферической крови и CD4⁺ Т-клеток у животных с экспериментальным СД 1 типа, а также угнетают активность транскрипционного ядерного фактора каппа-би (Nf- κ B), что приводит к уменьшению продукции провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, TNF) и снижению активности индуцибельной нитроксидсинтазы [19, 115, 127, 131, 136]. ГАМК и белок Клото активируют другой транскрипционный фактор Nrf2, контролирующий окислительный стресс и воспаление. У животных с нокаутом по БК все перечисленные эффекты ГАМК уменьшаются или отсутствуют, что является свидетель-

ством посреднической роли БК в панкреопротективных эффектах ГАМК.

В данном обзоре мы не даем развернутой характеристики БК, так как его структура, действие в норме и при различных патологиях подробно изложены в ряде отечественных и зарубежных обзорах [3, 132], в том числе и при СД [61].

У мышей склонных к аутоиммунному диабету, применение ГАМК (в качестве монотерапии) предотвращала инсулит и диабет и эффективно стимулировала пролиферацию β -клеток [19, 138]. Однако этот эффект был кратковременным. Комбинированная же терапия ГАМК и ингибитора ДПП-4 ситаглиптина значительно увеличивала терапевтический эффект, если сравнивать с монотерапией [138].

Таким образом, ГАМК в условиях *in vitro* и *in vivo* уменьшает апоптоз и гибель β -клеток, защищая их от действия агрессивных факторов, окислительного и нитрозативного стресса, воспаления. Эти эффекты обусловлены повышением выработки БК, активацией Nrf2 и SIRT и подавлением активности NF- κ B в поджелудочной железе и продукции провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, TNF и iNOS.

ВЛИЯНИЕ ГАМК НА РЕГЕНЕРАЦИЮ, ПРОЛИФЕРАЦИЮ, РЕПЛИКАЦИЮ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ β -КЛЕТОК

Течение СД 1 и 2 типа в значительной степени связаны, с одной стороны, процессами развития апоптоза и гибели β -клеток, с другой стороны, с их сниженной регенерацией [130, 136].

Известно, что пролиферация и регенерация является основным источником обновления β -клеток у взрослых грызунов и у человека [20, 44].

Поэтому стратегия стимулирования пролиферации, регенерации, неогенеза, трансдифференцировки β -клеток имеет большое значение для лечения диабета, особенно диабета 1 типа или 2 типа с значительной потерей β -клеток. К таким препаратам двоякого действия могут быть отнесены ГАМК и препараты с ГАМК-ергическим действием.

Для понимания механизмов, обеспечивающих сохранение β -клеточной массы, необходимо понять – как происходит регенерация β -клеток: путем пролиферации или путем неогенеза. Ряд авторов считает, что увеличение массы β -клеток возможно, но за счет репликации существующих β -клеток, а не новообразования [50, 101] и, очевидно, β -клетки проявляют определенную степень пластичности в регулировании своей массы, это позволяет предполагать, что стимуляция регенерации β -клеток и увеличение массы β -клеток при диабете возможна [104].

При решении проблемы активации, регенерации, пролиферации, репликации и дифференцировки β -клеток необходимо решить трудную задачу, связанную с их низкой скоростью репликации у взрослого человека (0.1–0.5%). Доказательством этому служат данные Rughana и соавторов [98], которые увидели под влиянием ГАМК усиление репликации β -клеток в привитых островках человека, что обусловлено активацией кальций-зависимого пути и нижестоящего сигнального пути PI3K/Akt и CREB–IRS2. При обоих типах сахарного диабета в поджелудочной железе остается некоторое количество β -клеток с остаточной функциональностью, которые посредством репликации могут служить источником восстановления популяции β -клеточной массы, особенно у пациентов с СД 2 типа из-за большого пула остаточных β -клеток и отсутствия их аутоиммунной деструкции [112].

Большинство исследований, касающихся изучения процессов репликации β -клеток в условиях нормы и при сахарном диабете выполнялись на грызунах (чаще мышах). Поэтому данные, полученные на грызунах, должны с осторожностью транслироваться на человека. Регенерация β -клеток у грызунов (мышей и крыс) и человека идет однонаправленно, но у крыс интенсивнее, чем у человека, однако принципиальным является то, что она возможна. На наш взгляд, есть основание на эту проблему смотреть более оптимистично, так как уже есть предпосылки получить существенное увеличение пролиферации при применении ГАМК совместно с другими митогенами, другими гипогликемическими препаратами, когда можно увеличить пролиферацию β -клеток до 5–8% [8, 103, 112, 137]. Определенный синергизм в действии ГАМК наблюдается при одновременном применении с агонистами рецепторов ГПП-1 [136] ингибиторами DPP-4 [74] и ингибиторами SGLT-2 [37, 136].

Влияние ГАМК на пролиферацию β -клеток *in vitro* и *in vivo* рассмотрено в большом числе работ [73, 96, 98, 114, 125, 126, 136, 138], в которых было показано, что ГАМК статически значимо повышала пролиферацию β -клеток мышей и человека и увеличивала их массу. Критериями репликации авторы считали увеличение Ki 67, Brdu и PDX-1 иммуноокрашенных клеток, которые являются маркерами их роста и дифференцировки.

Другим доказательством трофического влияния ГАМК в β -клетках был анализ с помощью включения [3H] тимидиновой метки (радиоактивно меченый тимидин) в клеточную линию iNS-1. В результате было обнаружено, что обработка β -клеток гамма-аминомасляной кислотой увеличивала в них включение тимидина, уменьшала апоптоз, вызванный стрептозотоцином [114]. Это

свидетельствует о том, что ГАМК активирует синтез ДНК и усиливает регенерацию β -клеток.

Таким образом, установлено, что ГАМК способствует репликации β -клеток, в том числе и в привитых островках человека. Это действие связано с активацией кальций-зависимого сигнального пути и далее нижестоящих сигнальных молекул PI3K/AKT и CREB-IRS2 [98], о чем уже говорилось выше. Эти эффекты снимались при нокауте BK, что свидетельствует о его участии в формировании ГАМК антидиабетогенного действия.

При СД потеря β -клеток не в полной мере возмещается их репликацией, поэтому необходим поиск новых способов лечения, направленных на предупреждение апоптоза и гибели клеток, одновременно усиливающих регенерацию β -клеток. Есть основания предполагать, что еще одним способом восстановления массы β -клеток может быть трансдифференцировка (известная еще как перепрограммирование клонов) других клеток (эндокринных, ацинарных, протоковых и центроацинарных клеток) в новые β -клетки. Для этого необходим поиск и изучение конкретных механизмов трансдифференцировки в β -клетки.

ВЛИЯНИЕ ГАМК НА ТРАНСДИФФЕРЕНЦИРОВКУ β -КЛЕТОК

Стремясь разработать методы лечения, альтернативные применению гипогликемических лекарственных средств, необходимо сосредоточить усилия на разработке способов восстановления β -клеток с использованием различных их источников, таких как стволовые, предшественники или дифференцированные клетки. В основе генеза эмбриональных β -клеток лежат генетические программы, понимание которых и вмешательство в которые может дать новый импульс в решении проблемы перехода одного типа клеток в другие [86].

