

ISSN 1027-8133

Том 41, Номер 2

Апрель – Май – Июнь
2024



НЕЙРОХИМИЯ



НАУКА

— 1727 —

СОДЕРЖАНИЕ

Том 41, номер 2, 2024

Обзоры

- N-кадгерин — потенциальная мишень для психофармакологии
Ю. Ю. Фирстова, Г. И. Ковалёв 99

Теоретические работы

- Возможные механизмы влияния окситоцина и вазопрессина на восприятие и запоминание запахов и на социальное поведение
И. Г. Силькис 108
- Возможный механизм восприятия слухо-вербальных галлюцинаций при шизофрении и подходы к их ослаблению
И. Г. Силькис 124

Экспериментальные работы

- Активность каспазы-3 и выраженность аутофагии при выработке устойчивости нейронов к токсическому действию глутамата
О. П. Александрова, Д. В. Кузнецова, А. А. Лыжин, Л. Г. Хаспеков, Н. В. Гуляева, А. А. Яковлев 140
- Особенности изменения уровня нейромедиаторов и маркеров нейродегенерации в головном мозге крыс с экспериментальной болезнью Паркинсона на фоне курсовой терапии стероидными гликоалкалоидами
В. А. Воронов, Д. И. Поздняков 147
- Оценка влияния ноопепта на содержание нейромедиаторных аминокислот в гиппокампе у алкоголизованных крыс с помощью метода *in vivo* микродиализа
В. С. Кудрин, В. Г. Коньков, Е. В. Шубенина, К. А. Касабов, Д. В. Садовник, А. Х. Хайретдинова, А. Е. Умрюхин, Л. Г. Колик 153
- Изучение состояния моноаминергических систем в структурах мозга потомства самок мышей линии VALB/c на различных этапах формирования расстройств аутистического спектра
В. С. Кудрин, В. Б. Наркевич, А. А. Алымов, И. Г. Капица, К. А. Касабов, П. Л. Наплекова, Н. В. Кудряшов, Т. А. Воронина 162
- Изучение влияния производного оксима пиридина (ГИЖ-298) и вальпроата натрия на содержание нейротрансмиттерных аминокислот в структурах мозга мышей в тесте максимального электрошока
В. Б. Наркевич, С. А. Литвинова, К. А. Касабов, А. А. Яковлева, В. С. Кудрин, Т. А. Воронина 170
- Влияние пренатального стресса на уровень метаболитов оксида азота в ЦНС
О. Н. Кулешова, Д. Д. Теплый, Е. Д. Бажанова 177

Клиническая нейрохимия

- Ассоциация объемов лимбических структур мозга с развитием психоневрологических расстройств у пациентов, перенесших ишемический инсульт
Н. В. Иерусалимский, Т. А. Дружкова, М. Ю. Жанина, Е. Е. Владимирова, Н. Н. Еремина, А. Б. Гехт, Н. В. Гуляева 183

- Памяти Михаила Иосифовича Агаджанова 201

Contents

Vol. 41, no. 2, 2024

Review Articles

- N-Cadherin – A Potential Target for Psychopharmacology
Yu. Yu. Firstova and G. I. Kovalev 99
-

Theoretical Articles

- Possible Mechanisms of the Influence of Oxytocin and Vasopressin on Perception and Memory of Odors and on Social Behavior
I. G. Silkis 108
- Possible Mechanism for Perception of Auditory-Verbal Hallucinations in Schizophrenia and Approaches to Their Weakening
I. G. Silkis 124
-

Experimental Articles

- Caspase-3 Activity and Autophagy Expression in the Development of Neuronal Resistance to Glutamate Toxicity
O. P. Aleksandrova, D. V. Kuznetsova, A. A. Lyzhin, L. G. Khaspekov, N. V. Gulyaeva, and A. A. Yakovlev 140
- Features Of Changes in the Level of Neurotransmitters and Markers of Neurodegeneration in the Brain of Rats with Experimental Parkinson's Disease Against the Background of Course Therapy with Steroid Glycoalkaloids
V. A. Voronov, D. I. Pozdnyakov 147
- Evaluation of Noopept Effect on the Neurotransmitter Amino Acids in the Hippocampus in Alcohol Drinking Rats Using in Vivo Microdialysis
V. S. Kudrin, V. G. Konkov, E. V. Shubenina, K. A. Kasabov, D. V. Sadovnik, A. H. Khairtadinova, A. E. Umriyukhin, and L. G. Kolik 153
- The Study of the State of Monoaminergic Systems in the Brain Structures of the Offsprings of Female Balb/C Mice at Different Stages of Formation of Autism Spectrum Disorders
V. S. Kudrin, V. B. Narkevich, A. A. Alymov, I. G. Kapitsa, K. A. Kasabov, P. L. Naplekova, N. V. Kudryashov, and T. A. Voronina 162
- The Study of the Influence of Pyridine Oxime Derivative (GIZh-298) And Sodium Valproate on the Neurotransmitter Amino Acids Content in the Brain Structures of Mice in the Maximal Electroconvulsive Seizures Test
V. B. Narkevich, S. A. Litvinova, K. A. Kasabov, A. A. Yakovleva, V. S. Kudrin, and T. A. Voronina 170
- The Effect of Prenatal Stress on the Level of NO-Metabolites in the Central Nervous System
O. N. Kuleshova, D. D. Teply, and E. D. Bazhanova 177
-

Clinical Neurochemistry

- Association of the Volumes of Limbic Brain Structures with the Development of Psychoneurological Disorders in Patients with Ischemic Stroke
N. V. Ierusalimsky, T. A. Druzhkova, M. Yu. Zhanina, E. E. Vladimirova, N. N. Eremina, A. B. Guekht, and N. V. Gulyaeva 183
-
- In Memory of Mikhail Iosifovich Aghajanov 201
-

УДК 616.858:615.214

Н-КАДГЕРИН — ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

© 2024 г. Ю. Ю. Фирстова¹, *, Г. И. Ковалёв¹, **¹ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Россия

*E-mail: firstovaj@mail.ru

**E-mail: kovalev@academpharm.ru

Поступила в редакцию 11.09.2023 г.

После доработки 15.09.2023 г.

Принята к публикации 16.09.2023 г.

Гликопротеин N-кадгерин (нейрональный кадгерин) принадлежит к семейству кальций-зависимых молекул клеточной адгезии, представляя собой ключевой элемент, осуществляющий межклеточные контакты в нейронах мозга. Однако он задействован не только в механическом соединении нейронов, но оказывает влияние и на специфику дальнейшего развития и функционального состояния нейрона. Это происходит благодаря активному взаимодействию N-кадгерина со многими белками на пре- и постсинапсе, инициирующими каскад реакций, обеспечивающих такие процессы как долговременная потенциация (лежащая в основе обучения и памяти), морфогенез, нейрональное распознавание, активация рецепторов (NMDA- и AMPA-типов), регуляция формирования цитоскелета. Эта полифункциональность необходима для того, чтобы конкретные нейроны соединялись друг с другом определенным образом и такая адгезия приводила к координации поведения клеток посредством межклеточной сигнализации и пространственно-временного контроля дифференциальной экспрессии генов. Мутации в генах, отвечающих за экспрессию N-кадгерина, приводят к различным нарушениям функциональной активности синапса и процессов пространственной ориентации и памяти. Таким образом, вовлеченность в важные нейропластические процессы, регулирующие когнитивные функции и поведение, определяет интерес к изучению влияния на N-кадгерин лекарственных средств. В частности, N-кадгерин заслуживает более пристального рассмотрения фармакологами в качестве потенциальной мишени в механизме действия психоактивных веществ.

Ключевые слова: N-кадгерин, катенины, NMDA-рецепторы, AMPA-рецепторы, долговременная потенциация, синапс, адгезия

DOI: 10.31857/S1027813324020018, **EDN:** EUDRVE

ВВЕДЕНИЕ

N-кадгерин (CD325) — интегральный трансмембранный гликопротеин из надсемейства кадгеринов. N-кадгерин (нервная система) вместе с E- (эпителий), P- (плацента), R- (сетчатка) и VE- (эндотелий сосудов) кадгерины относятся к 1-му типу кадгеринов, кальций-зависимых белков межклеточной адгезии. Адгезия опосредуется гомофильными взаимодействиями внеклеточных доменов кадгерина, тогда как внутриклеточные домены связываются с многочисленными адаптерами и сигнальными белками, участвующими в образовании цитоплазматического скелета [1]. Однако N-кадгерин играет не только общую для всех кадгеринов статическую структурную роль, но и имеет ряд специфических свойств. Он активно задействован в различных нейропластических процессах, лежащих в основе

механизмов памяти и мышления. N-кадгерин обеспечивает межклеточные взаимодействия как в развивающейся, так и в зрелой нервной системе и, как полагают, играет решающую роль в синаптогенезе, миграции клеток, формировании синапсов, участвует в механизмах нейронального распознавания мишеней [2].

Кроме того, N-кадгерин играет важную роль на ранних стадиях морфогенеза, регулируя пресинаптические процессы, в частности, контролирует кластеризацию пресинаптических везикул посредством трансинаптических механизмов, способствуя накоплению белков, участвующих в синаптической организации [3]. По определению, все классические кадгерины связывают катенины, которым принадлежит важная роль в процессе образования синапсов. Но N-кадгерин способен взаимодействовать не только с катенинами, но прямо

или косвенно и с другими синаптическими белками, включая глутаматные рецепторы (AMPA, NMDA и каинатного типов), строительные белки (AKAP97/150, GRIP, ABP) и сигнальные молекулы (Vangl2, p38, MAPK). Тем не менее точные сигнальные механизмы, используемые кадгеринами в процессе синаптической специфичности, остаются малоизвестными [4].

N-кадгерин активно задействован в процессах синаптической пластичности, стабилизируя связь между пре- и постсинапсом [5, 6], и эта стабилизация увеличивает вероятность того, что высвобожденный глутамат будет связываться рецепторами на постсинаптическом нейроне [7]. Приток Ca^{2+} через NMDA-рецепторы способствует димеризации N-кадгерина. В свою очередь, димеризованный постсинаптический N-кадгерин легко взаимодействует с пресинаптическим комплементарным N-кадгеринном. Ингибирование связывания N-кадгерина с помощью блокирующих антител предотвращает индукцию поздней фазы долговременной потенциации (ДП) [8]. Эти морфологические изменения помогают предотвратить дальнейшие синаптические модификации, которые могут поставить под угрозу информацию, хранящуюся в уже существующих синаптических соединениях. Активация ионных каналов достигается за счет уменьшения соотношения NMDA- и AMPA-рецепторов, создавая пропорционально меньший приток кальция, а также обеспечивая более быструю диффузию кальция [9].

СИНАПТИЧЕСКИЕ БЕЛКИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С N-КАДГЕРИНОМ

N-кадгерин встречается в большинстве синапсов ЦНС [10]. N-кадгерин чаще всего экспрессируется как в пресинаптической активной зоне, так и в областях постсинаптической плотности (PSD) и содержат как внеклеточные Ca^{2+} -связывающие домены, так и внутриклеточные домены для связывания с различными внутриклеточными белками. N-кадгерин взаимодействует с рядом важных синаптических молекул, тем самым опосредуя связь между синаптической передачей сигналов и межклеточной адгезией. Кроме того, N-кадгерин связывает многие другие цитозольные и мембранные белки в синапсе, которые могут играть роль в развитии, заболевании и синаптической пластичности. Здесь можно выделить два основных компонента, связывающих N-кадгерин в синапсе: катенины, а также AMPA- и NMDA-рецепторы — ионотропные глутаматные рецепторы, которые критически важны для синаптической пластичности и ДП [11].

Различают три основных подтипа катенинов: α -катенины, β -катенины и катенины семейства p120ctn. β -катенины и p120ctns связывают внутриклеточный домен кадгерина в дистальной

и проксимальной областях соответственно [12]. α -катенины, находясь в мономерной форме, связываются с комплексом кадгерин-катенин через β -катенины. В гомодимерной форме α -катенины не связывают β -катенины, но преимущественно взаимодействуют с F-актином и другими белками, способствующими его полимеризации [13]. Каждый подтип катенина и его взаимодействие с N-кадгеринном играет определенную роль в опосредовании синаптической пластичности и структуре цитоскелета. β -катенин, основной внутриклеточный партнер кадгерина, связывается с цитоплазматическим доменом кадгерина и с α -катенином, который, в свою очередь, опосредует взаимодействие с актиновым цитоскелетом. Этот комплекс белков, связывающих N-кадгерин с актиновым цитоскелетом, необходим для регуляции и синхронизации пре- и постсинаптических изменений в структуре [5] (рис. 1). Murase и соавторы [14] показали, что локализация и функция β -катенина динамически регулируются синаптической активностью. Регулируемое деполяризацией перераспределение β -катенина вызывает повышенную ассоциацию β -катенина с N-кадгеринном, предполагающую, что транслокация β -катенина в шипики (постсинаптические терминалы возбуждающих нейронов) может увеличивать опосредованную кадгеринном адгезию. У мутантных линий мышей сверхэкспрессия фосфорилированной формы β -катенина, обладающей более высоким сродством к кадгерину в постсинаптических нейронах, инициировала запуск синхронных пост- и пресинаптических изменений.

AMPA-рецепторы являются еще одним важным игроком в механизме ДП, поскольку опосредуют большую часть быстрой возбуждающей синаптической передачи в мозге. N-кадгерин способен стабилизировать AMPA-рецепторы в синапсе посредством прямого взаимодействия или посредством образования белковых комплексов, способствуя тем самым контактам между постсинаптической передачей сигналов и адгезией [15]. Следствием ингибирования начального расщепления N-кадгерина, вызванного белком ADAM10, является увеличение уровня полноразмерного N-кадгерина, а также активация AMPA-рецепторов в синапсе [16].