Растущая доступность и чувствительность технологий фенотипирования могут позволить исследователю количественно оценивать сложную и многоядерную природу сигнальных путей, которые участвуют в обеспечении функционирования различных клеток поджелудочной железы, в первую очередь β - и α -клеток и гомеостаза глюкозы. Благополучие углеводного обмена зависит от обеспечения долголетия этих клеток, поддержания их клеточного и энергетического гомеостаза, а поэтому понять механизмы устойчивости β -клеток, сохранения β -клеток, в том числе и полученных из стволовых клеток может стать новой технологией лечения СД.

Интересно отметить, что α - и β -клетки, несмотря на их противоположные роли в контроле уровня гликемии, по данным секвенирования

РНК имеют схожие паттерны экспрессии генов. Это сходство теоретически объясняет возможность взаимопревращения одних клеток в другие, в частности перехода α -клеток в β -клетки в моделях экспериментальной потери последних [52] и наоборот, переход β -клеток в α -клетки [52, 116, 120].

Из-за большого сходства и физической близости α -клетки могут быть клетками выбора, так как они более пролиферативны, чем β -клетки и стимулируются при потере β -клеток [13, 40, 124].

Ряд исследований, направленных на установление условий, способствующих взаимопревращению эндокринных клеток или идентификацию эндокринных предшественников, находящихся в островке, был вдохновлен тем фактом, что все эндокринные клетки происходят от выделенных Ngn3+ предшественников и, таким образом, имеют близкие клональные отношения. Генетические исследования показали, что эктопическая экспрессия Pax4 или инактивация Agx в α -клетках приводит к неогенезу функциональных β -клеток из α -клеток [36]. Усиленная экспрессия гена Pax4 в глюкагон-продуцирующих клетках приводит к увеличению количества клеток, подобных β -клеткам. Это показывает, что переключение α -клеток на функционирование по типу β -клеток возможно, а стимулируя Pax4 можно ускорить перепрограммирование α -клетки в β -клетки. Точно так же инактивация опухолевого супрессора Men1 в α -клетках запускает их преобразование в β -клетки, хотя и с одновременным развитием инсулином. Предрасположенность α -клеток к этой трансдифференцировке объясняется сходным состоянием хроматина α - и β -клеток [22]. Эта склонность была дополнительно подтверждена после экстремальных условий абляции β -клеток с использованием подхода с рецептором токсина дифтерии (DTR). Когда β -клетки были почти уничтожены у мышей после полового созревания, трансдифференцированные α -клетки составляли большую часть вновь образованных β -клеток.

В ЭТОЙ СВЯЗИ ВОЗНИКАЕТ ВОПРОС ВЛИЯЕТ ЛИ ГАМК НА ПЕРЕХОД α -КЛЕТОК В β -КЛЕТКИ?

Целый ряд исследований свидетельствует о том, что ГАМК может способствовать превращению α -клеток в β -клетки, тогда как глутамин стимулирует репликацию α -клеток и поддержание массы α -клеток [52]. Поэтому эндогенные α - и β -клетки являются привлекательными источниками для перепрограммирования в β -клетки из-за их близких механизмов функционирования и поддержания клеточной массы.

В 2017 году Ven-Othman с соавторами [17] представили результаты, свидетельствующие о том, что

ГАМК активирует преобразования α -клеток в β -клетки в опытах *in vivo*, что представляло большой интерес и надежду на улучшение методов лечения СД.

В ряде исследований на беспородных мышях было доказано, что в морфогенезе поджелудочной железы последовательно участвуют несколько транскрипционных факторов, от которых зависит путь развития и спецификации клеток. Среди них Pdx1-фактор (панкреотический и дуоденальный гомеотокс 1 еще называемый как фактор промотора инсулина 1) – и гомеобокс 1 NK6 (NKx6), которые представляют собой два широко изученных фактора транскрипции, которые регулируют работу генов, участвующих в развитии поджелудочной железы и контролирующих развитие и работу β -клеток. Pdx-1 необходим для определения эпителия поджелудочной железы [90].

После индукции Ngn3 – основного гена, регулирующего развитие эндокринной поджелудочной железы, включая β -клетки, запускается сложная сеть транскрипционных факторов, включая Arx и Pax4, которые определяют различные пути развития эндокринных клеток-предшественников. В частности, транскрипционные факторы Arx и Pax4, являются взаимно ингибирующими, экспрессия Arx определяет дифференцировку α -клеток, тогда как Pax4 индуцирует дифференцировку β -клеток [22, 35, 36]. При воздействии на ГАМК рецепторы, расположенные на α -клетках поджелудочной железы, происходит ингибирование экспрессии Arx, что приводит к активации Pax4 и стимулированию их превращения в β -клеточный фенотип [17]. Это способствует увеличению массы β -клеток даже после повторных циклов введения стрептозотоцина. В связанном исследовании было показано, что артемизинин (противомалярийный препарат) подавляет экспрессию Arx и способствует трансдифференцировке α -клеток в β -клетки. Авторы предположили, что белок-гефирин является мишенью этого лекарства и его действие опосредуется через усиление передачи сигналов от ГАМК_A рецепторов.

Оказалось, что в эндокринных клетках в результате трансформации α -клеток в β в несколько раз увеличивается экспрессия генов рецепторов гамма-аминомасляной кислоты, а также фермента (GAD65 и GAD67), обеспечивающего синтез ГАМК в β -клетках и гефирина [17].

Однако возможность перехода α -клеток в β -клетки не во всех работах находит подтверждение. Так, Askermann с соавторами [9] применяя ГАМК и артемизинин не наблюдали трансдифференцировки α -клеток в β -клетки. Безусловно, этот вопрос о возможности стимулирования перехода α -клеток в β -клетки имеет большое значение для реальной практики и поэтому требует до-

полнительных исследований и доказательств. Исследования на клеточных культурах имеют всегда определенные ограничения, связанные с множеством факторов: с используемыми клеточными линиями, использования островков, либо изолированных β -клеток, культуральных сред, поддержанием кислотно-щелочного равновесия в питательной среде и ее оксигенации, в процессе жизнедеятельности клеток (потребляющих O_2 и выделяющих CO_2), протоколов исследований, обученности и опыта исследователя, оборудования и т.д. Все это может лежать в основе неоднозначных результатов, полученных в различных лабораториях, разными авторами. Вместе с тем есть основания считать, что ГАМК является индуктором превращения α -клеток в β -клетки у мышей и островков человека, и это может стать полезной информацией для клинических испытаний. ГАМК (в виде препарата аминалон или гаммалон) широко известный, как церебровасодилатор, может быть транслирована в клинику, как одобренное терапевтическое средство. В основе клинического применения могут быть полезными иммуномоделирующие, противовоспалительные, антиоксидантные, стрессопротективные и другие вышеописанные ее эффекты.

ВОЗМОЖНО ЛИ ВЛИЯНИЕ ГАМК НА ДЕДИФФЕРЕНЦИРОВКУ β -КЛЕТОК?