Были продемонстрированы прямые внеклеточные взаимодействия между N-кадгеринном и субъединицей GluR2 [17]. Они опосредуются связыванием с внутриклеточными белками — с нейрональным плакофилином (NPRAP), белком, связывающим AMPA-рецептор (ABP), и с белком, взаимодействующим с глутаматными рецепторами (GRIP) [11] (см. рис. 1). Нейрональный плакофин также взаимодействует с белком PSD-95, еще одной важной молекулой в постсинапсе, которая прикрепляет этот комплекс к постсинаптическому

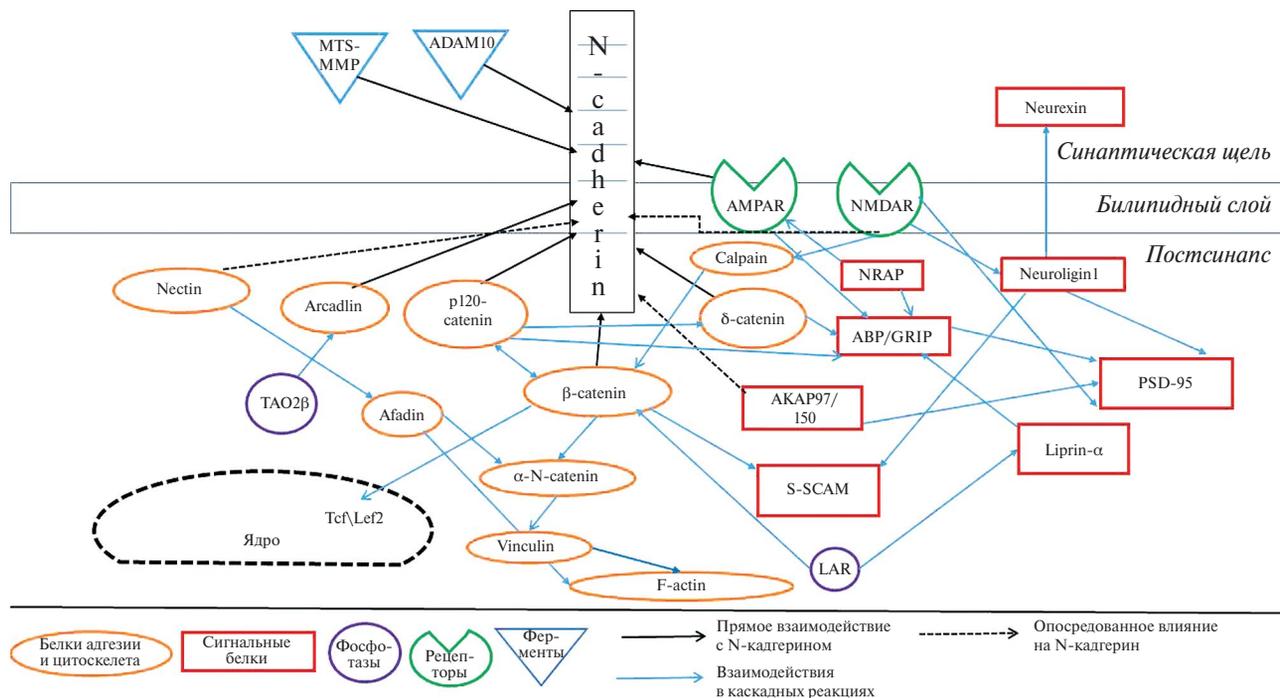


Рис. 1. Взаимодействие N-кадгерина с различными синаптическими белками (по данным, представленным [3, 4, 15, 39]).

каркасу и, в конечном счете, связывает NMDA-рецепторы. Таким образом, N-кадгерин может образовывать с NMDA-рецепторами крупные мультибелковые комплексы (см. рис. 1). Этот комплекс обеспечивает возможность перекрестного взаимодействия между постсинаптической сигнализацией и молекулами адгезии [18]. Синаптические контакты очень динамичны, и адгезия, опосредованная N-кадгеринами, вероятно, жестко регулирует активность нейронов и влияет на процессы синаптической пластичности [19].

УЧАСТИЕ N-КАДГЕРИНА В СИНАПТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

Обнаружено, что функциональная активность N-кадгерина может регулироваться процессом быстрого эндоцитоза, с помощью которого N-кадгерин временно удаляется с поверхности, уменьшая адгезию [20]. Многие ключевые синаптические молекулы, такие как AMPA-рецепторы, также используют эту стратегию для быстрого ответа в процессе синаптической пластичности [21].

Другой тип регулируемого эндоцитоза для N-кадгерина опосредуется аркадином, членом семейства протокадгерина. Здесь передача сигналов аркадина через путь MAPK практически не играет роли в адгезии, а скорее способствует медленному эндоцитозу N-кадгерина через 4 ч после индукции химической ДП (стойкое повышения уровня

цАМФ вследствие фармакологического воздействия). При этом авторы исследования предполагают, что позднее начало интернализации N-кадгерина является частью гомеостатического ответа [15]. Интернализация зависит от синтеза катенина p120 (p120ctn), который вовлечен в оборот, деградацию и “кластеризацию” кадгерина в адгезивных соединениях в синапсе [6].

Считается, что белки p120 ctn либо ингибируют эндоцитоз N-кадгерина, либо действуют на поверхности клеток, контролируя оборот N-кадгерина [22, 23]. Протокадгерин-альфа и протокадгерин-гамма, взаимодействуя, образуют белковый комплекс, который усиливает поверхностную экспрессию кадгерина [24].

Поверхностная популяция молекул кадгерина может регулироваться протеолитическим расщеплением во внеклеточном матриксе или внутриклеточной среде. Интересно, что активация NMDA-рецептора приводит к усилению регуляции активности пресенилин-1 (PS1)/g-секретазы, которая расщепляет и высвобождает цитоплазматический хвост N-кадгерина, способствуя протеасомно-зависимой деградации CREB-связывающего белка (СВР) [25]. Эта последовательная редукция уменьшает адгезию и приводит к глобальным изменениям внутри клетки. Активация NMDAR снижает фосфорилирование β-катенина, тем самым ингибируя эндоцитоз N-кадгерина и способствуя удержанию и экспрессии его на поверхности [6].

По-видимому, замедление интернализации N-кадгерина, опосредованное NMDA-рецептором, и регуляция его активности необходимы для структурной стабилизации как в процессах адгезии, так и в глобальных сигнальных событиях [15].

РОЛЬ N-КАДГЕРИНА В МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ

Специфика участия N-кадгерина в процессах межклеточного взаимодействия определяется его молекулярной структурой. В структуре классических кадгеринов выделяют две части — внеклеточную и цитоплазматическую. Внеклеточная часть N-кадгерина опосредует Ca^{2+} -зависимую клеточную адгезию, и распознавание происходит через цис- и транс- взаимодействия благодаря высококонсервативным кадгерин-специфическим эктодоменам, tandemно расположенным в их внеклеточных областях [26]. Как транс-, так и цис-контакты между кадгеринами необходимы для их адгезивной функции [27].

N-кадгерин по строению принадлежит к 1-му типу кадгеринов. Его внеклеточная часть состоит из пяти повторяющихся доменов, которые обозначаются как EC-1-5, в зависимости от удаленности домена от N-конца. Домен EC-1 (повторяющийся домен, который максимально удален от клетки) отвечает за специфичность образования контактов, т.е. клетки могут вступать в контакт только с клетками, экспрессирующими идентичный тип кадгерина [1].

В дополнение к внеклеточному, N-кадгерин обладает трансмембранным доменом и высококонсервативной внутриклеточной областью, содержащей различные цитоплазматические домены, включая окружающие домены (JMD) и катенинсвязывающий домен (CBD), которые усиливают межклеточную адгезию и определяют влияние на поведение клеток [28, 29]. Цитоплазматический домен соединяется с α - и β -катенином, образуя стабильный кадгерин-катениновый комплекс, необходимый для опосредованной кадгерином межклеточной адгезии [27]. Кроме того, к данному комплексу может присоединяться белок p-120 и винкулин, задействованные в косвенной ассоциации с актиновым скелетом. Однако комплекс кадгерин—катенин может также связываться непосредственно с актином без помощи винкулина. При этом сила адгезии кадгерина может увеличиваться за счет дефосфорилирования комплекса α -катенин-p120 и связывания $\{\displaystyle \alpha\}$ -катенина с винкулином [3] (см. рис. 1).

Комплексы адгезии N-кадгерина локализованы на пре- и постсинаптических мембранах, где они модифицируют адгезивные контакты, активируют пути передачи сигнала через рецепторы и регулируют образование синапсов и нейрональную пластичность [30]. Данные свидетельствуют о том, что

комплексы адгезии кадгерина играют центральную роль в локализации синаптических везикул в пресинапсе. Показано, в частности, что локализация везикул частично зависит от ассоциации кадгерина с β -катенином [23].

N-кадгерин и связанный с ними катенин являются ключевыми медиаторами постсинаптического ответа. Индукция ДП способствует кластеризации N-кадгерина внутри дендритных шипиков и приводит к их избирательному росту и стабилизации [31]. N-кадгерин играет решающую роль в регуляции формирования и зрелости дендритных шипиков, возбуждающих постсинаптических нейронов. Так, нарушения межклеточных взаимодействий кадгерина в культурах гиппокампа приводят к уменьшению кластеризации везикул, образованию незрелых дендритных шипиков и снижению концентрации связывающего рецепторы белка PSD95 [32].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ КАДГЕРИН-КАТЕНИНОВЫМ КОМПЛЕКСОМ И NMDA-РЕЦЕПТОРАМИ — ВЛИЯНИЕ НА ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ

Долговременное потенцирование, считающееся клеточной основой обучения и памяти, включает в себя специфический процесс передачи сигналов, лежащий в основе синаптической пластичности [15]. Среди многих механизмов, ответственных за поддержание синаптической пластичности, важную роль играет комплекс кадгерин—катенин [8]. Образуя комплексы с внутриклеточными белками катенина, N-кадгерин служит связующим звеном между синаптической активностью и синаптической пластичностью и играют важную роль в процессах обучения и памяти.

Изменения в синаптической активности вызывают ремоделирование синапсов. Комплексы кадгерин—катенин также динамически регулируются синаптической активностью. Повышенная нейронная активность увеличивает накопление кадгеринов и катенинов в синапсах [33]. Напротив, блокирование нейронной активности тетродотоксином уменьшает количество антикатенина в синапсах [34]. Возможно, что нейронная активность, зависящая от NMDA-рецептора, одновременно регулирует межклеточную адгезию и экспрессию генов посредством расщепления β -катенина [6, 15, 35].

Известно, что β -катенин является сигнальным медиатором классического пути Wnt. В отсутствие Wnt N-концевая область цитоплазматического β -катенина фосфорилируется GSK3 β . Это фосфорилирование вызывает убиквитин-зависимый протеолиз β -катенина. Однако в присутствии белка Wnt фосфорилирование β -катенина не происходит и его количество в цитоплазме увеличивается.

Следовательно, β -катенин транслоцируется в ядро, где он затем активирует экспрессию гена, образуя комплекс с факторами транскрипции Tcf/lef-1 (см. рис. 1) [36].

Активация NMDA-рецепторов инициирует расщепление N-концевая область β -катенина с помощью кальпаина. Поскольку редуцированный β -катенин устойчив к убиквитин-зависимому протеолизу, инициируемому GSK3 β -зависимым фосфорилированием, он транслоцируется в ядро и инициирует там экспрессию гена Fos11, ответственного за регуляцию клеточной пролиферации и дифференциации [35]. Кроме того, кальпаин может расщеплять β -катенин, уже образовавший комплекс с кадгерин, и затем редуцированный β -катенин отсоединяется от этого комплекса. Существует вероятность того, что нейронная активность, опосредуемая NMDA-рецепторами, может модулировать межклеточную адгезию, а также экспрессию генов посредством расщепления β -катенина кальпаином. При этом активация NMDA-рецепторов закрепляет N-кадгерин на поверхности нейронов [20].

Связывание глутамата с NMDA усиливает выработку пептида STF2, связанного с внутриклеточным доменом N-кадгерина. Взаимодействие N-кадгерина с STF2 блокируется APV — антагонистом NMDA-рецептора. Трансфекция N-cad/STF2 снижает ядерный СВР (CREB-связывающий белок) и увеличивает цитозольный СВР. Трансфекция комплекса N-cad/STF2 снижает уровни СВР в равновесном состоянии, следовательно, нарушая образование комплекса ДНК, содержащего CREB [25]. Следовательно, роль N-кадгерина в регуляции экспрессии генов, важном процессе синаптической пластичности, происходит через взаимодействие кадгерин-катенинового комплекса и NMDA-рецепторов.

Экспрессия фактора, связывающего лимфоидный усилитель 1 (LEF-1), запускает транслокацию β -катенина в ядро, где он усиливает регуляцию транскрипции, а трансфекция N-кадгерина или α -катенина устраняет этот эффект [37]. Кроме того, обработка нейронов агонистом NMDAR вызывает расщепление N-конца β -катенина, и C-концевые фрагменты перемещаются в ядро, где, как показывают эксперименты по трансфекции, β -катенин увеличивает транскрипцию, зависимую от T-клеточного фактора (TCF) [35].

Считается, что N-кадгерин участвует в ДП и синаптических изменениях, лежащих в основе обучения и памяти. Во время эмбрионального развития кадгерин первоначально широко распространены, но постепенно они становятся более локализованными в пре- и постсинаптических участках по мере формирования синапсов [2]. Блокирование функции N-кадгерина специфическими

белками не влияет на базальные синаптические свойства, но может ухудшить индукцию ДП [30].

УЧАСТИЕ N-КАДГЕРИНА В ФОРМИРОВАНИИ ЦИТОСКЕЛЕТА

N-кадгерин одновременно стабилизирует мембрану и способствует образованию цитоскелета [14]. Активация NMDA-рецепторов снижает эндцитоз N-кадгерина. Это опосредуется ингибированием фосфорилирования, β -катенина, приводящим к усилению ассоциации кадгерин— β -катенин и, тем самым, к стабилизации кадгерина на плазматической мембране [20]. При активации N-кадгерин образует цис-димерную конформацию внутриклеточного домена, благодаря которому происходит стабилизация кадгерина на поверхности мембраны. Однако это не зависит от связывания с β -катенином и позволяет предположить, что стабилизация кадгерина внутри синаптической мембраны происходит через β -катенин-зависимые и независимые механизмы [33]. Транссинаптический контакт, опосредованный комплексом N-кадгерин—катенин, является определяющим фактором нейротрансдачи и морфологии цитоскелета, и наоборот, синаптическая активность модулирует экспрессию, конформацию, нацеливание, деградацию и протеолитическое расщепление самого N-кадгерина [4, 32].

Однако N-кадгерин может регулировать формирование цитоскелета независимо от катенинов, посредством его прямой ассоциации с субъединицей AMPA-рецептора, GluR2 [11]. Кроме того, N-кадгерин может участвовать в морфогенезе цитоскелета посредством взаимодействия с NMDA-рецепторами, что приводит к стабилизации самого N-кадгерина в мембране и увеличению размера цитоскелета [20].

Противоположные данные свидетельствуют, что активация NMDA-рецептора способна снижать адгезию на основе N-кадгерина. Стимуляция NMDA-рецептора может увеличить активность трансмембранного белка пресенилина-1 (PS1) и усилить способность PS1 расщеплять N-кадгерин в пределах его трансмембранного домена. Повышенная активность нейронов также увеличивает экспрессию протокадгерина, аркадина, который связывается с трансмембранным доменом кадгерина и индуцирует эндцитоз всего комплекса N-кадгерин—аркадин [38] (см. рис. 1). Кадгерин также может регулировать морфологию цитоскелета посредством его ассоциации с p120ctn и d-катенином. d-катенин связывает несколько белков, содержащих домен PDZ, таких как белки ABP, GRIP и PSD-95, связывающих рецепторы типа AMPA. Потеря p120ctn в пирамидных нейронах гиппокампа уменьшает плотность цитоскелета [39]. Совместная локализация p120ctn с PSD-95 предполагает, что комплексы кадгерин—p120ctn—ABP/

GRIP закрепляют AMPAR в постсинаптической плотности, но неясно, происходит ли закрепление также в перисинаптических участках [11].

РОЛЬ N-КАДГЕРИНА В СИНАПТОГЕНЕЗЕ

N-кадгерин задействован в стабилизации синапсов, формировании дендритов и направления аксонов в период синаптогенеза [40, 41]. N-кадгерин содержится в большом количестве в активных зонах незрелых и на периферии зрелых синапсов [42]. В процессе синаптогенеза N-кадгерин может изменять свое местоположение и дифференцироваться между функционально различными синаптическими участками, тем самым изменяя морфологию нейрона [2]. Зависящее от активности рецепторов и независимое от рецепторов протеолитическое расщепление надмембранной части N-кадгерина ослабляет трансинаптическую адгезионную силу, облегчая синаптическое ремоделирование [43]. В исследованиях Tang [30] было обнаружено, что нарушения адгезии на основе N-кадгерина ослабляет индукцию ДП. Авторы объясняют это тем, что изменение клеточной адгезии связано с дифференциацией функциональных свойств синапсов. Результаты Venson [2] показывают, что в культивируемых нейронах гиппокампа N-кадгерин первоначально экспрессируется во всех синаптических отделах, возбуждающих и тормозящих. N-кадгерин обнаруживается в больших количествах в глутаматергических нейронах гиппокампа, но быстро исчезает по мере созревания системы. N-кадгерин может стабилизировать самые ранние синаптические контакты и, что более важно, способен различать функционально и морфологически разные типы синапсов (возбуждающие и тормозящие).

Таким образом, в дополнение к нейротрансмиттерам и рецепторам, синапсы можно отличать по различным наборам строительных белков. Эти данные свидетельствуют о том, что в гиппокампе адгезия N-кадгерина может представлять собой критический этап в формировании синапса, после которого ряд кадгеринов может стать дифференцированно нацеленным на конкретные участки синапса и служить для улучшения и ограничения синаптической связи. Следовательно, дифференциальная экспрессия N-кадгерина может влиять на специализацию синапса в процессе синаптогенеза.

N-КАДГЕРИН И НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ СИНАПСА

Изучение функции N-кадгерина в отдельных синапсах дает возможность понять их роль в обучении и памяти. При активации глутаматом NMDA-рецепторов проксимальные к мембране домены N-кадгерина последовательно

расщепляются α -дезинтеграрином и металлопротеазой 10 (ADAM10), а затем — пресенилином-1. Одним из методов исследований является разрушение N-кадгерина этими специфическими пептидами в синапсах [16]. При таком роде манипуляций может изменяться даже морфология нейронов [44] и поведение животных [45]. При краткосрочной обработке металлопротеазой и пресенилином культуры нейронов гиппокампа происходит значительное снижение подвижности цитоскелета и числа дендритных шипиков. Было показано, что результат потери подвижности цитоскелета снижает частоту спонтанной возбуждающей синаптической передачи [44]. В срезах гиппокампа разрушение N-кадгерина этими пептидами также выявило нарушение ДП [30]. При применении пептидов *in vivo* в области дорсального гиппокампа головного мозга крыс отмечалось нарушение долговременной памяти, но кратковременная память не изменялась [45].

Для того чтобы оценить физиологическое значение последовательного расщепления N-кадгерина, была создана линия мышей (GD), экспрессирующих N-кадгерин с мутацией, придающей устойчивость к протеолизу белка ADAM10. Мыши линии GD показали в тесте радиального лабиринта более высокую точность в выполнении задач, зависящих от рабочей памяти, чем мыши дикого типа. При этом изменения поведения сопровождалось более сложной структурой дендритных шипиков в области CA3 поля гиппокампа. Точная морфометрия с последовательной просвечивающей электронной микроскопией и трехмерной реконструкцией (3D) продемонстрировала значительно более высокую синаптическую плотность и меньший размер синаптической щели у мышей линии GD [46]. Эти исследования указывают, что расщепление N-кадгерина нарушает синаптическую пластичность и формирование памяти, при том что ингибирование расщепления N-кадгерина положительно отражается на функциональном состоянии синапсов гиппокампа и памяти в целом.

АССОЦИАЦИЯ N-КАДГЕРИНА С НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Кадгерин активно участвует во внутриклеточных сигнальных путях, связанных с нервно-психическими заболеваниями. Было показано, что N-кадгерин регулирует формирование нервной трубки, миграцию нейронов, дифференцировку серого вещества, формирование синапсов и синаптическое ремоделирование. Дисфункция адгезивной системы на основе кадгерина может изменять функциональную связность и когерентную обработку информации в человеческом мозге при нейропсихиатрических заболеваниях [47]. Гены,

кодирующие члены суперсемейства кадгеринов, представляют особый интерес в патогенезе нейрорепсихиатрических заболеваний, поскольку кадгерини играют ключевую роль в развитии нейронной сети, а также в зрелой синаптической функции.

Мутации в генах, отвечающих за экспрессию N-кадгерина, приводят к различным нарушениям функциональной активности синапса. Дефицит этих молекул вызывает поведенческие отклонения, свойственные различным нервно-психическим расстройствам [48]. Аномалии в доменах кадгерина были ассоциированы с помощью общегеномных ассоциативных исследований (GWAS) с различными психическими деформациями. Так, нарушение экспрессии генов CDH5, CDH8, CDH9, CDH10, CDH11, CDH13, CDH15, PCDH10, PCDH19 и PCDHb4 связывают с заболеваниями аутистического спектра [47, 49], CDH15 и PCDH19 связаны с когнитивными расстройствами [47]; CDH8, CDH23, CDH12/18 — с шизофренией, CDH13, CDH18, CDH28 — с депрессией, CDH7 — с биполярным расстройством [49], CDH11, CDH12 и CDH13 — с метамфетаминовой и алкогольной зависимостью [47]. Дефекты в гене CDH2 приводят к гиперактивности и снижению внимания [50].

На сегодняшний день установлены болезнетворные мутации для PCDH19 у пациентов с эпилепсией, когнитивными расстройствами и/или аутистическими особенностями. В нейронах гиппокампа и префронтальной коры мышей с мутацией гена CDH2, отвечающего за экспрессию N-кадгерина, были обнаружены функциональные нарушения, выражающиеся в снижении синтеза пресинаптических везикул и их высвобождения в синаптическую щель, и одновременным уменьшением в ней концентрации дофамина [50]. У мышей, нокаутных по гену CDH13, отвечающего за экспрессию T-кадгерина и участвующего в росте нейронов и аксонов во время раннего развития мозга, избирательно увеличивается плотность 5HT-нейронов в префронтальной коре. На поведенческом уровне взрослые мыши CDH13 с КО демонстрируют замедленное обучение наряду с дефицитом зрительно-пространственной памяти [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Молекула клеточной адгезии N-кадгерин задействована во многих нейропластических процессах, лежащих в основе обучения и памяти. N-кадгерин не только играет ключевую роль в распознавании, адгезии и синаптогенезе нейронов мозга, но и участвует в активации таких важных звеньев долговременной потенциации как NMDA- и AMPA-рецепторы. Нарушения в экспрессии N-кадгерина приводят к изменениям функциональной активности синапса и отражаются на поведенческом уровне.

Изучение количественных показателей содержания N-кадгерина в различных структурах мозга в норме и патологии могли бы расширить представления о нейрохимии когнитивно-психических расстройств. Таким образом, N-кадгерин может стать потенциальной мишенью для исследований нейрохимических механизмов действия различных психотропных препаратов, в особенности затрагивающих различные когнитивные процессы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках Государственного задания FGFG-2022-0006 “Фармакологическая коррекция церебро-васкулярных и сопряженных когнитивных расстройств с их нейрорецепторным анализом .

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Этическое одобрение. Данная работа не содержит каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Hulpiau P., van Roy F.* // International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2009. V. 41. P. 349—369.
2. *Benson D.L., Tanaka H.* // The Journal of Neuroscience. 1998. V. 18. № 17. P. 6892—6904.
3. *Vae Priest A., Koirala R., Sivasankar S.* // Current Opinion in Biomedical Engineering. 2019. V. 12. P. 43—50.
4. *Basu R., Taylor M., Williams M.* // Cell Adhesion & Migration. 2015. V. 9. № 3. P. 193—201.
5. *Arikkath J.* // Open Neurosci. J., 2009. № 3. P. 134—147.
6. *Arikkath J., Reichardt L.F.* // Trends in Neurosciences. 2008. V. 31. № 9. P. 487—494.
7. *Rudy W.J.* // Sinauer Associates, Inc. Publishers. 2008. P. 500.
8. *Bozdago O., Shan W., Tanaka H., Benson D.L., Huntley G.W.* // Neuron. 2000. V. 28. № 1. P. 245—259.
9. *Hayashi Y., Majewska A.K.* // Neuron. 2005. V. 46. № 4. P. 529—532.
10. *Yagi T., Takeichi M.* // Genes & Development. 2000. V. 14. № 10. P. 1169-80.
11. *Silverman J.B., Restituto S., Lu W., Lee-Edwards L., Khatri L., Ziff E.B.* // J. Neuroscience. 2007. V. 27. № 32. P. 8505—8516.
12. *Sharpio L., Love J., Colman D.R.* // Annu. Rev. Neuroscience. 2007. V. 30. P. 451—474.
13. *Yamada S., Pokutta S., Drees F., Weis W.I., Nelson W.J.* // Cell. 2005. V. 123. № 5. P. 889—901.

14. *Murase S., Mosser E., Schuman E.M.* // *Neuron*. V. 35. № 1. P. 91—105.
15. *Tai C-Y., Kim S-A., Schuman E.* // *Current Opinion in Cell Biology*. 2008. V. 20. № 5. P. 567—575.
16. *Malinverno M., Carta M., Epis R., Marcello E., Verpelli C., Cattabeni F.* // *J. Neuroscience*. 2010. P. 30. № 48. P. 16343—16355.
17. *Saglietti L., Dequidt C., Kamieniarz K., Rousset M.C., Valnegri P., Thoumine O., Beretta F., Fagni L., Choquet D., Sala C.* // *Neuron*. 2007. V. 54. № 3. P. 461—477.
18. *Husi H., Ward M.A., Choudhary J.S., Blackstock W.P., Grant S.G.* // *Nat. Neurosci.* 2000. V. 3. № 7. P. 661—669.
19. *Segal M.* // *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. V. 6. № 4. P. 277—284.
20. *Tai C.Y., Mysore S.P., Chiu C., Schuman E.M.* // *Neuron*. 2007. V. 54. № 5. P. 771—785.
21. *Shepherd J.D., Huganir R.L.* // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2007. V. 23. P. 613—643.
22. *Jump R., Albert B., Carnahan R.H.* // *Seminars in Cell & Developmental Biology*. 2004. V. 15. № 6. P. 657—663.
23. *Bamji S.X., Shimazu K., Kimes N., Huelsken J., Birchmeier W., Lu B., Reichardt L.F.* // *Neuron*. 2003. V. 40. № 4. P. 719—731.
24. *Murata Y., Hamada S., Morishita H., Mutoh T., Yagi T.* // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. № 47. P. 49508—16.
25. *Marambaud P., Wen P.H., Dutt A., Shioi J., Takashima A., Siman R., Robakis N.K.* // *Cell*. 2003. V. 114. № 5. P. 635—645.
26. *Leckband D.E., de Rooij J.* // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2014. V. 30. P. 291—315.
27. *Agustín-Durán D., Mateos-White I., Fabra-Beser J., Gil-Sanz C.* // *Cells*. 2021. V. 10. № 1. P. 118.
28. *Gul I.S., Hulpiau P., Saeys Y., van Roy F.* // *Exp. Cell Res.* 2017. V. 358. № 1. P. 3—9.
29. *McCrea P.D., Maher M.T., Gottardi C.J.* // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2015. V. 112. P. 129—196.
30. *Tang L., Hung C.P., Schuman E.M.* // *Neuron*. 1998. V. 20. № 6. P. 1165—1175.
31. *Mendez P., De Roo M., Poglia L., Klauser P., Muller D.* // *J. Cell Biol.* 2010. V. 189. № 3. P. 589—600.
32. *Togashi H., Mizoguchi A., Takaoka K., Chisaka O., Takeichi M.* // *Neuron*. 2002. V. 35. № 1. P. 77—89.
33. *Takeichi M., Abe K.* // *Trends Cell Biol.* 2005. V. 15. № 4. P. 216—221.
34. *Abe K., Chisaka O., Van Roy F., Takeichi M.* // *Nat. Neurosci.* 2004. V. 7. P. 357—363.
35. *Abe K., Takeichi M.* // *Neuron*. 2007. V. 53. № 3. P. 387—397.
36. *Moon R.T., Kohn A.D., De Ferrari G.V., Kaykas A.* // *Nat. Rev. Genet.* 2004. V. 5. P. 691—701.
37. *Simcha I., Shtutman M., Salomon D., Zhurinsky J., Sadot E., Geiger B., Ben-Ze'ev A.* // *J. Cell Biol.* 1998. V. 141. № 6. P. 1433—1448.
38. *Yasuda S., Tanaka H., Sugiura H., Okamura K., Sakaguchi T., Tran U., Takemiya T., Mizoguchi A., Yagita Y., Sakurai T.* // *Neuron*. 2007. V. 56. № 3. P. 456—471.
39. *Brigidi G., Bamji S.* // *Current Opinion in Neurobiology*. 2011. V. 21. № 2. P. 208—214.
40. *Hirano S., Takeichi M.* // *Physiol Rev.* 2012. V. 92. № 2. P. 597—634.
41. *Nikiteczuk J.S., Patil S.B., Matikainen-Ankney B.A., Scarpa J., Shapiro M.L., Benson D.L., Huntley G.W.* // *Hippocampus*. 2014. V. 24. № 8. P. 943—962.
42. *Uchida N., Honjo Y., Johnson K.R., Wheelock M.J., Takeichi M.* // *J. Cell Biol.* 1996. V. 135. № 3. P. 767—779.
43. *Shinoe T., Goda Y.* // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015. V. 35. P. 148—155.
44. *Mysore S.P., Tai C-Y., Schuman E.M.* // *Front Cell Neurosci.* 2007. V. 31. P. 1—14.
45. *Schrack C., Fischer A., Srivastava D.P., Tronson N.C., Penzes P., Radulovic J.* // *Neuron*. 2007. V. 55. № 5. P. 786—798.
46. *Asada M., Utsugi I., Uemura K., Kubota M., Noda Y.* // *Mol Brain*. 2021. V. 14. № 1. P. 23.
47. *Redies C., Hertela N., Hu C.A.* // *Brain Research*. 2012. V. 1470. P. 130—144.
48. *Sakurai T.* // *Mol. Cell. Neurosci.* 2017. V. 81. P. 4—11.
49. *Hawi Z.* // *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* 2018. V. 177. № 2. P. 168—180.
50. *Halperin D., Stavsky A., Kadir A., Drabkin M., Wormser O.* // *Nature Communications*. 2021. V. 12. № 1. P. 6187.
51. *Forero A., Ku H.P., Malpartida A.B., Wäldchen S., Alhama-Riba J.* // *Neuropharmacology*. 2020. V. 15. P. 168.

N-Cadherin — A Potential Target for Psychopharmacology

Yu. Yu. Firstova and G. I. Kovalev

*Federal Research Center for Original and Prospective Biomedical and Pharmaceutical Technologies,
Moscow, Russia*

Glycoprotein N-cadherin (Neuronal cadherin) belongs to the family of calcium-dependent cell adhesion molecules, representing a key element that carries out intercellular contacts in brain neurons. However, it is involved not only in the mechanical connection of neurons, but also influences the specifics of the further development and functional state of the neuron. This is due to the active interaction of N-cadherin with many proteins at the pre- and post-synapse, initiating a cascade of reactions that provide such processes as long-term potentiation (underlying learning and memory), morphogenesis, neuronal recognition, activation of receptors (NMDA and AMPA types), regulation of cytoskeleton formation. This polyfunctionality is necessary for specific neurons to connect to each other in a certain way, and such adhesion leads to the coordination of cell behavior through intercellular signaling and spatio-temporal control of differential gene expression. Mutations in the genes responsible for the expression of N-cadherin lead to various disorders of the functional activity of the synapse and the processes of spatial orientation and memory. Thus, involvement in important neuroplastic processes regulating cognitive functions and behavior determines interest in studying the effect of drugs on N-cadherin. In particular, N-cadherin deserves closer consideration by pharmacologists as a potential target in the mechanism of action of various psychoactive substances.