Одним из патофизиологических механизмов развития β -клеточной недостаточности и СД может быть их дедифференцировка [26, 32, 74, 112, 118, 136]. После воздействия негативных факторов: гипергликемии, стресса, нарушения кровоснабжения поджелудочной железы и др., они теряют частично или полностью характеристики зрелых здоровых клеток и превращаются в клетки, подобные предшественникам, уже с другими структурными и функциональными характеристиками с потерей зрелых секреторных гранул [32, 118]. Группа Accili и соавторов [7] считают, что приблизительно 30% дефицита β -клеток при СД 2 типа происходит не из-за их апоптоза и гибели, а из-за дедифференцировки и трансдифференцировки β -клеток в другие типы клеток [32]. В ходе дедифференцировки β -клетки не исчезают и при определенных условиях (при введении инсулина, правильном питании, физических упражнениях и др.) могут восстанавливать свои характеристики и увеличивать функциональную массу β -клеток [136]. Поэтому дедифференцировка β -клеток является еще одним вероятным источником пополнения β -клеток, но требует расширенных доказательств, так как некоторые авторы считают эту перспективу сомнительной [26, 78]. Воздействие на этот процесс может предотвратить или обратить вспять трансдифференцировку β -клеток. Решение этой проблемы является

актуальным и практически значимым вопросом для теоретической и практической медицины. Можно предположить, что вещества, подобные ГАМК, подавляющие окислительный и нитрозативный стресс, ингибирующие передачу сигналов NF- κ B, продукцию провоспалительных цитокинов могут подавлять воспаление в поджелудочной железе и дедифференцировку β -клеток [29, 136]. Но это предположение требует экспериментального подтверждения.

ВЛИЯНИЕ ГАМК НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ β -КЛЕТОК ПРИ ИХ КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИИ

Учитывая ограниченные возможности выполнения массы β -клеток, особенно при СД 1 типа, с помощью фармакологических средств, разрабатываются технологии трансплантации островков или β -клеток человека.

В 2000 г., опираясь на Эдмонтонский протокол, впервые успешно были трансплантированы островки Лангерганса от трупных доноров [106, 110, 111]. С тех пор эффективность выделения островков и их трансплантация улучшилась. Это привело к уменьшению потребности в донорах и снижению осложнений [21]. Однако возможности пересадки островков от трупного донора ограничены их нехваткой, а также необходимостью пожизненной иммуносупрессии. Поэтому этот подход может использоваться у небольшой группы пациентов [112].

Отдельного внимания заслуживает вопрос о влиянии ГАМК на пролиферативные и антиапоптотические процессы в условиях трансплантации островковых клеток (выживаемость). В настоящее время эффективность трансплантации островковых клеток сдерживается значительной их потерей (немедленной и хронической), связанной с иммунным отторжением и побочными эффектами иммунодепрессивной терапии. Например, Prud'homme с соавторами [94] в эксперименте *ex vivo* на мышах показали, что иммунодепрессанты (рапамицин, такролимус и микофенолата мофетил) токсичны для β -клеток и снижают их выживаемость. Это побуждает искать иные пути и средства подавления негативных иммунных реакций, лежащих в основе отторжения трансплантированных островков или β -клеток. Установлено, что ГАМК обладает иммуномодулирующими свойствами, но не оказывает цитотоксического действия, может оказывать эффективной и при пересадке островков.

Возможно, ГАМК может оказывать таким препаратом, который в виду его иммуномодулирующих свойств (способности ингибировать активацию и функции антигенпродуцирующих клеток и ответы Th-17 и Th-1) [130], противовоспалительных, антиоксидативных и др. может оказаться

эффективным и безопасным средством защиты пересаженных островков и β -клеток.

ГАМК способствует репликации β -клеток в привитых островках человека, активируя продукцию белка Клото и кальций зависимый сигнальный путь и нижестоящие сигнальные пути PI3K/Akt и CREB-IRS2 [136]. Безусловно, такие предположения несомненно требуют подтверждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД в настоящее время во всех странах мира является тяжелым социальным и экономическим бременем для больного и общества в целом из-за его широкой распространенности и тяжести осложнений. Практическая медицина располагает большим спектром противодиабетических средств, однако эффективность их не всегда позволяет достичь необходимого уровня сахара в крови и эффективно профилактировать осложнения СД. Поэтому остается актуальным поиск новых средств и новых стратегий лечения СД 1 и 2 типа.

В патогенезе СД 1 и 2 типа (в поздней стадии) определяющую роль играет дефицит β -клеток. Исходя из этого, большое внимание привлекают препараты, замедляющие апоптоз и гибель β -клеток и активирующие их регенерацию, что может быть важным аспектом в стратегии лечения больных с СД. Следует учитывать, что скорость пролиферации β -клеток с возрастом снижается. Так у плодов и новорожденных человека скорость пролиферации составляет 2–4%, а у взрослого в нормальных физиологических условиях снижается до 0.2–0.5%. Несмотря на то, что регенерация у взрослых пациентов снижена, она возможна при применении митогенов, особенно нескольких митогенов, взаимно в большей мере подавляющих апоптоз и гибель и усиливающих пролиферацию β -клеток.

Регенерация β -клеток посредством стимулированной пролиферации находится в центре внимания диабетологов. Задача состоит в том, чтобы найти препараты, которые стимулируют сигнальные пути, отвечающие за пролиферацию β -клеток.

В последние годы в зарубежной литературе уделяется большое внимание роли ГАМК в регуляции углеводного обмена и, в частности, регуляции таких процессов α - и β -клеток поджелудочной железы в условиях нормы и при СД. В отечественной литературе эти свойства ГАМК отражены мало.

ГАМК в β -клетках поджелудочной железы находится в количестве, сопоставимых с таковым в головном мозге, и через ГАМК_A и ГАМК_B рецеп-

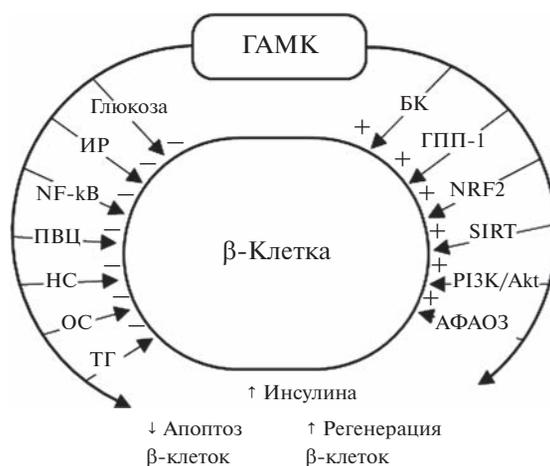


Рис. 1. Влияние ГЛП-1 на мишени, участвующие в регуляции функции β -клеток поджелудочной железы.

Примечание: iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота; NF-kB – транскрипционный фактор NF-kB; NRF2 – Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; АФАОЗ – активность ферментов антиоксидантной защиты; БК – белок Клото; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ИР – инсулинорезистентность; НС – нитрозативный стресс; ОС – оксидативный стресс; ПВЦ – противовоспалительные цитокины; ТГ – толерантность к глюкозе.