Keywords: N-cadherin, catenins, NMDA receptors, AMPA receptors, long-term potentiation, synapse, adhesion

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ОКСИТОЦИНА И ВАЗОПРЕССИНА НА ВОСПРИЯТИЕ И ЗАПОМИНАНИЕ ЗАПАХОВ И НА СОЦИАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

© 2024 г. И. Г. Силькис¹, *

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук”, Москва, Россия

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

Поступила в редакцию 30.05.2023 г.

После доработки 03.07.2023 г.

Принята к публикации 04.07.2023 г.

Предложен возможный механизм влияния окситоцина и вазопрессина на функционирование нейронной сети в ЦНС, в которой обрабатывается и запоминается обонятельная информация, играющая важную роль в социальном поведении. Воздействие указанных нейропептидов на постсинаптические рецепторы, связанные с Gq/11-белками, способствует индукции длительной потенциации эффективности возбуждающих синаптических входов к основным проекционным клеткам и к тормозным интернейронам в префронтальной коре, гиппокампе, пириформной коре, переднем обонятельном ядре, обонятельной луковице и прилежащем ядре, включая обонятельный бугорок. В результате дисинаптического торможения в каждой из структур улучшается соотношение сигнал/шум и облегчается передача сильных сигналов через проекционные нейроны к их клеткам-мишеням. За счет того, что окситоцин способствует выделению дофамина нейронами вентрального поля покрышки, улучшаются условия для обработки и запоминания обонятельной информации во взаимосвязанных обонятельной и гиппокампальной нейронных сетях, включающих корковые и подкорковые структуры, а также запускается включение внимания в эту обработку. Долговременная модификация эффективности межнейронных связей в этих сетях под действием окситоцина и дофамина способствует формированию и стабилизации контрастных нейронных отображений запахов в корковых областях. Ориентация внимания повышает значимость социально важных обонятельных стимулов и улучшает условия для функционирования системы подкрепления, необходимой для адекватного социального поведения. С учетом известных данных о корреляции между социальным поведением и плотностью рецепторов окситоцина и вазопрессина на нейронах разных структур, понимание механизмов влияния этих нейропептидов на функционирование обонятельной системы может быть полезным для поиска способов коррекции поведения в случае необходимости.

Ключевые слова: окситоцин, вазопрессин, дофамин, обработка и запоминание запахов, внимание, социальное поведение

DOI: 10.31857/S1027813324020026, EDN: EUBFVR

Список сокращений:

- ВП – вентральный паллидум
- ВПП – вентральное поле покрышки
- мПФК – медиальная префронтальная кора
- ОБ – обонятельный бугорок
- ОЛ – обонятельная луковица
- ОфК – орбитофронтальная кора
- ПВЯ – паравентрикулярное ядро гипоталамуса
- ПК – пириформная кора
- ПОЯ – переднее обонятельное ядро
- ПЯ – прилежащее ядро

ВВЕДЕНИЕ

Эффективное извлечение, обработка, интеграция и распознавание социально значимой информации имеют решающее значение для адекватной поведенческой реакции в разных контекстах [1]. Имеются различные свидетельства влияния нейропептидов окситоцина и аргинин-вазопрессина (далее вазопрессина) на широкий спектр социального поведения, включая память социального распознавания, эмпатию, доверие, социальное общение и социальные связи, социальное познание (социальную память) и социальное сближение

(социальное предпочтение или социальное избегание), а также агрессию и зависть [2–7]. Показано, что окситоцин усиливает значимость как позитивных, так и негативных социальных взаимодействий [7]. Эффекты воздействия окситоцина зависят от индивидуальных характеристик и множества контекстуальных аспектов [5]. Авторы указанной работы предположили, что разнообразная роль окситоцина в регуляции значимости социальных сигналов осуществляется благодаря его взаимодействию с дофаминергической системой [5]. Как у человека, так и у грызунов окситоцин имеет первостепенное значение для формирования социальных взаимодействий родителей и детей. У человека и социальных видов животных окситоцин также участвует в положительном влиянии здоровых социальных связей на благополучие партнеров, а негативные последствия потери партнера могут быть опосредованы нарушениями в системе окситоцина [8]. Дисрегуляция систем окситоцина и вазопрессина ведет к дисфункции социального поведения при расстройствах аутистического спектра [4].

Особенности социального поведения обычно изучают на грызунах [9]. Полагают, что окситоцин является модулятором, настраивающим нейронные сети на обработку социальной информации, и что социальное распознавание модулируется с помощью механизмов, отличающихся от распознавания не социальных объектов [1, 10]. Большая часть социально значимой информации обрабатывается в нейронных сетях, которые участвуют в обработке и восприятии различных сенсорных стимулов, но восприятие социальной информации в значительной степени зависит от обработки и анализа обонятельных сигналов. Окситоцин и вазопрессин, которые синтезируются нейронами паравентрикулярного (ПВЯ) и супраоптического ядер гипоталамуса оказывают существенное влияние на поведение, связанное с обонянием [11, 12]. Для многих форм социального поведения важную роль играет память, содержащая информацию, необходимую для идентификации и распознавания специфических особенностей запахов. В формировании памяти на запахи кроме гиппокампа и новой коры участвуют различные связанные с ними подкорковые структуры.

Ранее нами был проведен анализ возможных механизмов функционирования сложной нейронной сети в ЦНС, схематически представленной на рис. 1, которая состоит из обонятельных структур — обонятельной луковицы (ОЛ), переднего обонятельного ядра (ПОЯ), пириформной коры (ПК), обонятельного бугорка (ОБ), являющегося частью прилежащего ядра (ПЯ), вентрального паллидума, а также фронтальных областей коры, гиппокампальной формации, таламических ядер реуниенс и медиодорзального [13–16]. Эти механизмы базируются на существенном вкладе

в функционирование сети длительных дофамин-зависимых изменений эффективности синаптической передачи между нейронами из разных структур. Нами впервые была выдвинута гипотеза о сходстве механизмов обработки в ЦНС обонятельной информации и других видов сенсорной информации (в частности, слуховой и зрительной) [14]. Было указано на то, что запахи, которые обрабатываются одновременно и взаимозависимо с пространственной информацией, участвуют в пространственной навигации [15].

Целью настоящей работы являлся анализ возможных механизмов влияния окситоцина и вазопрессина на функционирование нейронной сети, участвующей в социальном поведении и включающей обонятельные структуры, фронтальные области коры, гиппокамп, базальные ганглии и таламус.

ИЗВЕСТНЫЕ ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ ОКСИТОЦИНА И ВАЗОПРЕССИНА НА СОЦИАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

Известные данные о зависимости социального поведения от воздействия окситоцина и вазопрессина на нейроны разных структур в обонятельной и гиппокампальной сетях. Окситоцинергические нейроны ПВЯ избирательно реагируют на социально значимые стимулы. Так, у взрослых мышей эти нейроны разряжались только во время взаимодействия с молодыми сородичами, но не с игрушечными мышами [17] или при предъявлении анестезированных молодых особей [18]. У самок крыс окситоцинергические нейроны ПВЯ реагировали на легкое прикосновение [19]. Длительная стимуляция окситоцинергических нейронов ПВЯ в обогащенной социальной среде приводила к усилению различных видов поведения в зависимости от контекста [20]. Примечательно, что окситоцинергические нейроны образовывали моносинаптические возбуждающие связи с другими магноцеллюлярными окситоцинергическими нейронами ПВЯ [19]. Глутаматергические синаптические связи между окситоцинергическими нейронами в паравентрикулярном и супраоптическом ядрах гипоталамуса могут обеспечивать поддержание генерации пачечной активности и/или синхронизацию такой активности у магноцеллюлярных нейронов [21]. Такие связи позволяют сенсорным сигналам, на которые первоначально реагирует лишь небольшая доля нейронов в ПВЯ, обеспечивать синхронное срабатывание большей группы нейронов и способствовать увеличению концентрации выделяемого окситоцина.

Измерения в экспериментах *in vivo* концентраций вазопрессина и окситоцина в различных областях мозга во время разнообразного социального поведения, а также искусственные изменения

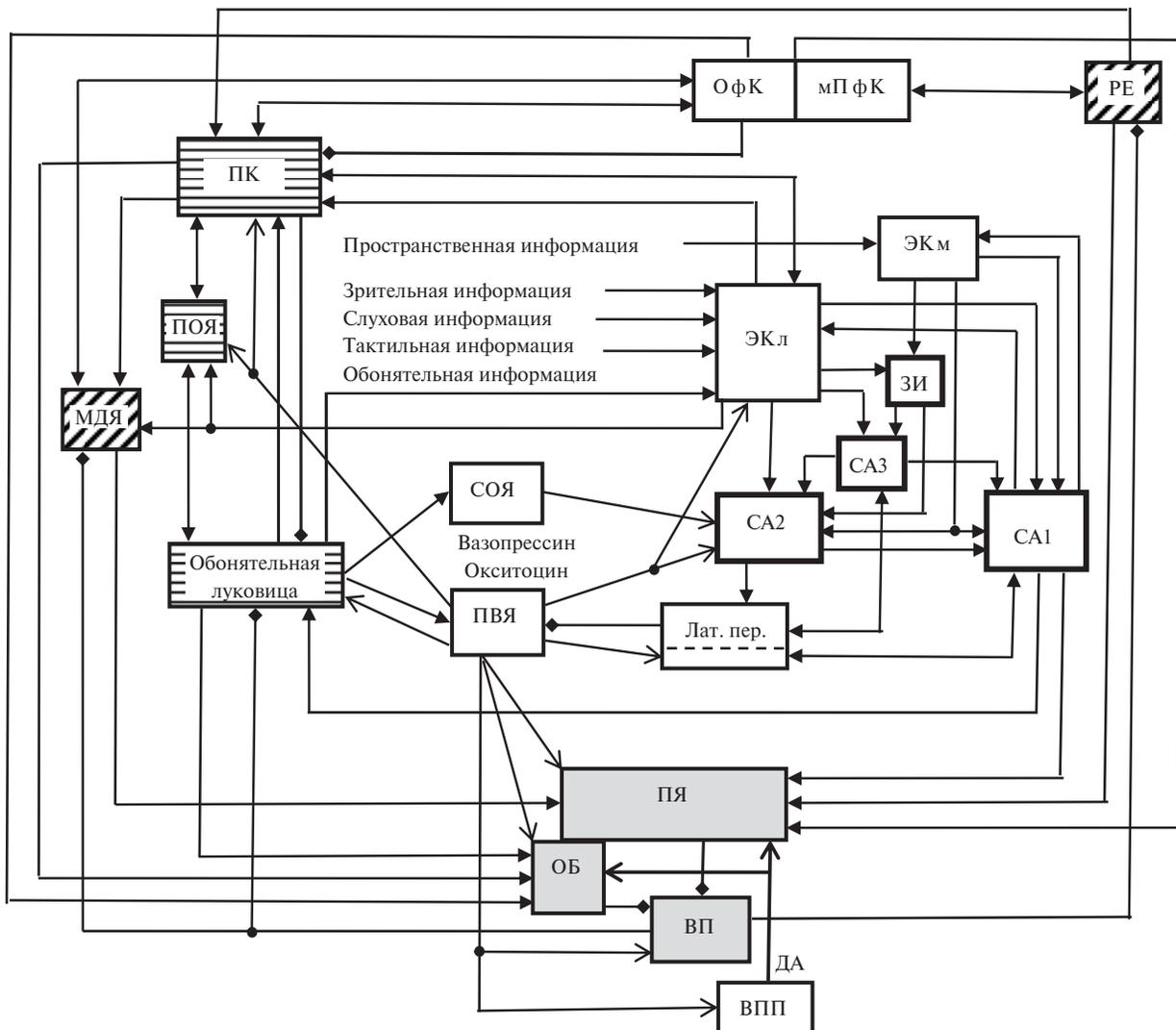


Рис. 1. Влияние окситоцина и вазопрессина на взаимозависимое функционирование различных структур в обонятельной и гиппокампальной нейронных сетях, участвующих в социальном поведении:

ВП – вентральный паллидум; ВПП – вентральное поле покрышки; ЗИ – зубчатая извилина; МДЯ – медиодорзальное ядро таламуса; Лат. пер. – латеральная перегородка; мПфК – медиальная префронтальная кора; ОБ – обонятельный бугорок; ОфК – орбитофронтальная кора; ПВЯ – паравентрикулярное ядро гипоталамуса; ПК – пириформная кора; ПОЯ – переднее обонятельное ядро; ПЯ – прилежащее ядро (вентральное стриатум); РЕ – таламическое ядро реуниенс; СА1, СА2, СА3 – поля гиппокампа; СОЯ – супраоптическое ядро гипоталамуса; ЭКл и ЭКм – латеральная и медиальная части энторинальной коры. Линии, заканчивающиеся сплошными стрелками и ромбами, – возбуждательные и тормозные входы соответственно. Линии, заканчивающиеся двусторонними сплошными стрелками, – реципрокные возбуждательные связи. Тонкие линии с открытыми стрелками – окситоцинергические и вазопрессинергические входы; утолщенные линии с открытыми стрелками – дофаминергические входы. Прямоугольники, отображающие ядра базальных ганглиев, – серые; прямоугольники, отображающие структуры, участвующие в передаче обонятельной информации, имеют горизонтальную штриховку; прямоугольники, отображающие таламические ядра, имеют наклонную штриховку; утолщенными линиями ограничены прямоугольники, отображающие поля гиппокампа.

локальной концентрации этих нейропептидов, позволили определить их конкретную роль в регуляции сложного социального поведения [22]. Так, например, хемогенетическая активация окситоцинергических нейронов в ПВЯ самцов мышей

усиливала исследовательское поведение во время теста на социальный выбор, тогда как ингибирование этих нейронов отменяло типичные социальные предпочтения [18]. Успешное спаривание вызывало повышенный выброс окситоцина

нейронами ПВЯ, а выделение вазопрессина в латеральной перегородке во время теста “резидент – злоумышленник” коррелировало с не агрессивным социальным поведением самцов. Примечательно, что окситоцин, высвобождаемый нейронами ПВЯ у самцов крыс во время сексуальной активности, был связан с устойчивым снижением тревожного поведения после спаривания. Выброс окситоцина положительно коррелировал с уровнем материнской агрессии [22].

Введение окситоцина в ПЯ дозозависимо увеличивало социальные предпочтения у моногамных степных полевок, тогда как введение в ПЯ избирательного антагониста рецепторов окситоцина уменьшало социальное сближение [23] и снижало поведение, направленное на поиск социальной новизны у молодых самцов крыс [24]. Такая же доза препарата, введенная в латеральную перегородку, не влияла на изменение поведения, связанного с поиском социальной новизны [24]. Результаты указанной работы свидетельствуют о том, что окситоцин влияет на регуляцию связанного с поиском новизны социального поведения через модулирующее действие на активность нейронов в ПЯ. Активация рецепторов окситоцина в ПЯ способствовала и социальному сближению [25]. Кроме того, в регуляции социального поведения участвует воздействие на рецепторы окситоцина в префронтальной коре и передней поясной (цингулярной) коре [26]. Например, окситоцин, действуя на нейроны передней поясной коры, влиял на поведение луговых полевок, основанное на эмпатии [27].

Как отмечено в предыдущем разделе, на социальное распознавание существенно влияет обнаружение и анализ запахов. Окситоцин влияет на обработку обонятельной информации, благодаря распределению окситоцинергических волокон и рецепторов окситоцина в разных структурах ЦНС, участвующих в восприятии запахов [11] (см. рис. 1). Важную роль в памяти социального распознавания играет ОЛ [28], в которую поступают сигналы от обонятельных сенсорных нейронов [29]. Ингибирование синтеза белков в ОЛ, сразу или через 6 ч после тренировочного обучения, как и ингибирование синтеза белков в дорзальном гиппокампе через 3 ч после тренировочного обучения, нарушает долговременную социальную память [30]. Первоначальное исследование сородичей и последующая память распознавания у взрослых мышей ухудшались при удалении рецепторов окситоцина в ПОЯ, в которую поступает возбуждение из ОЛ [31].

Формирование памяти и извлечение из нее информации, связанной с обонянием, необходимо для адекватного социального поведения [6, 32]. Современные экспериментальные данные указывают на поле СА2 гиппокампа как на нейронный субстрат социальной памяти [33]. Благодаря

социальной памяти, зависящей от активности нейронов в поле СА2, поддерживается способность млекопитающих распознавать чужих, новых или знакомых сородичей того же вида [34, 35]. Повреждение поля СА2 нарушает формирование социальной памяти [12] и социальное узнавание [6, 34]. Генетическая инактивация пирамидных нейронов поля СА2 приводила к выраженной потере способности животного запоминать своих сородичей, причем некоторые другие зависящие от гиппокампа виды поведения, включая пространственную и контекстуальную память, не изменялись [36].

Поле СА2 вносит существенный вклад в кодирование и запоминание социальной и контекстуальной информации благодаря уникальности своих связей, отличающих это поле от полей СА1 и СА3 гиппокампа, а также от зубчатой извилины [36, 37]. Нейроны поля СА2 получают прямую иннервацию из нескольких ядер гипоталамуса и на этих нейронах располагаются рецепторы, чувствительные к поступающим из гипоталамуса нейропептидам [37]. Для социальной памяти и социальной агрессии у грызунов критично воздействие на рецепторы аргинин-вазопрессина типа *Avpr1b* [38]. Оптогенетическая стимуляция вазопрессинергических терминалей нейронов ПВЯ, оканчивающихся в поле СА2 гиппокампа мышей, в котором имеются рецепторы вазопрессина типа *Avpr1b*, существенно усиливала социальную память, если стимуляцию осуществляли во время запоминания, но не извлечения из памяти [39]. Это улучшение памяти было устойчиво к социальному отвлечению при появлении второй мыши. Антагонисты *Avpr1b* рецепторов блокировали этот эффект [39]. Авторы указанной работы полагают, что воздействие нейропептидов на поле СА2 может повысить социальную значимость сигналов.

Дорзальная часть поля СА2 имеет решающее значение для кодирования, консолидации и извлечения из памяти социально значимой информации благодаря тому, что сильно возбуждает ту подобласть вентральной части поля СА1, нейроны которой участвуют в социальной памяти [40]. Существует точка зрения, что в вентральной части поля СА1 содержатся энграммы социальной памяти, тогда как дорзальная часть поля СА2 участвует в обработке и другой информации [41]. Как количество возбужденных нейронов поля СА1, так и интенсивность этого возбуждения были больше в ответ на знакомую мышь, чем на неизвестную [42]. При взаимодействии с сородичами у многих клеток поля СА1 вентральной части гиппокампа крыс наблюдали реакции “социального присутствия”, проявлявшиеся в значительном возрастании частоты их срабатывания в присутствии сородича [43]. Обнаружено, что содержащиеся парвальбумин интернейроны в вентральной части

поля СА1 специфически вовлечены в извлечение информации из социальной памяти. У этих интернейронов активность была выше, когда мышь приближалась к новому объекту, чем при приближении к знакомому [44]. После социальной изоляции изменение способности к социальному распознаванию коррелировало с изменением числа содержащих парвальбумин интернейронов в вентральной части поля СА1 [44]. Нейроны в вентральной части поля СА3 гиппокампа также участвуют в кодировании социальной памяти, причем это связано с НМДА-зависимой длительной модификацией эффективности возбуждающих синаптических входов к пирамидным нейронам поля СА3 [45].

Показано, что социальная изоляция во взрослом возрасте ухудшает устойчивость социальной памяти, тогда как обогащенная среда предотвращает это ухудшение [46]. У мышей улучшение памяти было связано с увеличением количества новых нейронов в зубчатой извилине и слое расположения гломерул в ОЛ [46]. Пролиферация клеток в зубчатой извилине грызунов вносила большой вклад в память социального распознавания [47]. Связанное с нейрогенезом в ОЛ улучшение обонятельной памяти у взрослых мышей, содержащихся в обогащенной запахом среде, не сопровождалось улучшением способности к пространственному обучению [48]. Следует, однако, иметь в виду, что поскольку нейроны ОЛ проецируются в разные структуры мозга, включая ПК, энторинальную кору, ОБ и гиппокамп, нейрогенез в ОЛ может модулировать активность в тех областях мозга, которые играют важную роль в идентификации запаха, социальных взаимодействиях, обучении и памяти [49]. В ОЛ, являющейся начальным звеном обонятельной сети в ЦНС, выделяют основную часть (ОЛ_о), которая участвует в обнаружении летучих, переносимых по воздуху веществ, и дополнительную часть, которая участвует в обнаружении жидкостных стимулов, причем чаще всего обнаруженные раздражители являются феромонами [11].

Значительный вклад в восприятие и запоминание запахов вносят корковые структуры обонятельной сети. Обонятельная система имеет значительное представительство в старой коре большинства позвоночных, а у млекопитающих обонятельные представительства есть в неокортексе, включая энторинальную кору и орбитофронтальную кору (ОфК) [50]. Орбитофронтальная кора является частью медиальной префронтальной коры (мПфК), участвующей в запоминании запахов. Временная инактивация мПфК перед запоминанием ухудшала память распознавания социально значимых запахов [51]. Во время извлечения, но не во время приобретения или поддержания социальной памяти у самцов крыс наблюдали увеличение высвобождения окситоцина в латеральной перегородке [52]. Примечательно, что введение

антагониста рецепторов окситоцина в латеральную перегородку ухудшало социальную память, но не влияло на несоциальную память, измеренную в тесте на различение объектов [52]. Из приведенных данных следует, что воздействие на рецепторы окситоцина и вазопрессина, расположенные в разных структурах обонятельной и гиппокампальной нейронных сетей, влияет на различные виды социального поведения.

Известные данные о влиянии окситоцина и вазопрессина на выделение дофамина, играющего важную роль в функционировании цепей обработки информации и подкрепления. Окситоцин взаимодействует с дофаминергической системой, поскольку окситоцинергические нейроны ПВЯ проецируются в вентральное поле покрышки (ВПП), в котором имеются дофаминергические клетки, участвующие в опосредовании естественного вознаграждения [53, 54]. Например, показано влияние на социальное поведение окситоцина, иннервирующего предположительно дофаминергические клетки ВПП, проецирующиеся в ПфК [55]. Совместное влияние на разные виды социального поведения окситоцина и дофамина, выделившихся в ключевых структурах системы вознаграждения, продемонстрировано в различных экспериментах на животных (см. обзоры [56, 57]). Как уже отмечено выше, увеличение активности окситоцинергических нейронов в ПВЯ во время социальных контактов приводит к усилению возбуждения нейронов ВПП [17]. В свою очередь, увеличение выделения дофамина в вентральном стриатуме усиливает ценность обонятельных стимулов, от которой зависит привязанность самцов к сородичам [58]. Активация рецепторов окситоцина в ВПП была необходима для получения социального вознаграждения, тогда как ингибирование окситоцинергических нейронов в ПВЯ или их аксонных терминалей в ВПП ослабляло просоциальное поведение [17, 59].

Окситоцин может модулировать поведенческие реакции на внешние контекстуально значимые социальные стимулы за счет того, что способствует ориентации внимания на эти стимулы и позволяет их отфильтровывать [5]. По мнению авторов указанной работы, вызванное окситоцином увеличение значимости сенсорного входа приводит к уточнению последующего поведения с помощью механизмов долговременной пластичности. Результаты работы [20] также указывают на то, что окситоцин, выделяемый нейронами ПВЯ, является модулятором внимания, действующим на повышение социальной значимости стимулов. Согласно выдвинутой нами ранее гипотезе, внимание является частью сенсорной обработки и базируется на активности нейронов в тех же сетях, а основным условием включения внимания в обработку информации является выделение дофамина в стриатуме в ответ на стимул. Обоснование этой гипотезы

применительно к обработке зрительной и слуховой информации представлено в работах [60–62]. Не исключено, что в основе влияния окситоцина на ориентацию внимания лежит его облегчающее действие на выделение дофамина.

У человека рецепторы окситоцина обнаружены во многих областях головного мозга, включая лимбические [63]. Окситоцин значительно усиливает активность нейронов ВПП в ответ на стимулы, сигнализирующие как о социальном вознаграждении (дружелюбное лицо), так и о социальном наказании (сердитое лицо) [64]. Эти данные свидетельствуют о важной роли окситоцина в обеспечении социального взаимодействия между людьми. В присутствии окситоцина в структурах мозга, участвующих в оценке вознаграждения, включая ВПП и ПЯ, реакции были более сильными, когда мужчинам показывали фотографии их партнерш, чем реакции на предъявление фотографий незнакомых женщин [65]. С помощью позитронно-эмиссионной томографии показано, что окситоцин усиливает привлекательность даже незнакомых лиц [66]. Ряд доказательств влияния окситоцина на регулирование сотрудничества или конфликта между людьми приведен в работе [67].

Как отмечено выше, окситоцин способствует социальному вознаграждению и сближающему поведению, действуя на нейроны ПЯ и ВПП, но в аверзивных социальных контекстах решающую роль в опосредовании эффектов окситоцина могут играть дополнительные пути. В частности, окситоцин действует на нейроны терминальной полоски, вызывая избегание потенциально опасных социальных ситуаций [7]. Окситоцин может влиять на активность нейронов латеральной перегородки как непосредственно через расположенные на них рецепторы окситоцина, так и через дофаминергические нейроны ВПП. Воздействие на рецепторы дофамина типа D2 на ГАМКергических нейронах латеральной перегородки способствовало ингибированию активности этих клеток и последующему усилению агрессивного поведения мышей [68]. Оптогенетическая активация нейронов латеральной перегородки, проецирующихся обратно в вентролатеральный гипоталамус, прекращала продолжающиеся агрессивные атаки [69]. Примечательно, что в латеральный гипоталамус проецируются ГАМКергические нейроны каудальной части латеральной перегородки, которая получает иннервацию из поля СА3 гиппокампа, тогда как нейроны поля СА1 проецируются в ростральную часть латеральной перегородки, которая получает иннервацию из гипоталамуса [70] (на рис. 1 это схематически отражено разделением латеральной перегородки на части пунктирной линией). Латеральный гипоталамус получает возбуждение и из поля СА2 [71]. В свою очередь, нейроны латеральной перегородки возбуждают пирамидные нейроны

поля СА1 как непосредственно, так и через поле СА3 [72]. Эффективность связей между полем СА1 и латеральной перегородкой была различной при разных типах поведения [73]. Эти данные указывают на сложность функциональной организации локальных цепей, связывающих гиппокамп и латеральную перегородку с нейронами гипоталамуса, выделяющими нейропептиды, которые влияют на социальное поведение.

Хотя окситоцин и вазопрессин могут воздействовать на рецепторы друг друга, активация рецепторов окситоцина, а не рецепторов вазопрессина типа *Avpr1a* на нейронах ВПП, была необходима для определения полезности социальных взаимодействий [74]. Возможно, это связано с расположением указанных рецепторов на клетках разных типов, проецирующихся в различные структуры и вовлеченных в функционирование разных цепей. На это указывает ряд экспериментальных данных. Показано, например, что окситоцин дозозависимо и избирательно возбуждает мелкие нейроны, расположенные в медиальной части ВПП и большинство крупных нейронов в латеральной части ВПП [54]. При этом менее 10% нейронов ВПП, на которых располагаются рецепторы окситоцина, являются дофаминергическими [53]. Глутаматергические нейроны ВПП, хотя их число относительно невелико, влияют как на активность соседних дофаминергических нейронов, так и на активность нейронов в других структурах [75]. Так, глутаматергические нейроны ВПП проецируются в раковину ПЯ, ВП, ПфК [76], а также в латеральную перегородку [77]. Глутаматергические нейроны ВПП, проецирующиеся в ПЯ, получают иннервацию в основном из стриатума, а те, которые проецируются в ПфК, получают иннервацию из ВП [78]. Глутаматергические нейроны ВПП оказывают возбуждающее действие на нейроны ПфК, однако из терминалей этих нейронов может выделяться и ГАМК. При стимуляции глутаматергических нейронов ВПП в гранулярных клетках зубчатой извилины дорзального гиппокампа регистрировали как возбуждающие, так и тормозные токи [79]. Генетическое подавление активности именно глутаматергических нейронов ВПП, получающих сильную иннервацию из латерального гипоталамуса, препятствовало проявлению врожденного защитного поведения [80].

Отмечено, что экспрессия рецепторов окситоцина особенно высока в обонятельной системе грызунов. Эти рецепторы располагаются в ОБ, ПЯ, ПОЯ и ПК, в которую поступает возбуждение из ПОЯ. Они имеются и в таких проецирующихся в ПЯ структурах, как ПфК, передняя поясная (цингулярная) кора и островковая (инсулярная) кора [26]. Рецепторов окситоцина много и в гиппокампе [81]. В поле СА2 гиппокампа, а также в ОЛ имеются и рецепторы аргенин-вазопрессина

типа *Avr1b* [82]. Обнаружено, что мРНК рецепторов окситоцина имеется в шипиковых клетках ПЯ, которые экспрессируют как D1, так и D2 рецепторы дофамина [83]. Это важно для понимания механизмов совместного влияния этих нейромодуляторов, поскольку шипиковые клетки, на которых располагаются D1 рецепторы, являются преимущественно стрионигральными и дают начало прямому пути через базальные ганглии, тогда как клетки, на которых располагаются D2 рецепторы, являются преимущественно стриопаллидарными и дают начало непрямому пути через базальные ганглии. Рецепторы окситоцина и дофамина в ПЯ образуют гетеромеры, причем индуцированные окситоцином аллостерическое взаимодействие “рецептор – рецептор” в гетеромере улучшает связывание D2 рецепторов [84].