торы регулирует активацию кальций зависимого сигнального пути и вольтажзависимые каналы через которые стимулируются нижестоящие сигнальные каскады PI3K/Akt; CREB–IRS-2; SIRT-1 и другие.

В основе патогенеза гибели β -клеток при СД, ведущую роль играет окислительный и нитрозативный стресс, иммунновоспаление. ГЛП-1 регулирует активность ядерных транскрипционных факторов NF-kB и Nrf2. Преобладание первого приводит к усилению продукции активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов, экспрессии индуцибельной NOS, развитию воспаления, ускорению апоптоза и гибели β -клеток, снижению продукции инсулина, развитию осложнений диабета. Противоположные этому развиваются эффекты, связанные с повышением экспрессии Nrf2.

ГЛП-1 у животных с экспериментальным СД подавляет активность NF-kB и повышает экспрессию Nrf2 и, вследствие этого, снижает апоптоз и гибель β -клеток и стимулирует регенерацию β -клеток, посредством как пролиферации, так и трансдифференцировки, увеличивая массу и улучшая функцию β -клеток, повышая продукцию инсулина. При применении ГЛП-1 и веществ с ГЛП-1-ергическим действием, активирующих ГЛП-1_A и ГЛП-1_B рецепторы совместно с другими митогенами может позволить значительно усилить регенерацию β -клеток.

Несомненно, что участие ГЛП-1 в регуляции нормального уровня глюкозы в организме значительно шире, чем регуляция β -клеточной массы.

На рис. 1 мы, на основании литературных данных представили многочисленные мишени, упомянутые выше в тексте, которые могут быть вовлечены в регуляцию структуры и функции β -клеток в условиях нормы и при СД.

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что ГЛП-1 и препараты, стимулирующие ГЛП-1_A и ГЛП-1_B рецепторы, имеют несомненный антидиабетогенный потенциал и могут быть апробированы в клинике в качестве средств адьювантной терапии СД 1 и 2 типа.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта РНФ от 19 апреля 2021 № 21-15-00192 “Панкрео-, эндотелио- и нейропротективные свойства производных ГЛП-1”.

Выражаем искреннюю благодарность Ю.О. Соколовой и Д.Д. Бородину за техническую помощь в подготовке статьи к публикации.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. // Сахарный диабет. 2021. Т. 24. № 3. С. 204–221.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской по-

- мощи больным сахарным диабетом (9-й выпуск) // Сахарный диабет. 2019. Т. 22. № 1. С. 1–144.
3. *Нестерова А.А., Глинка Е.Ю., Тюренков И.Н. и др.* Белок клото–универсальный регулятор физиологических процессов в организме // Успехи физиологических наук. 2020. Т. 51. № 2. С. 88–104.
 4. *Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Прилучный С.В. и др.* Психоиммуномоделирующая активность фе-нибута при экспериментальном гипертиреозе // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т. 8. № 1. С. 51–56.
 5. *Тюренков И.Н., Галимзянов Х.М., Тёплый Д.Л. и др.* Экспериментальное изучение иммунокорригирующих свойств фенотропила в аспекте “доза- эффект” // Иммунология. 2009. Т. 30. № 5. С. 302–305.
 6. *Тюренков И.Н., Самотруева М.А., Овчарова А.Н.* Влияние баклофена на показатели клеточного звена иммунитета // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008. Т. 71. № 3. С. 43–45.
 7. *Accili D., Talchai S.C., Kim-Muller J.Y. et al* When β -cells fail: lessons from dedifferentiation // Diabetes Obes. Metab. 2016. V. 18. P. 117–122.
 8. *Ackeifi C., Wang P., Karakose E. et al.* GLP-1 receptor agonists synergize with DYRK1A inhibitors to potentiate functional human β cell regeneration // Sci. Transl. Med. 2020. V. 12. № 530. P. eaaw9996.
 9. *Ackermann A.M., Moss N.G., Kaestner K.H.* GABA and artesunate do not induce pancreatic α -to- β cell transdifferentiation *in vivo* // Cell Metab. 2018. V. 28. № 5. P. 787–792.
 10. *Adoga J.O., Channa, M.L. Nadar A.* Type-2 diabetic rat heart: the effect of kolaviron on mTOR-1, P70S60K, PKC- α , NF- κ B, SOD-2, NRF-2, eNOS, AKT-1, ACE, and P38 MAPK gene expression profile // Biomed. Pharmacother. 2022. V. 148. P. 112736.
 11. *Al-Kuraishy H.M., Hussian N.R., Al-Naimi M.S. et al.* The potential role of pancreatic γ -aminobutyric acid (GABA) in diabetes mellitus: a critical reappraisal // Int. J. Prev. Med. 2021. V. 2. P. 19.
 12. *Antoni F.A.* The case for clinical trials with novel GABAergic drugs in diabetes mellitus and obesity // Life (Basel). 2022. V. 12. № 2. P. 322.
 13. *Balboa D., Iworima D.G., Kieffer T.J.* Human pluripotent stem cells to model islet defects in diabetes // Front. Endocrinol. 2021. V. 12. P. 642152.
 14. *Bastidas-Ponce A., Scheibner K., Lickert H. et al.* Cellular and molecular mechanisms coordinating pancreas development // Development. 2017. V. 144. № 16. P. 2873–2888.
 15. *Belle van T.L., Coppieters K.T., von Herrath M.G.* Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies // Physiol. Rev. 2011. V. 91. № 1. P. 79–118.
 16. *Benninger R.K.P., Hodson D.J.* New understanding of β -cell heterogeneity and in situ islet function // Diabetes. 2018. V. 67. P. 537–547.
 17. *Ben-Othman N., Vieira A., Courtney M. et al.* Long-term GABA administration induces alpha cell-mediated beta-like cell neogenesis // Cell. 2017. V. 168. № 1–2. P. 73–85.
 18. *Bettler B., Kaupmann K., Mosbacher J. et al.* Molecular structure and physiological functions of GABA_B receptors // Physiological Reviews. 2004. V. 84. № 3. P. 835–867.
 19. *Bhandage A.K., Jin Z., Korol S.V. et al.* GABA regulates release of inflammatory cytokines from peripheral blood mononuclear cells and CD4⁺ T cells and is immunosuppressive in type 1 diabetes // EBioMedicine. 2018. № 30. P. 283–294.
 20. *Bonner-Weir S., Li W.C., Ouziel-Yahalom L. et al.* β -Cell growth and regeneration: replication is only part of the story // Diabetes. 2010. V. 59. № 10. P. 2340–2348.
 21. *Bottino R., Knoll M.F., Knoll C.A. et al.* The future of islet transplantation is now // Frontiers in Medicine. 2018. № 5. P. 202.
 22. *Bramswig N.C., Kaestner K.H.* Transcriptional regulation of α -cell differentiation // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2011. № 13. P. 13–20.
 23. *Braun M., Ramracheya R., Bengtsson M. et al.* γ -Aminobutyric acid (GABA) is an autocrine excitatory transmitter in human pancreatic β -cells // Diabetes. 2010. V. 59 № 7. P. 1694–1701.
 24. *Bu D.F., Erlander M.G., Hitz B.C. et al.* Two human glutamate decarboxylases, 65-kDa GAD and 67-kDa GAD, are each encoded by a single gene // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. № 89. P. 2115–2119.
 25. *Buddhala C., Hsu C.C., Wu J.Y.* A novel mechanism for GABA synthesis and packaging into synaptic vesicles // Neurochem. Internat. 2009. V. 55. № 1–3. P. 9–12.
 26. *Butler A.E., Dhawan S., Hoang J. et al.* Beta-cell deficit in obese type 2 diabetes, a minor role of beta-cell dedifferentiation and degranulation // J Clin Endocrinol Metab. 2016. V. 101. P. 523–532.
 27. *Campbell S.A., Golec D.P., Hubert M. et al.* Human islets contain a subpopulation of glucagon-like peptide-1 secreting α cells that is increased in type 2 diabetes // Mol Metab. 2020. V. 39. P. 101014.
 28. *Chebib M., Johnston G.A.* GABA-activated ligand gated ion channels: medicinal chemistry and molecular biology // J. Med. Chem. 2000. V. 43. № 8. P. 1427–1447.
 29. *Chen H., Zhu W., Ruan Y. et al.* Reversal of angiotensin II-induced β -cell dedifferentiation via inhibition of NF- κ B signaling // Molecular Medicine. 2018. V. 24. № 1. P. 43.
 30. *Chessler S.D., Lernmark Å.* Alternative splicing of GAD67 results in the synthesis of a third form of glutamic-acid decarboxylase in human islets and other non-neural tissues // J. Biol. Chem. 2000. V. 275. № 7. P. 5188–5192.