Рецепторы и окситоцина, и вазопрессина связаны с Gq/11 белками [85]. По-видимому, по этой причине в основе влияния окситоцина и вазопрессина на социальное поведение лежат сходные механизмы [86]. Активация постсинаптических рецепторов, связанных с Gq/11 белками, способствует увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , активации протеинкиназы C, кальций-кальмодулин зависимой протеинкиназы II и последующему фосфорилированию АМПА и НМДА рецепторов. То, что активируемые окситоцином и вазопрессином рецепторы участвуют в регуляции содержания Ca^{2+} в клетке, а также в активации протеинкиназы C, показано, например, в работе [87]. Вазопрессин через *Avr1b* рецепторы также способствовал активации кальций-кальмодулин зависимой протеинкиназы II [38].

ГИПОТЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ВЛИЯНИЯ ОКСИТОЦИНА И ВАЗОПРЕССИНА НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ НЕЙРОННЫХ ЦЕПЕЙ, УЧАСТВУЮЩИХ В ВОСПРИЯТИИ И ЗАПОМИНАНИИ ЗАПАХОВ И В СОЦИАЛЬНОМ ПОВЕДЕНИИ. СОПОСТАВЛЕНИЕ СЛЕДСТВИЙ ПРЕДЛАГАЕМОГО МЕХАНИЗМА С ИЗВЕСТНЫМИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ ДАННЫМИ

Механизмы непосредственного влияния окситоцина и вазопрессина на эффективность возбуждающих синаптических входов к основным нейронам разных структур и на их активность. Из приведенных выше результатов экспериментальных исследований следует, что окситоцин влияет на социальное поведение как благодаря прямой модуляции активности постсинаптических нейронов через расположенные на них рецепторы, так и за счет взаимодействий с другими нейротрансмиттерными системами и последующей реорганизации активности во всей нейронной сети [83, 88].

Согласно сформулированным нами ранее унифицированным правилам модуляции для нейронов новой коры и гиппокампа [89], если нейромодулятор воздействует на рецепторы, связанные с Gq/11 белками, то поскольку при этом активируются протеинкиназы и увеличивается фосфорилирование АМПА и НМДА рецепторов, создаются условия для индукции длительной потенциации эффективности того возбуждательного глутаматергического входа к постсинаптическому нейрону, который был активным к моменту выделения нейромодулятора. В свою очередь, это приведет к увеличению активности постсинаптического нейрона.

В согласии с этим механизмом показано, например, что аппликация высокоизбирательного агониста рецепторов окситоцина к срезам поля СА2 гиппокампа способствует индукции длительной потенциации возбуждательных входов к пирамидным клеткам этого поля, которая зависела от активации НМДА рецепторов и кальций-кальмодулин зависимой протеинкиназы II [85]. Вазопрессин через *Avr1b* рецепторы также приводил к индукции на пирамидных клетках поля СА2 НМДА-зависимой длительной потенциации, причем эффект являлся постсинаптическим и не был связан с активацией протеинкиназы А [38]. Этот результат можно объяснить тем, что цАМФ зависимая протеинкиназа А активируется при воздействии на рецепторы, связанные с Gs белками. Сочетание окситоцина с синаптической стимуляцией увеличивало ВПСП в постсинаптических клетках и частоту их срабатывания [90, 91]. Кроме того, окситоцин понижал необходимый для индукции длительной потенциации порог возбуждения постсинаптического нейрона как в поле СА2 гиппокампа [92], так и в ОЛ [93]. Высвобождение эндогенного окситоцина или агонисты рецепторов окситоцина повышали эффективность синаптического возбуждения спонтанно активных нейронов в ПОЯ [31] и островковой коре, причем этому эффекту препятствовала блокада протеинкиназы C [94]. Искусственно вызванное высвобождение окситоцина усиливало активность нейронов в ОБ, ПК, ПФК и энторинальной коре [11]. Введение окситоцина в раковину ПЯ увеличивало частоту срабатывания шипиковых нейронов [95].

Механизмы улучшения соотношения сигнал/шум в разных структурах вследствие усиления ингибирования проекционных нейронов под действием окситоцина и вазопрессина. Ранее нами было указано на то, что правила модуляции эффективности возбуждающих входов к нейронам одинаковы для основных проекционных клеток и тормозных интернейронов в коре или гиппокампе [89]. Поэтому, при одновременном воздействии нейромодулятора на основную клетку (например, на пирамидную клетку гиппокампа) и на иннервирующий ее тормозный интернейрон, результирующий эффект

будет зависеть от соотношения интенсивности возбуждения и торможения основной клетки [96]. Если торможение относительно слабое, а возбуждение достаточно сильное, в основной постсинаптической клетке будет преобладать активность протеинкиназ, что приведет к фосфорилированию АМПА и НМДА рецепторов и индукции длительной потенциации на возбуждательном входе. Одновременное фосфорилирование ГАМКа рецепторов будет способствовать индукции длительной депрессии на тормозном входе. В результате слабый тормозный вход будет еще слабее ингибировать основную клетку, а возбуждательный вход будет оказывать на нее более эффективное действие. Если торможение достаточно сильное, а возбуждение относительно слабое, в постсинаптической клетке будет преобладать активность протеинфосфатаз, что приведет к дефосфорилированию АМПА и НМДА рецепторов и индукции длительной депрессии на возбуждательном входе. Одновременное дефосфорилирование ГАМКа рецепторов будет способствовать индукции длительной потенциации на тормозном входе. В результате на фоне усиления эффективности торможения слабый возбуждательный вход будет еще слабее возбуждать основную клетку [96]. Таким образом, благодаря модифицируемому торможению должны усиливаться реакции основных клеток на сильные сигналы на фоне ослабления реакций на слабые сигналы (которые можно рассматривать как шум). Такое контрастное выделение сигналов представляет собой улучшение соотношения сигнал/шум.

Это следствие механизма совместной модификации возбуждения и торможения согласуется с известными экспериментальными данными. Так показано, что в поле CA1 гиппокампа, в котором рецепторы вазопрессина типа $Avp1a$ располагаются как на пирамидных клетках, так и на тормозных интернейронах, вазопрессин способствует потенциации эффективности возбуждения клеток обоих типов [97]. Авторы указанной работы предположили, что вазопрессин за счет модуляции ГАМКергической передачи может препятствовать реакциям пирамидных клеток на слабое возбуждение, способствуя улучшению соотношения сигнал/шум и тонкой настройке реакций [97]. Окситоцин также увеличивал активность как пирамидных клеток, так и содержащих парвальбумин тормозных интернейронов в поле CA1 [98–100], что должно способствовать улучшению соотношения сигнал/шум. Полагают, что высвобождение окситоцина в гиппокампе влияет на его функционирование главным образом за счет модуляции активности интернейронов [98]. Судя по данным, приведенным в обзоре [101], благодаря активации рецепторов окситоцина на тормозных интернейронах в корковых и подкорковых структурах улучшение соотношения сигнал/шум может иметь место

в разных частях нейронной сети и способствовать повышению значимости социальных стимулов.

В наших предшествующих работах, как и во многих исследованиях, не было проведено разделения обонятельной системы на основную и дополнительную. По сравнению с ОЛо, об анатомии и функционировании дополнительной части ОЛ известно меньше, но имеются указания на определенные различия в организации нейронов обеих частей ОЛ [102] и кодировании ими информации [103, 104]. Плотность аксонов окситоциноэргических нейронов в ОЛо относительно мала, но она высока в ПОЯ, т.е. структуре, получающей сигналы из ОЛ [11, 105, 106]. Нисходящие проекции из ПОЯ оканчиваются в основном на гранулярных клетках ОЛо, поэтому окситоцин через ПОЯ может существенно влиять на обработку обонятельной информации в ОЛо [107, 108]. Вызванное окситоцином увеличение активности нейронов ПОЯ привело к увеличению синаптического возбуждения ГАМКергических гранулярных клеток ОЛо и частоты их срабатывания. Усиление активности гранулярных клеток ОЛо и их тормозного воздействия на выходные митральные нейроны ОЛо, для которых характерна пачечная активность, приводило к подавлению активности последних, если они слабо реагировали на определенные запахи [31]. Из этих данных следует, что окситоцин через нисходящие проекции из ПОЯ в ОЛо уже на ранней стадии обработки обонятельной информации улучшает отношение сигнал/шум, так что активными остаются только клетки, первоначально сильно активированные запахом. Это способствует усилению кодирования обонятельной информации до того, как выходной сигнал из ОЛо распространится по восходящим путям в структуры более высокого порядка, включая заднюю ПК, вентральный стриатум (ОБ) и энторинальную кору [31]. В ПК мышей, где высокая плотность рецепторов окситоцина, повышение концентрации окситоцина также приводило к увеличению частоты спонтанных разрядов как возбуждательных клеток, так и тормозных интернейронов [90]. Вызванное окситоцином значительное увеличение частоты спонтанного торможения основных клеток ПК может ослаблять их возбуждение и предотвращать растормаживание. Таким образом, и в ПК окситоцин может улучшать отношение сигнал/шум. Рецепторы окситоцина располагаются на содержащих соматостатин тормозных интернейронах также в мПФК [109]. Оптогенетическая стимуляция этих интернейронов вызвала ТПСР в более чем 90% пирамидных клеток [110]. Поэтому окситоцин может улучшать отношение сигнал/шум и в мПФК. Хотя авторы приведенных выше работ описывают наблюдаемое ими улучшение отношения сигнал/шум под действием нейропептидов, они не указывают на то, что это улучшение является следствием изменения

внутриклеточных процессов в постсинаптических клетках и последующих перестроек эффективности синаптической передачи, поэтому эффект может сохраняться в течение некоторого времени.

Механизмы взаимозависимого влияния окситоцина и дофамина на обработку обонятельной информации и включения в нее внимания. Ранее нами был предложен унифицированный механизм обработки разномодальной сенсорной информации (обонятельной, слуховой и зрительной) в ЦНС в топографически организованных нейронных цепях “кора – базальные ганглии – таламус – кора”, которые состоят из первичных и высших областей коры, а также связанных с ними подкорковых структур [14, 60–62]. В обонятельной цепи базальные ганглии представлены ОБ и вентральным паллидумом, а роль таламического ядра, согласно выдвинутой в работе [111] гипотезе, выполняет ОЛ. Корковые структуры в обонятельной цепи представлены ПОЯ, ПК, ОфК и мПфК. Обработка запахов существенно зависит от выделения дофамина нейронами среднего мозга в ответ на запах и на подкрепление. С учетом правил модуляции для сильных возбуждающих входов к шипиковым клеткам [112] дофамин-зависимая модификация входов к шипиковым клеткам в ОБ и ПЯ определенным образом влияет на дальнейшее одновременное прохождение сигналов по прямому и непрямому пути через базальные ганглии. Результатом этого является синергичное растормаживание нейронов ОЛ и разных ядер таламуса со стороны вентрального паллидума, вследствие которого на нейронах ОЛ, ПОЯ, ПК, ОфК и мПфК формируются контрастные отображения обонятельных стимулов [14].

Выше были приведены данные, свидетельствующие о потенцирующем действии окситоцина на эффективность возбуждения нейронов в ОБ и ПЯ, а также в ПОЯ, ПК, мПфК и поле СА1 гиппокампа [11, 31, 95]. Благодаря вызванному окситоцином возрастанию активности вышеуказанных нейронов, аксоны которых конвергируют на стрионигральные и стриопаллидарные клетки в ПЯ и ОБ, увеличивается возбуждение, поступающее к этим клеткам, и поэтому к ним могут быть применены правила модификации для сильных входов [112]. Одним из условий синергичного растормаживания нейронов ОЛ и медиодорзального ядра таламуса со стороны нейронов вентрального паллидума является одновременная активация Д1 рецепторов на стрионигральных клетках и Д2 рецепторов на стриопаллидарных клетках. Поскольку у Д2 рецепторов более слабая связываемость с дофамином, вызванное окситоцином увеличение концентрации дофамина в ОБ и ПЯ, выделяемого из аксонных терминалей нейронов ВПП, является существенно важным. Таким образом, окситоцин может способствовать контрастному усилению отображения обонятельных стимулов на нейронах коры

вследствие потенцирующего влияния на эффективность возбуждения нейронов ВПП и нейронов из разных структур, проецирующихся в ОБ и ПЯ.

В пользу такого механизма могут свидетельствовать полученные на человеке с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии данные о том, что окситоцин специфически увеличивает зависимость функционирования лобных областей от активности вентрального стриатума и вентрального паллидума [113].

Запускаемое дофамином включение внимания в обработку обонятельной информации также должно влиять на активность нейронов в обонятельной сети. Согласно предложенному нами ранее механизму включения внимания в обработку зрительной и слуховой информации [61, 62], при произвольной направленности внимания на определенное свойство стимула дофамин-зависимые пластические перестройки активности в цепи, связывающей базальные ганглии с таламусом и корой, способствуют улучшению формирования контрастных нейронных отображений свойств стимулов в тех областях таламуса и коры, в которых обрабатываются эти свойства. При нисходящем произвольном или произвольном внимании к выделению дофамина приводит соответственно вызванная стимулом или произвольная активация нейронов мПфК, непосредственно возбуждающих дофаминергические клетки ВПП [61, 62]. Включение внимания в обработку обонятельной информации должно запускаться выделением дофамина в ответ на запах. Показано, что выделение дофамина в стриатуме в ответ на предъявление разных запахов зависит от типа запаха [114], а также от внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в дофаминергических клетках [115]. Запах самок крыс привел к увеличению выделения дофамина преимущественно в ПЯ сексуально активных самцов [116]. Увеличение выделения дофамина в ПЯ наблюдалось и у самок крыс перед спариванием [117]. Из предполагаемого сходства механизмов обработки запахов и других видов сенсорной информации следует, что выделение дофамина в ответ на запах и направленность внимания на этот запах должны улучшить формирование нейронных отображений запахов в ПОЯ, ПК, ОфК и мПфК.

Для направленности произвольного внимания на определенный сенсорный стимул, включая обонятельный, по-видимому, необходима память о появлении этого стимула в определенном контексте и определенном пространственном локусе. Естественно предположить, что для этого требуется взаимодействие гиппокампа и мПфК. Гиппокамп связан с мПфК и ОфК через таламическое ядро средней линии реуниенс [118, 119]. Выдвинутое предположение согласуется с данными о том, что нарушение связи мПфК и гиппокампа вследствие повреждения ядра реуниенс ухудшает способность

крыс переключать внимание [118]. Анализ некоторых особенностей взаимозависимого функционирования обонятельной и гиппокампальной нейронных сетей был проведен в нашей предшествующей работе [16]. Из ее результатов следует, что отображения ассоциаций “запах — объект — место” формируются в активности нейронов всех полей гиппокампа и что пространственные отображения окружающей среды в активности нейронов ПК, мПФК и ОфК формируются благодаря гиппокампальным проекциям в эти структуры. С другой стороны, в гиппокампе обнаружены не только “клетки места”, но и “клетки запаха” [120]. Нами отмечен важный вклад поля СА2 гиппокампа в функционирование сети, поскольку при участии этого поля должны улучшаться как запоминание, так и извлечение из памяти информации, связанной с запахами и их расположением [16]. Окситоцин и вазопрессин способствуют этим эффектам, так как увеличивают активность нейронов в поле СА2 и облегчают передачу сигналов из полей СА2 и СА3 в поле СА1 [13].