31. Chon S., Riveline J.P., Blondeau B. et al. Incretin-based therapy and pancreatic beta cells // *Diabetes & Metabolism*. 2014. V. 40. № 6. P. 411–422.
32. Cinti F., Bouchi R., Kim-Muller J.Y. et al. Evidence of β -cell dedifferentiation in human type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. V. 101. № 3. P. 1044–1054.
33. Cnop M., Hughes S.J., Igoillo-Esteve M. et al. The long lifespan and low turnover of human islet beta cells estimated by mathematical modelling of lipofuscin accumulation // *Diabetologia*. 2010. V. 53. № 2. P. 321–330.
34. Collombat P., Hecksher-Sørensen J., Serup P. et al. Specifying pancreatic endocrine cell fates // *Mechanisms of Development*. 2006. V. 123. № 7. P. 501–512.
35. Collombat P., Mansouri A., Hecksher-Sørensen J. et al. Opposing actions of Arx and Pax4 in endocrine pancreas development // *Genes & Development*. 2003. V. 17. № 20. P. 2591–2603.
36. Collombat P., Xu X., Ravassard P., Sosa-Pineda B. et al. The ectopic expression of Pax4 in the mouse pancreas converts progenitor cells into alpha and subsequently beta cells // *Cell*. 2009. V. 138. P. 449–462.
37. Daems C., Welsch S., Boughaleb H. et al. Early treatment with Empagliflozin and GABA improves β -cell mass and glucose tolerance in streptozotocin-treated mice // *J. Diabetes Res*. 2019. V. 2019. P. 2813489.
38. Dai C., Hang Y., Shostak A. et al. Age-dependent human β cell proliferation induced by glucagon-like peptide 1 and calcineurin signaling // *J. Clin. Investig.* 2017. V. 127. № 10. P. 3835–3844.
39. De Tata V. Age-related impairment of pancreatic Beta-cell function: pathophysiological and cellular mechanisms // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2014. V. 5. P. 138.
40. Dean E.D., Li M., Prasad N., Wisniewski S.N. et al. Interrupted glucagon signaling reveals hepatic α cell axis and role for L-glutamine in α cell proliferation // *Cell Metab*. 2017. V. 25. № 6. P. 1362–1373.e5.
41. Dionisio L., José De Rosa M., Bouzat C., Esandi Mdel C. An intrinsic GABAergic system in human lymphocytes // *Neuropharmacology*. 2011. V. 60. № 2–3. P. 513–519.
42. Dolenshek J., Rupnik M.S., Stožer A. Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas // *Islets*. 2015. V. 7. № 1. P. e1024405.
43. Dong H., Kumar M., Zhang Y. et al. Gamma-aminobutyric acid up- and downregulates insulin secretion from beta cells in concert with changes in glucose concentration // *Diabetologia*. 2006. V. 49. № 4. P. 697–705.
44. Dor Y., Brown J., Martinez O.I., Melton D.A. Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation // *Nature*. 2004. V. 429. № 6987. P. 41–46.
45. Dorrell C., Schug J., Canaday P.S. et al. Human islets contain four distinct subtypes of β cells // *Nat. Commun.* 2016. V. 7. P. 11756.
46. Eizirik D.L., Pasquali L., Cnop M. Pancreatic β -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020. V. 16. № 7. P. 349–362.
47. Fava G.E., Dong E.W., Wu H. Intra-islet glucagon-like peptide 1 // *J. Diabetes Complications*. 2016. V. 30. № 8. P. 1651–1658.
48. Fonseca S.G., Gromada J., Urano F. Endoplasmic reticulum stress and pancreatic β -cell death // *Trends Endocrinol. Metab.* 2011. V. 22. № 7. P. 266–274.
49. Gasnier B. The loading of neurotransmitters into synaptic vesicles // *Biochimie*. 2000. V. 82. № 4. P. 327–337.
50. Granger A., Kushner J.A. Cellular origins of beta-cell regeneration: a legacy view of historical controversies // *J. Intern. Med.* 2009. V. 266. № 4. P. 325–338.
51. Gregg B.E., Moore P.C., Demozay D. et al. Formation of a human β -cell population within pancreatic islets is set early in life // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 97. № 9. P. 3197–1206.
52. Gromada J., Chabosseau P., Rutter G.A. The α -cell in diabetes mellitus // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. V. 14. № 12. P. 694–704.
53. Gu X.H., Kurose T., Kato S. et al. Suppressive effect of GABA on insulin secretion from the pancreatic beta-cells in the rat // *Life Sci*. 1993. V. 52. № 8. P. 687–694.
54. Gunasekaran U., Gannon M. Type 2 diabetes and the aging pancreatic beta cell // *Aging (Albany NY)*. 2011. V. 3. № 6. P. 565–575.
55. Guney M.A., Lorberbaum D.S., Sussel L. Pancreatic β cell regeneration: To β or not to β // *Curr. Opin. Physiol.* 2020. V. 14. P. 13–20.
56. Gutierrez G.D., Gromada J., Sussel L. Heterogeneity of the pancreatic beta cell // *Front. Genet.* 2017. V. 8. P. 22.
57. Hansen J.B., Tonnesen M.F., Madsen A.N. et al. Divalent metal transporter 1 regulates iron-mediated ROS and pancreatic β cell fate in response to cytokines // *Cell Metab*. 2012. V. 16. № 4. P. 449–461.
58. Hauge-Evans A.C., Squires P.E., Persaud S.J., Jones P.M. Pancreatic beta-cell-to-beta-cell interactions are required for integrated responses to nutrient stimuli: enhanced Ca^{2+} and insulin secretory responses of MIN6 pseudoislets // *Diabetes*. 1999. V. 48. № 7. P. 1402–1408.
59. Helman A., Avrahami D., Klochendler A. et al. Effects of ageing and senescence on pancreatic β -cell function // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016. V. 18. P. 58–62.
60. Hill H., Elksnis A., Lundkvist P. et al. Endogenous levels of gamma amino-butyric acid are correlated to glutamic-acid decarboxylase antibody levels in type 1 diabetes // *Biomedicines*. 2021. V. 10. № 1. P. 91.
61. Hua S., Liu Q., Li J. et al. Beta-klotho in type 2 diabetes mellitus: From pathophysiology to therapeutic strategies // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2021. V. 22. № 4. P. 1091–1109.

62. *Irwin D.M.* Molecular evolution of mammalian incretin hormone genes // *Regulatory Peptides*. 2009. V. 155. № 1–3. P. 121–130.
63. *Januzi L., Poirier J.W., Maksoud M.J. et al.* Autocrine GABA signaling distinctively regulates phenotypic activation of mouse pulmonary macrophages // *Cell Immunol.* 2018. V. 332. P. 7–23.
64. *Jin Z., Mendu S.K., Birnir B.* GABA is an effective immunomodulatory molecule // *Amino Acids*. V. 2013. 45. P. 87–94.
65. *Kanaani J., Cianciaruso C., Phelps E.A. et al.* Compartmentalization of GABA synthesis by GAD67 differs between pancreatic beta cells and neurons // *PLoS One*. 2015. V. 10. № 2. P. e0117130.
66. *Kaufman D.L., Clare-Salzler M., Tian J. et al.* Spontaneous loss of T-cell tolerance to glutamic acid decarboxylase in murine insulin-dependent diabetes // *Nature*. 1993. V. 366. P. 69–72.
67. *Kaufman D.L., Erlander M.G., Clare-Salzler M. et al.* Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus // *J. Clin. Investig.* 1992. V. 89. P. 283–292.
68. *Köhler C.U., Olewinski M., Tannapfel A. et al.* Cell cycle control of β -cell replication in the prenatal and postnatal human pancreas // *American J. Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2011. V. 300. № 1. P. E221–E230.
69. *Korol S.V., Jin Z., Jin Y. et al.* Functional characterization of native, high-affinity GABA_A receptors in human pancreatic β cells // *EBioMedicine*. 2018. V. 30. P. 273–282.
70. *Kulkarni R.N., Mizrahi E.B., Ocana A.G., Stewart A.F.* Human β -cell proliferation and intracellular signaling: driving in the dark without a road map // *Diabetes*. 2012. V. 61. № 9. P. 2205–2213.
71. *Levetan C.S., Pierce S.M.* Distinctions between the islets of mice and men: implications for new therapies for type 1 and 2 diabetes // *Endocr. Pract.* 2013. V. 19. № 2. P. 301–312.
72. *Li J., Hu X., Liang F. et al.* Therapeutic effects of moxibustion simultaneously targeting Nrf2 and NF- κ B in diabetic peripheral neuropathy // *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2019. V. 189. № 4. P. 1167–1182.
73. *Ligon B., Yang J., Morin S.B. et al.* Regulation of pancreatic islet cell survival and replication by γ -aminobutyric acid // *Diabetologia*. 2007. V. 50. № 4. P. 764–773.
74. *Liu W., Lau H.K., Son D.O. et al.* Combined use of GABA and sitagliptin promotes human β -cell proliferation and reduces apoptosis // *J. Endocrinol.* 2021. V. 248. № 2. P. 133–143.
75. *Lorenz-Guertin J.M., Jacob T.C.* GABA type a receptor trafficking and the architecture of synaptic inhibition // *Developmental Neurobiology*. 2018. V. 78. № 3. P. 238–270.
76. *Marchetti P., Lupi R., Bugliani M. et al.* A local glucagon-like peptide 1 (GLP-1) system in human pancreatic islets // *Diabetologia*. 2012. V. 55. № 12. P. 3262–3272.
77. *Matveyenko A.V., Butler P.C.* Relationship between beta-cell mass and diabetes onset // *Diabetes, obesity & metabolism*. 2008. V. 4. № 4. P. 23–31.
78. *McMoin A.S., Dhawan S., Cory M. et al.* Increased frequency of hormone negative and polyhormonal endocrine cells in lean individuals with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. V. 101. P. 3628–3636.
79. *Meier J.J., Butler A.E., Saisho Y. et al.* Beta-cell replication is the primary mechanism subserving the postnatal expansion of beta-cell mass in humans // *Diabetes*. 2008. V. 57. P. 1584–1594.
80. *Meier J.J., Lin J.C., Butler A.E. et al.* Direct evidence of attempted beta cell regeneration in an 89-year-old patient with recent-onset type 1 diabetes // *Diabetologia*. 2006. V. 49. № 8. P. 1838–1844.
81. *Mendu S.K., Bhandage A., Jin Z., Birnir B.* Different subtypes of GABA_A receptors are expressed in human, mouse and rat T lymphocytes // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 8. P. e42959.
82. *Menegaz D., Hagan D.W., Almaca J. et al.* Mechanism and effects of pulsatile GABA secretion from cytosolic pools in the human beta cell // *Nature Metabolism*. 2019. V. 1. № 11. P. 1110–1126.
83. *Moede T., Leibiger I.B., Berggren P.O.* Alpha cell regulation of beta cell function // *Diabetologia*. 2020. 63. № 10. P. 2064–2075.
84. *Morán I., Akerman I., Van De Bunt M. et al.* Human β cell transcriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes // *Cell Metab.* 2012. V. 16. № 4. P. 435–448.
85. *Müller T.D., Finan B., Bloom S.R. et al.* Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) // *Mol. Metab.* 2019. V. 30. P. 72–130.
86. *Nair G., Hebrok M.* Islet formation in mice and men: lessons for the generation of functional insulin-producing β -cells from human pluripotent stem cells // *Current opinion in genetics & development*. 2015. V. 32. P. 171–180.
87. *Notkins A.L., Lernmark A.* Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues // *J. Clin. Investig.* 2001. V. 108. № 9. P. 1247–1252.
88. *Olsen R.W.* GABA_A receptor: Positive and negative allosteric modulators // *Neuropharmacology*. 2018. V. 136. P. 10–22.
89. *Omar B.A., Liehua L., Yamada Y. et al.* Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) is expressed in mouse and human islets and its activity is decreased in human islets from individuals with type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2014. V. 57. № 9. P. 1876–1883.
90. *Pan F.C., Wright C.* Pancreas organogenesis: from bud to plexus to gland // *Developmental Dynamics*. 2011. V. 240. № 3. P. 530–565.
91. *Panda H., We H., Suzuki M., Yamamoto M.* Multifaceted roles of the KEAP1–NRF2 system in cancer and