Предлагаемый механизм согласуется с известными экспериментальными данными. Так, при направленности внимания на запах наблюдают увеличение активности нейронов в первичной обонятельной области коры [121]. В экспериментах на крысах, которые избирательно обращали внимание на запах в присутствии конкурирующих стимулов другой модальности, выявлено усиление отображения запаха на нейронах ОБ [122]. По мнению авторов указанной работы, усиление активности в ОБ при направленности внимания на запах не согласуется с общепринятым представлением о том, что неотъемлемой частью контроля внимания за кодированием сенсорных стимулов является переключение в таламусе. Результаты работы [122] согласуются с предлагаемым нами механизмом направленности внимания на запах, существенным условием которого является выделение дофамина в ОБ и модуляция активности шипиковых клеток, что и обеспечивает растормаживание со стороны вентрального паллидума определенных групп клеток в ОЛ (выполняющей функцию таламуса). Такое переключение в ОБ необходимо для последующего усиления активности нейронов в ПОЯ и ПК, отображающих запах.

Следует отметить, что вследствие зависимости от дофамина, внимание может модулировать только те ответы нейронов, латентные периоды которых превышают латентные периоды реакций дофаминергических клеток, т.е. примерно 100 мс [61]. Эта количественная оценка базируется на известных экспериментальных данных. В частности, показано, что активность дофаминергических клеток характеризуется резким фазным повышением через 70–100 мс после предъявления стимула. Она появляется перед ориентировочным

сдвигом взгляда, который имеет задержку 150–200 мс, и играет важную роль в ориентации внимания [123]. То, что окситоцин способствует переключению внимания на счастливое выражение лица через 100 мс, показано в работе [124]. Имеются и другие свидетельства того, что окситоцин способствует ориентации внимания в ответ на эмоционально значимые зрительные стимулы, на которые направлен взгляд [125]. Усиление внимания к социальному стимулу (лицу актера) под действием окситоцина может увеличить время направленности взгляда на этот стимул [126].

В согласии с предлагаемым механизмом показано, что окситоцин оказывает существенное влияние на передачу сигналов из дорзальной части поля СА2 в вентральную часть поля СА1, участвующую в формировании долгосрочной памяти социального распознавания [127]. Инактивация рецепторов окситоцина в полях СА2/СА3а гиппокампа мышей нарушала долговременную социальную память [85]. У крыс с дефицитом рецепторов окситоцина была нарушена долговременная синаптическая пластичность в гиппокампе и коре, а также ухудшились визуальное пространственное внимание и память социального распознавания [128]. При выполнении задания на избирательное внимание к запаху в активности нейронов ОБ, ОЛ и мПФК крыс наблюдали высокую мощность гамма-колебаний и их связь с фазой тета-ритма [129]. Также повышалась синхронизация ритмов в бета- и тета-диапазонах в мПФК и обонятельных областях [129]. При воздействии дофамина на D1/D5 рецепторы на нейронах гиппокампа увеличивалась активность этих нейронов и их синхронизация в гамма-диапазоне, что способствовало усилению синаптических связей и стабилизации пространственных отображений на нейронах гиппокампа запахов, связанных с вознаграждением [130]. С нашей точки зрения, длительные изменения эффективности синаптических связей между нейронами разных элементов сети являются следствием выполнения правила Хебба, поскольку при ритмической активности синхронизируется активность пре- и постсинаптических клеток в разных структурах. Авторы работы [130] полагают, что усиление взаимодействий может лежать в основе вклада внимания в выбор системы отсчета, релевантной для выполнения задачи. Усиление связи медиодорзального ядра таламуса с ОфК при направленности внимания испытуемого на запах показано на человеке с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии [131]. Кроме того, при обонянии внимание приводит к уменьшению латентности ранних компонентов ответов (N1, P2, N2) и увеличению амплитуды поздних компонентов [132]. Такая модуляция предполагает, что направленность внимания на запах может быть эффективной уже на ранних стадиях обработки.

ИЗВЕСТНЫЕ ДАННЫЕ О КОРРЕЛЯЦИИ
МЕЖДУ ОСОБЕННОСТЯМИ
СОЦИАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ
И РАСПРЕДЕЛЕНИЕМ РЕЦЕПТОРОВ
ОКСИТОЦИНА И ВАЗОПРЕССИНА
В РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУРАХ ЦНС

Как отмечено выше, поведенческие эффекты от воздействия окситоцина и вазопрессина специфичны и зависят от распределения рецепторов определенного типа в головном мозге [2, 83]. Хотя мРНК рецепторов окситоцина диффузно экспрессируется во всем мозге, но у разных животных экспрессия рецепторов в ряде областей, участвующих в социальном поведении, была различной [83]. Например, иммунореактивность рецепторов окситоцина в задней ПК была выше у самок мышей, чем у самцов [90]. Количество этих рецепторов регулируется гормональным состоянием и зависит от возраста. Так, экспрессия мРНК рецепторов окситоцина в ОЛо временно увеличивалась во время родов [133]. В ПЯ плотность рецепторов окситоцина самая высокая у молодых степных полевок, средняя у крыс и самая низкая у молодых мышей и горных луговых полевок. В хвостатом ядре и скорлупе стриатума связывание рецепторов окситоцина было самым высоким у степных полевок, средним у крыс и луговых полевок и самым низким у мышей [134]. В латеральной перегородке распределение количества рецепторов было противоположным. При этом связывание рецепторов было высоким у мышей и горных луговых полевок и низким у степных полевок и крыс [134]. Окситоцин, воздействуя на свои рецепторы в ПЯ, участвует в регуляции аллопарентного (родительского) поведения [135]. Блокада рецепторов окситоцина в ПЯ предотвращала формирование предпочтения партнера [135]. У молодых и взрослых самок полигамных горных луговых полевок плотность рецепторов окситоцина в ПЯ также положительно коррелировала с аллопарентным поведением, а введение в ПЯ антагониста рецепторов окситоцина блокировало это поведение [135]. У молодых грызунов аллопарентное поведение положительно коррелировало с плотностью рецепторов окситоцина в ПЯ и дорзальном стриатуме, но отрицательно коррелировало с плотностью этих рецепторов в латеральной перегородке. С таким характером распределения рецепторов коррелировали и индивидуальные различия в аллопарентном поведении у одного вида грызунов [134].

Индивидуальные различия в экспрессии рецепторов окситоцина в ПЯ и вентральном паллидуме могут лежать в основе отличий в образования парных связей у моногамных степных полевок [136]. У этого вида полевок, в отличие от полигамных горных луговых полевок, большая плотность рецепторов окситоцина в ПЯ и дорзальном стриатуме [84, 135], а также большее число рецепторов

вазопрессина типа *Avpr1a* в вентральном паллидуме [2]. При этом внутри одного вида степных полевок паттерны распределения рецепторов вазопрессина коррелировали с характером их социального поведения. Искусственный перенос гена рецептора вазопрессина типа *Avpr1a* в мозг самцов полевок усиливал их социальную принадлежность к полигамным видам [58]. У человека изменения в числе рецепторов вазопрессина типа *Avpr1a* могут способствовать вариациям социального поведения, включая крайности, выходящие за рамки нормального диапазона поведения [2].

В работе [137] исследовали распределение рецепторов окситоцина и вазопрессина у патагонских лесных грызунов туко-туко, которые являются одиночками, и у общественных грызунов туко-туко, самки которых живут группами. У общественных грызунов туко-туко связывание рецепторов окситоцина в ПЯ и рецепторов вазопрессина *Avpr1a* в вентральном паллидуме отличалось от такового у одиночно живущих грызунов. Кроме того, только у общественных грызунов наблюдали хорошее связывание рецепторов окситоцина в ПК и таламусе, а также связывание рецепторов вазопрессина типа *Avpr1a* в ОЛ. У одиночек обнаружены значительно более сильное связывание рецепторов окситоцина в латеральной перегородке и гиппокампе, тогда как слабое связывание рецепторов окситоцина в латеральной перегородке может являться решающим фактором для группового проживания этих грызунов [137].

Известно, что самцы мышей могут формировать устойчивые иерархии доминирования. Они могут занимать один из трех социальных статусов: альфа, субдоминантный, подчиненный. Альфа-самцы проявляют высокий уровень агрессии и редко подвергаются агрессии. Субдоминантные самцы проявляют агрессию по отношению к подчиненным самцам, но сами подвергаются агрессии со стороны более доминирующих особей. Показано, что изменение социального статуса коррелирует с уровнями связывания рецепторов окситоцина и вазопрессина типа *Avpr1a* в социально значимых областях мозга [138]. У социально доминирующих самцов было значительно более сильное связывание рецепторов окситоцина в сердцевине ПЯ, чем у подчиненных животных. Альфа-самцы также имели более сильное связывание рецепторов окситоцина в ПОЯ и ростральной латеральной перегородке по сравнению с более подчиненными особями [138]. Однако у альфа-самцов было более слабое связывание рецепторов вазопрессина типа *Avpr1a* в ростральной латеральной перегородке по сравнению с подчиненными [138]. Авторы указанной работы полагают, что изначально существовавшие индивидуальные различия в связывании рецепторов окситоцина и вазопрессина могут способствовать или препятствовать приобретению

социального статуса. Однако не исключено, что различия в социальной среде, в которой находятся доминирующие и подчиненные животные, могут изменять экспрессию рецепторов, потенциально влияя на характер адаптивного социального поведения [138].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипотеза о том, что влияние окситоцина на передачу сигналов в ЦНС способствует формированию социальных связей путем координации активности в сложной нейронной сети была выдвинута несколько лет назад [139]. В пользу этой гипотезы были приведены свидетельства того, что во время социосексуальных взаимодействий у мужчин и женщин окситоцин имеет решающее значение для формирования предпочтения партнера и что он усиливает коррелированную активацию сенсорных и лимбических областей мозга [130]. Данные о том, что инактивация рецепторов окситоцина в ПОЯ избирательно влияет на обонятельное поведение при распознавании сородичей, но не на различение запаха вне социального контекста [5], могут служить свидетельством того, что модуляторная окситоцинергическая система влияет на обработку социально значимой сенсорной информации. Окситоцин изменяет отображения обонятельной информации уже на ранней стадии обработки и помогает обнаруживать информацию о сородичах во время социальных контактов [31].

Предлагаемый в настоящей работе механизм участия обоняния в социальном поведении также базируется на модулируемых окситоцином и дофамином пластических перестройках в сложной нейронной сети. Однако, в отличие от предшествующих работ дано описание процессов, которые могут лежать в основе этих перестроек. При этом использованы известные экспериментальные данные о функциональной организации структур, составляющих анализируемую нейронную сеть, сформулированные нами ранее унифицированные правила модуляции эффективности возбудительной и тормозной синаптической передачи [89, 96], а также предложенный ранее механизм обработки разномодальной сенсорной информации, в которую включено внимание [61, 62]. Из предлагаемого в настоящей работе механизма следует, что в основе влияния окситоцина и вазопрессина на социальное поведение может лежать улучшение условий для обработки и запоминания запахов за счет модулирующего действия этих нейропептидов на взаимозависимое функционирование обонятельной и гиппокампальной нейронных сетей. Влияние является как непосредственным, за счет прямого воздействия на рецепторы окситоцина и вазопрессина, так и опосредованным, за счет облегчения выделения дофамина нейронами ВПП

и активации рецепторов дофамина в ПЯ, являющегося ключевым звеном системы подкрепления. Долговременная модификация эффективности межнейронных связей может лежать в основе контрастного усиления и стабилизации нейронных отображений такого социально важного сенсорного сигнала, как запах, восприятие и запоминание которого необходимы для адекватного социального поведения.

Существующие данные свидетельствуют в пользу предположения о том, что одна из основных функций центральной окситоцинергической системы заключается в объединении нескольких уровней сенсорных, моторных и эмоциональных систем регуляции социального взаимодействия [5, 11]. Известно, что в разных ядрах миндалины (одной из основных структур, определяющих участие эмоций в поведении) относительно высоко плотность аксонов окситоцинергических нейронов, а на нейронах миндалины располагаются рецепторы окситоцина [11, 26]. В дальнейшем предполагается провести анализ возможных механизмов участия миндалины в функционировании нейронной сети. Некоторые механизмы функционирования нейронных сетей, включающих новую кору, базальные ганглии, гиппокампальную формацию и миндалину, рассмотрены нами ранее [140]. Отмечено, что возбудительные входы от нейронов мПФК, гиппокампа и миндалины конвергируют на шипиковых нейронах ПЯ и могут модифицироваться под действием дофамина. Судя по наличию на нейронах миндалины рецепторов окситоцина [11, 26], он может влиять на активность нейронов этой структуры и непосредственно, усиливая эффективность входа из миндалины в ПЯ.

Анализ влияния окситоцина на функционирование сложной нейронной сети, участвующей в обработке сенсорной информации, последующем принятии решений и выборе действия, может быть полезен для поиска возможностей коррекции социального поведения в случае необходимости.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет, что у него нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Insel T.R., Young L.J. // Nat. Rev. Neurosci. 2001. V. 2. № 2. P. 129–136.
2. Hammock E.A., Young L.J. // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 2006. V. 361. № 1476. P. 2187–2198.