- inflammatory disease milieu // *Antioxidants*. 2022. V. 11. № 3. P. 538.
92. *Pipeleers D., De Mesmaeker I., Robert T., Van Hulle F.* Heterogeneity in the beta-cell population: a guided search into its significance in pancreas and in implants // *Current Diabetes Reports*. 2017. V. 17. № 10. P. 1–7.
 93. *Pipeleers D., In't Veld P. I., Maes E., Van De Winkel M.* Glucose-induced insulin release depends on functional cooperation between islet cells // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1982. V. 79. № 23. P. 7322–7325.
 94. *Prud'homme G.J., Glink Y., Hasilo C. et al.* GABA protects human islet cells against the deleterious effects of immunosuppressive drugs and exerts immunoinhibitory effects alone // *Transplantation*. 2013. V. 96. № 7. P. 616–623.
 95. *Prud'homme G.J., Kur, M., Wang Q.* Pathobiology of the Klotho Antiaging Protein and Therapeutic Considerations // *Front. Aging*. 2022. V. 3. P. 931331.
 96. *Prud'homme G.J., Glinka Y., Kurt M. et al.* The anti-aging protein Klotho is induced by GABA therapy and exerts protective and stimulatory effects on pancreatic beta cells // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2017. V. 493. № 4. P. 1542–1547.
 97. *Prud'homme G.J., Glinka Y., Wang Q.* Immunological GABAergic interactions and therapeutic applications in autoimmune diseases // *Autoimmunity Reviews*. 2015. V. 14. № 11. P. 1048–1056.
 98. *Purwana I., Zheng J., Li X. et al.* GABA promotes human β -cell proliferation and modulates glucose homeostasis // *Diabetes*. 2014. V. 63. № 12. P. 4197–4205.
 99. *Rachdi L., Maugein A., Pechberty S. et al.* Regulated expression and function of the GABAB receptor in human pancreatic beta cell line and islets // *Scientific Reports*. 2020. V. 10. № 1. P. 13469.
 100. *Ravassard P., Hazhouz Y., Pechberty S. et al.* A genetically engineered human pancreatic β cell line exhibiting glucose-inducible insulin secretion // *J. Clin. Investig.* 2011. V. 121. № 9. P. 3589–3597.
 101. *Rieck S., Kaestner K.H.* Expansion of β -cell mass in response to pregnancy // *Trends Endocrinol Metab.* 2010. V. 21. P. 151–158.
 102. *Robertson R. P.* Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 41. P. 42351–42354.
 103. *Rosado-Olivieri E.A., Aigha I.I., Kenty J.H., Melton D.A.* Identification of a LIF-responsive, replication-competent subpopulation of human β cells // *Cell Metab.* 2020. V. 31. P. 327–338.e6.
 104. *Roscioni S.S., Migliorini A., Gegg M., Lickert H.* Impact of islet architecture on β -cell heterogeneity, plasticity and function // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016. V. 12. № 12. P. 695–709.
 105. *Rossini A.A.* Autoimmune diabetes and the circle of tolerance // *Diabetes*. 2004. V. 53. № 2. P. 267–275.
 106. *Ryan E.A., Lakey J.R., Rajotte R.V. et al.* Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol // *Diabetes*. 2001. V. 50. № 4. P. 710–719.
 107. *Salpeter S.J., Klein A.M., Huangfu D. et al.* Glucose and aging control the quiescence period that follows pancreatic beta cell replication // *Development*. 2010. V. 137. № 19. P. 3205–3213.
 108. *Segerstolpe A., Palasantza A., Eliasson P. et al.* Single-cell transcriptome profiling of human pancreatic islets in health and type 2 diabetes // *Cell Metabolism*. 2016. V. 24. № 4. P. 593–607.
 109. *Shao W., Wang Z., Ip W. et al.* GLP-1 (28–36) improves β -cell mass and glucose disposal in streptozotocin-induced diabetic mice and activates cAMP/PKA/ β -catenin signaling in β -cells in vitro // *American J. Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2013. V. 304. № 12. P. E1263–E1272.
 110. *Shapiro A.J., Lakey J.R., Ryan E.A. et al.* Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen // *New England Journal of Medicine*. 2000. V. 343. № 4. P. 230–238.
 111. *Shapiro A.J., Ricordi C., Hering B.J. et al.* International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation // *New England Journal of Medicine*. 2006. V. 355. № 13. P. 1318–1330.
 112. *Shcheglova E., Blaszczyk K., Borowiak M.* Mitogen synergy: an emerging route to boosting human beta cell proliferation // *Front. Cell Dev. Biol.* 2022. V. 9. P. 734597.
 113. *Shih H.P., Wang A., Sander M.* Pancreas organogenesis: from lineage determination to morphogenesis // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2013. V. 29. № 1. P. 81–105.
 114. *Soltani N., Qiu H., Aleksic M. et al.* GABA exerts protective and regenerative effects on islet beta cells and reverses diabetes // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011. V. 108. № 28. P. 11692–11697.
 115. *Sparrow E.L., James S., Hussain K. et al.* Activation of GABA(A) receptors inhibits T cell proliferation // *PLoS One*. 2021. V. 16. № 5. P. e0251632.
 116. *Spears E., Serafimidis I., Powers A.C., Gavalas A.* Debates in Pancreatic Beta Cell Biology: Proliferation Versus Progenitor Differentiation and Transdifferentiation in Restoring β Cell Mass // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021. V. 12. P. 722250.
 117. *Susztak K., Raff A.C., Schiffer M., Bottinger E.P.* Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy // *Diabetes*. 2006. V. 55. № 1. P. 225–233.
 118. *Talchai C., Xuan S., Lin H.V. et al.* Pancreatic β cell de-differentiation as a mechanism of diabetic β cell failure // *Cell*. 2012. V. 150. № 6. P. 1223–1234.
 119. *Talebi M., Taleb M., Farkhondeh T. et al.* New insights into the role of the Nrf2 signaling pathway in green tea

- catechin applications // *Phytotherapy Research*. 2021. V. 35. № 6. P. 3078–3112.
120. *Tanday N., Irwin N., Flatt P.R., Moffett R.C.* Dapagliflozin exerts positive effects on beta cells, decreases glucagon and does not alter beta- to alpha-cell trans-differentiation in mouse models of diabetes and insulin resistance // *Biochem. Pharmacol.* 2020. V. 177. P. 114009.
 121. *Taneera J., Jin Z., Jin Y. et al.* γ -Aminobutyric acid (GABA) signalling in human pancreatic islets is altered in type 2 diabetes // *Diabetologia*. 2012. V. 55. № 7. P. 1985–1994.
 122. *Tatsuoka H., Sakamoto S., Yabe D. et al.* Single-cell transcriptome analysis dissects the replicating process of pancreatic beta cells in partial pancreatectomy model // *Iscience*. 2020. V. 23. № 12. P. 101774.
 123. *Teta M., Long S.Y., Wartschow L.M. et al.* Very slow turnover of beta-cells in aged adult mice // *Diabetes*. 2005. V. 54. № 9. P. 2557–2567.
 124. *Thorel F., Nepote V., Avril I. et al.* Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta-cells after extreme beta-cell loss // *Nature* 2010. V. 464. P. 1149–54.
 125. *Tian J., Dan H., Chen Z. et al.* γ -Aminobutyric acid regulates both the survival and replication of human β -cells // *Diabetes*. 2013. V. 62. № 11. P. 3760–3765.
 126. *Tian J., Dang H., Middleton B., Kaufman D.L.* Clinically applicable GABA receptor positive allosteric modulators promote β -cell replication // *Scientific Reports*. 2017. V. 7. № 1. P. 374.
 127. *Tian J., Dang H., O'Laco K.A. et al.* Homotaurine treatment enhances CD4+ and CD8+ regulatory T cell responses and synergizes with low-dose anti-CD3 to enhance diabetes remission in type 1 diabetic mice // *ImmunoHorizons*. 2019. V. 3. № 10. P. 498–510.
 128. *Tian J., Dang H.N., Yong J. et al.* Oral treatment with γ -aminobutyric acid improves glucose tolerance and insulin sensitivity by inhibiting inflammation in high fat diet-fed mice // *PLoS One*. 2011. V. 6. № 9. P. e25338.
 129. *Tian J., Lu Y., Zhang H. et al.* Gamma-aminobutyric acid inhibits T cell autoimmunity and the development of inflammatory responses in a mouse type 1 diabetes model // *J. Immunology*. 2004. V. 173. № 8. P. 5298–5304.
 130. *Tian J., Middleton B., Lee V.S. et al.* GABAB-Receptor Agonist-Based Immunotherapy for Type 1 Diabetes in NOD Mice // *Biomedicines*. 2021. V. 9. № 1. P. 43.
 131. *Typiak M., Kulesza T., Rachubik P. et al.* Role of klotho in hyperglycemia: its levels and effects on fibroblast growth factor receptors, glycolysis, and glomerular filtration // *Intern. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 15. P. 7867.
 132. *Tyurenkov I.N., Perfilova V.N., Nesterova A.A., Glinka Y.* Klotho protein and cardio-vascular system // *Biochemistry (Moscow)*. 2021. V. 86. № 2. P. 132–145.
 133. *Ulasov A.V., Rosenkranz A.A., Georgiev G.P., Sobolev A.S.* Nrf2/Keap1/ARE signaling: Towards specific regulation // *Life Sci*. 2022. V. 291. P. 120111.
 134. *Vakilian M., Tahamtani Y., Ghaedi K.* A review on insulin trafficking and exocytosis // *Gene*. 2019. V. 706. P. 52–61.
 135. *Wan Y., Wang Q., Prud'homme G.J.* GABAergic system in the endocrine pancreas: a new target for diabetes treatment // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2015. V. 8. P. 79–87.
 136. *Wang K.L., Tao M., Wei T.J., Wei R.* Pancreatic β cell regeneration induced by clinical and preclinical agents // *World J. Stem Cells*. 2021. V. 13. № 1. P. 64–77.
 137. *Wang P., Fiaschi-Taesch N., Vasavada R. et al.* Diabetes mellitus – advances and challenges in human β -cell proliferation // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015. V. 11. P. 201–212.
 138. *Wang Q., Ren D., Li Y., Xu G.* Klotho attenuates diabetic nephropathy in db/db mice and ameliorates high glucose-induced injury of human renal glomerular endothelial cells // *Cell Cycle*. 2019. V. 18. № 6–7. P. 696–707.
 139. *Weitz J., Menegaz D., Caicedo A.* Deciphering the complex communication networks that orchestrate pancreatic islet function // *Diabetes*. 2021. V. 70. № 1. P. 17–26.
 140. *Xie J., Zhang X., Zhang L.* Negative regulation of inflammation by SIRT1 // *Pharmacological Research*. 2013. V. 67. № 1. P. 60–67.
 141. *Xin Y., Dominguez Gutierrez G., Okamoto H. et al.* Pseudotime ordering of single human β -cells reveals states of insulin production and unfolded protein response // *Diabetes*. 2018. V. 67. № 9. P. 1783–1794.
 142. *Xu E., Kumar M., Zhang Y. et al.* Intra-islet insulin suppresses glucagon release via GABA-GABAA receptor system // *Cell Metabolism*. 2006. V. 3. № 1. P. 47–58.
 143. *Yagishita Y., Uruno A., Chartoumpekis D.V. et al.* Nrf2 represses the onset of type 1 diabetes in non-obese diabetic mice // *J. Endocrinology*. 2019. V. 240. № 3. P. 403–416.
 144. *Yamamoto M., Kensler T.W., Motohashi H.* The KEAP1-NRF2 system: a thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis // *Physiological Reviews*. 2018. V. 98. № 3. P. 1169–1203.
 145. *Zeng C., Mulas F., Sui Y. et al.* Pseudotemporal ordering of single cells reveals metabolic control of postnatal β cell proliferation // *Cell Metab.* 2017. V. 25. P. 1160–1175.
 146. *Zhong F., Jiang Y.* Endogenous pancreatic β cell regeneration: a potential strategy for the recovery of β cell deficiency in diabetes // *Frontiers in endocrinology*. 2019. V. 10. P. 101.

Gabaergic System in the Regulation of the Functioning of Pancreas Beta-Cells in Normal Physiological Conditions and in Diabetes

I. N. Tyurenkov¹, T. I. Faibisovich², M. A. Dubrovina¹, D. A. Bakulin¹ *, and D. V. Kurkin¹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, 400087 Russia

²Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, 194044 Russia

*e-mail: mbfdoc@gmail.com

Abstract—The incidence of diabetes mellitus (DM) is steadily increasing all over the world, and at the same time there is an increase in its complications, which are the main causes of early disability and premature death. The pathogenesis of DM is based on a steady decrease in pancreatic β -cells. A decrease in β -cell mass leads to a decrease in insulin production and the development of hyperglycemia and associated severe complications. Therefore, the need to prevent the death of β -cells and stimulate their regeneration is obvious. In recent literature, much attention has been paid to the role of GABA in the regulation of the function of α - and β -cells of the pancreas and carbohydrate metabolism, which is the subject of this review. Gamma-aminobutyric acid (GABA) in β -cells and pancreatic islets is determined in quantities comparable to those in the brain. It also contains a high amount of glutamyl decarboxylase, an enzyme that synthesizes GABA. In DM, the level of GABA in pancreatic β -cells decreases and this correlates with the severity of DM. GABA plays an important role in the paracrine regulation of α - and β -cell functions and carbohydrate homeostasis. The potential possibility of using GABA to achieve a decrease in apoptosis and, at the same time, an increase in the regeneration of β -cells, an increase in the β -cell mass of the pancreas has been proven. It has been proven that the positive effect of GABA on the structure and functions of pancreatic β -cells in DM can be significantly higher when combined with antidiabetic agents: GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, and others. The antidiabetic properties of GABA are explained by its interaction with various signaling proteins (Kloto protein, SIRT, PI3K/Akt, CREB-IRS2, NF- κ B, Nrf2 and many others), through which these effects are realized. Data on the pancreatic protective effect of GABA and its derivatives can form the basis for the development of a new pharmacotherapeutic strategy for the treatment of DM and associated complications.

Keywords: GABA, β -cells, α -cells, diabetes mellitus, apoptosis, regeneration of GABA and GABA receptors