3. *Leser N., Wagner S.* // Neurobiol. Learn. Mem. 2015. V. 124. P. 97–103.
4. *Lukas M., Neumann I.D.* // Behav. Brain Res. 2013. V. 251. P. 85–94.
5. *Shamay-Tsoory S.G., Abu-Akel A.* // Biol. Psychiatry. 2016. V. 79. № 3. P. 194–202.
6. *Stevenson E.L., Caldwell H.K.* // Eur. J. Neurosci. 2014. V. 40. № 9. P. 3294–3301.
7. *Steinman M.Q., Duque-Wilckens N., Trainor B.C.* // Biol. Psychiatry. 2019. V. 85. № 10. P. 792–801.
8. *Pohl T.T., Young L.J., Bosch O.J.* // Int. J. Psychophysiol. 2019. V. 136. P. 54–63.
9. *Sanchez-Andrade G., Kendrick K.M.* // Behav. Brain Res. 2009. V. 200. № 2. P. 323–335.
10. *Ferguson J.N., Young L.J., Hearn E.F., Matzuk M.M., Insel T.R., Winslow J.T.* // Nat. Genet. 2000. V. 25. № 3. P. 284–288.
11. *Oettl L.L., Kelsch W.* // Curr. Top. Behav. Neurosci. 2018. V. 35. P. 55–75.
12. *Piskorowski R.A., Chevaleyre V.* // Curr. Opin. Neurobiol. 2018. V. 52. P. 54–59.
13. *Силькис И.Г.* // Журн. высш. нерв. деят. 2021. Т. 71. № 2. С. 147–163.
14. *Силькис И.Г.* // Нейрохимия. 2023. Т. 40. № 1. С. 1–14.
15. *Силькис И.Г.* // Успехи физиол. наук. 2023. Т. 57. № 2. С. 1–17.
16. *Силькис И.Г.* // Интегративная физиология. 2023. Т. 4. № 1. С. 18–42.
17. *Hung L.W., Neuner S., Polepalli J.S., Beier K.T., Wright M., Walsh J.J., Lewis E.M., Luo L., Deisseroth K., Dölen G., Malenka R.C.* // Science. 2017. V. 357. № 6358. P. 1406–1411.
18. *Resendez S.L., Namboodiri V.M.K., Otis J.M., Eckman L.E.H., Rodriguez-Romaguera J., Ung R.L., Basiri M.L., Kosyk O., Rossi M.A., Dichter G.S., Stuber G.D.* // J. Neurosci. 2020. V. 40. № 11. P. 282–295.
19. *Tang Y., Benusiglio D., Lefevre A., Hilfiger L., Althammer F., Bludau A., Hagiwara D., Baudon A., Darbon P., Schimmer J., Kirchner M.K., Roy R.K., Wang S., Eliava M., Wagner S., Oberhuber M., Conzelmann K.K., Schwarz M., Stern J.E., Leng G., Neumann I.D., Charlet A., Grinevich V.* // Nat. Neurosci. 2020. V. 23. № 9. P. 1125–1117.
20. *Anpilov S., Shemesh Y., Eren N., Harony-Nicolas H., Benjamin A., Dine J., Oliveira V.E.M., Forkosh O., Karamihalev S., Hüttl R-E., Feldman N., Berger R., Dagan A., Chen G., Neumann I.D., Wagner S., Yizhar O., Chen A.* // Neuron. 2020. V. 107. № 4. P. 644–655.e7.
21. *Boudaba C., Tasker J.G.* // Am.J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2006. V. 291. № 1. P. R102–R111.
22. *Veenema A.H., Neumann I.D.* // Prog. Brain Res. 2008. V. 170. P. 261–276.
23. *Yu C.J., Zhang S.W., Tai F.D.* // Behav. Pharmacol. 2016. V. 27. № 8. P. 672–680.
24. *Smith C.J.W., Mogavero J.N., Tulimieri M.T., Veenema A.H.* // Horm. Behav. 2017. V. 93. P. 94–98.
25. *Williams A.V., Duque-Wilckens N., Ramos-Maciél S., Campi K.L., Bhela S.K., Xu C.K., Jackson K., Chini B., Pesavento P.A., Trainor B.C.* // Neuropsychopharmacology. 2020. V. 45. № 9. P. 1423–1430.
26. *Horie K., Inoue K., Nishimori K., Young L.J.* // Neuroscience. 2020. V. 448. P. 312–324.
27. *Burkett J.P., Andari E., Johnson Z.V., Curry D.C., de Waal F.B.M., Young L.J.* // Science. 2016. V. 351. № 6271. P. 375–378.
28. *Geramita M.A., Wen J.A., Rannals M.D., Urban N.N.* // J. Neurophysiol. 2020. V. 123. № 4. P. 1283–1294.
29. *Takeuchi H., Sakano H.* // Cell Mol. Life Sci. 2014. V. 71. № 16. P. 3049–3057.
30. *Pena R.R., Pereira-Caixeta A.R., Moraes M.F., Pereira G.S.* // Brain Res. Bull. 2014. V. 109. P. 151–157.
31. *Oettl L.L., Ravi N., Schneider M., Scheller M.F., Schneider P., Mitre M., da Silva Gouveia M., Fromenke R.C., Chao M.V., Young W.S., Meyer-Lindenberg A., Grinevich V., Shusterman R., Kelsch W.* // Neuron. 2016. V. 90. № 3. P. 609–621.
32. *Middleton S.J., McHugh T.J.* // Annu. Rev. Neurosci. 2020. V. 43. P. 55–72.
33. *Lunardi P., Mansk L.M.Z., Jaimes L.F., Pereira G.S.* // Brain Res Bull. 2021. V. 171. P. 56–66.
34. *Tzakis N., Holahan M.R.* // Front. Behav. Neurosci. 2019. V. 13. P. 233.
35. *Wang X., Zhan Y.* // Front. Neural Circuits. 2022. V. 16. P. 839931.
36. *Hitti F.L., Siegelbaum S.A.* // Nature. 2014. V. 508. № 7494. P. 88–92.
37. *Benoy A., Dasgupta A., Sajikumar S.* // Exp. Brain Res. 2018. V. 236. № 4. P. 919–931.
38. *Pagani J.H., Zhao M., Cui Z., Avram S.K., Caruana D.A., Dudek S.M., Young W.S.* // Mol. Psychiatry. 2015. V. 20. № 4. P. 490–499.
39. *Smith A.S., Williams Avram S.K., Cymerblit-Sabba A., Song J., Young W.S.* // Mol. Psychiatry. 2016. V. 21. № 8. P. 1137–1144.
40. *Meira T., Leroy F., Buss E.W., Oliva A., Park J., Siegelbaum S.A.* // Nat. Commun. 2018. V. 9. № 1. P. 4163.
41. *Watarai A., Tao K., Wang M.Y., Okuyama T.* // Curr. Opin. Neurobiol. 2021. V. 68. P. 29–35.
42. *Okuyama T., Kitamura T., Roy D.S., Itohara S., Tonegawa S.* // Science. 2016. V. 353. № 6307. P. 1536–1541.
43. *Rao R.P., von Heimendahl M., Bahr V., Brecht M.* // Cell Rep. 2019. V. 27. № 12. P. 3460–3472.e3.
44. *Deng X., Gu L., Sui N., Guo J., Liang J.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2019. V. 116. № 33. P. 16583–16592.

45. Chiang M.C., Huang A.J.Y., Wintzer M.E., Ohshima T., McHugh T.J. // *Behav. Brain Res.* 2018. V. 354. P. 22–30.
46. Monteiro B.M., Moreira F.A., Massensini A.R., Moraes M.F., Pereira G.S. // *Hippocampus.* 2014. V. 24. № 2. P. 239–248.
47. Pereira-Caixeta A.R., Guarnieri L.O., Medeiros D.C., Mendes E.M.A.M., Ladeira L.C.D., Pereira M.T., Moraes M.F.D., Pereira G.S. // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2018. V. 155. P. 92–103.
48. Rochefort C., Gheusi G., Vincent J.D., Lledo P.M. // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. № 7. P. 2679–2689.
49. Arisi G.M., Foresti M.L., Mukherjee S., Shapero L.A. // *Behav. Brain Res.* 2012. V. 227. № 2. P. 356–362.
50. Wilson D.A., Xu W., Sadrian B., Courtiol E., Cohen Y., Barnes D.C. // *Prog. Brain Res.* 2014. V. 208. P. 275–305.
51. Robinson S., Granata L., Hienz R.D., Davis C.M. // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2019. V. 161. P. 115–121.
52. Lukas M., Toth I., Veenema A.H., Neumann I.D. // *Psychoneuroendocrinology.* 2013. V. 38. № 6. P. 916–926.
53. Peris J., MacFadyen K., Smith J.A., de Kloet A.D., Wang L., Krause E.G. // *J. Comp. Neurol.* 2017. V. 525. № 5. P. 1094–1108.
54. Tang Y., Chen Z., Tao H., Li C., Zhang X., Tang A., Liu Y. // *Neuropharmacology.* 2014. V. 77. P. 277–284.
55. Musardo S., Contestabile A., Knoop M., Baud O., Bellone C. // *Elife.* 2022. V. 11. P. e73421.
56. Love T.M. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014. V. 119. P. 49–60.
57. Skuse D.H., Gallagher L. // *Trends Cogn. Sci.* 2009. V. 13. № 1. P. 27–35.
58. Keverne E.B., Curley J.P. // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2004. V. 14. № 6. P. 777–783.
59. Borland J.M., Grantham K.N., Aiani L.M., Frantz K.J., Albers H.E. // *Psychoneuroendocrinology.* 2018. V. 95. P. 128–137.
60. Silkis I. // *Biosystems.* 2007. V. 89. № 1–3. P. 227–235.
61. Силькис И.Г. // *Успехи физиол. наук.* 2007. Т. 38. № 4. С. 21–38.
62. Силькис И.Г. // *Успехи физиол. наук.* 2015. Т. 46. № 3. P. 76–92.
63. Loup F., Tribollet E., Dubois-Dauphin M., Dreifuss J.J. // *Brain Res.* 1991. V. 555. № 2. P. 220–232.
64. Groppe S.E., Gossen A., Rademacher L., Hahn A., Westphal L., Gründer G., Spreckelmeyer K.N. // *Biol. Psychiatry.* 2013. V. 74. № 3. P. 172–179.
65. Scheele D., Wille A., Kendrick K.M., Stoffel-Wagner B., Becker B., Güntürkün O., Maier W., Hurlemann R. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. V. 110. № 50. P. 20308–20313.
66. Striepens N., Matusch A., Kendrick K.M., Mihov Y., Elmenhorst D., Becker B., Lang M., Coenen H.H., Maier W., Hurlemann R., Bauer A. // *Psychoneuroendocrinology.* 2014. V. 39. P. 74–87.
67. De Dreu C.K. // *Horm. Behav.* 2012. V. 61. № 3. P. 419–428.
68. Mahadevia D., Saha R., Manganaro A., Chuhma N., Ziolkowski-Blake A., Morgan A.A., Dumitriu D., Rayport S., Ansorge M.S. // *Nat. Commun.* 2021. V. 12. № 1. P. 6796.
69. Wong L.C., Wang L., D'Amour J.A., Yumita T., Chen G., Yamaguchi T., Chang B.C., Bernstein H., You X., Feng J.E., Froemke R.C., Lin D. // *Curr. Biol.* 2016. V. 26. № 5. P. 593–604.
70. Risold P.Y., Swanson L.W. // *Brain Res. Rev.* 1997. V. 24. № 2–3. P. 115–195.
71. Ino T., Yasui Y., Itoh K., Nomura S., Akiguchi T., Kameyama M., Mizuno N. // *Exp. Brain Res.* 1987. V. 68. № 1. P. 179–188.
72. Xie X.P., Wang F.Z. // *Sheng Li Xue Bao.* 1991. V. 43. № 2. P. 113–119.
73. Korzeniewska A., Kasicki S., Kamiński M., Blińska K.J. // *J. Neurosci. Methods.* 1997. V. 73. № 1. P. 49–60.
74. Song Z., Borland J.M., Larkin T.E., O'Malley M., Albers H.E. // *Psychoneuroendocrinology.* 2016. V. 74. P. 164–172.
75. Cai J., Tong Q. // *Front. Neural Circuits.* 2022. V. 16. P. 867053.
76. Morales M., Root D.H. // *Neuroscience.* 2014. V. 282. P. 60–68.
77. Tong Q., Cui X., Xu H., Zhang X., Hu S., Huang F., Xiao L. // *Mol. Psychiatry.* 2023. V. 28. № 2. P. 625–638.
78. Beier K.T., Gao X.J., Xie S., Deloach K.E., Malenka R.C., Luo L. // *Cell Rep.* 2019. V. 26. № 1. P. 159–167.e6.
79. Ntamati N.R., Luscher C. // *eNeuro.* 2016. V. 3. P. 1–12.
80. Barbano M.F., Wang H.L., Zhang S., Miranda-Barrientos J., Estrin D.J., Figueroa-González A., Liu B., Barker D.J., Morales M. // *Neuron.* 2020. V. 107. № 2. P. 368–382.e8.
81. Lin Y.T., Hsu K.S. // *Prog. Neurobiol.* 2018. V. 171. P. 1–14.
82. Caldwell H.K. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012. V. 739. P. 187–205.
83. Inoue K., Ford C.L., Horie K., Young L.J. // *J. Comp. Neurol.* 2022. V. 530. № 16. P. 2881–2900.
84. Romero-Fernandez W., Borroto-Escuela D.O., Agnati L.F., Fuxe K. // *Mol. Psychiatry.* 2013. V. 18. № 8. P. 849–850.
85. Lin Y.T., Hsieh T.Y., Tsai T.C., Chen C.C., Huang C.C., Hsu K.S. // *J. Neurosci.* 2018. V. 38. № 5. P. 1218–1231.

86. *Borie A.M., Theofanopoulou C., Andari E.* // *Handb. Clin. Neurol.* 2021. V. 182. P. 121–140.
87. *Kii I., Hirahara-Owada S., Yamaguchi M., Niwa T., Koike Y., Sonamoto R., Ito H., Takahashi K., Yokoyama C., Hayashi T., Hosoya T., Watanabe Y.* // *Anal. Biochem.* 2018. V. 549. P. 174–183.
88. *Xiao L., Priest M.F., Nasenbeny J., Lu T., Kozorovitskiy Y.* // *Neuron.* 2017. V. 95. № 2. P. 368–384.
89. *Силькис И.Г.* // *Успехи физиол. наук.* 2002. Т. 33. № 1. С. 40–56.
90. *Mitre M., Marlin B.J., Schiavo J.K., Morina E., Norden S.E., Hackett T.A., Aoki C.J., Chao M.V., Froemke R.C.* // *J. Neurosci.* 2016. V. 36. № 8. P. 2517–2535.
91. *Schiavo J.K., Valtcheva S., Bair-Marshall C.J., Song S.C., Martin K.A., Froemke R.C.* // *Nature* 2020. V. 587. № 7834. P. 426–431.
92. *Carstens K.E., Dudek S.M.* // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2019. V. 54. P. 194–199.
93. *Fang L.Y., Quan R.D., Kaba H.* // *Neurosci. Lett.* 2008. V. 438. № 2. P. 133–137.
94. *Rogers-Carter M.M., Varela J.A., Gribbons K.B., Pierce A.F., McGoey M.T., Ritchey M., Christianson J.P.* // *Nat. Neurosci.* 2018. V. 21. № 3. P. 404–414.
95. *Moaddab M., Hyland B.I., Brown C.H.* // *Mol. Cell Neurosci.* 2015. V. 68. P. 323–330.
96. *Силькис И.Г.* // *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова.* 2002. Т. 52. № 4. С. 392–405.
97. *Ramanathan G., Cilz N.I., Kurada L., Hu B., Wang X., Lei S.* // *Neuropharmacology.* 2012. V. 63. № 7. P. 1218–1226.
98. *Owen S.F., Tuncdemir S.N., Bader P.L., Tirko N.N., Fishell G., Tsien R.W.* // *Nature.* 2013. V. 500. № 7463. P. 458–462.
99. *Maniezzi C., Talpo F., Spaiardi P., Toselli M., Biella G.* // *Front. Cell. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 178.
100. *Tirko N.N., Eyring K.W., Carcea I., Mitre M., Chao M.V., Froemke R.C., Tsien R.W.* // *Neuron.* 2018. V. 100. № 3. P. 593–608.
101. *Froemke R.C., Young L.J.* // *Annu. Rev. Neurosci.* 2021. V. 44. P. 359–381.
102. *Larriva-Sahd J.* // *J. Comp. Neurol.* 2008. V. 510. № 3. P. 309–350.
103. *Luo M., Fee M.S., Katz L.C.* // *Science.* 2003. V. 299. № 5610. P. 1196–1201.
104. *Vargas-Barroso V., Peña-Ortega F., Larriva-Sahd J.A.* // *Front. Neuroanat.* 2017. V. 11. P. 108.
105. *Knobloch H.S., Charlet A., Hoffmann L.C., Eliava M., Khrulev S., Cetin A.H., Osten P., Schwarz M.K., Seeburg P.H., Stoop R., Grinevich V.* // *Neuron.* 2012. V. 73. № 3. P. 553–566.
106. *Vaccari C., Lolait S.J., Ostrowski N.L.* // *Endocrinology.* 1998. V. 139. № 12. P. 5015–5033.
107. *Markopoulos F., Rokni D., Gire D.H., Murthy V.N.* // *Neuron.* 2012. V. 76. № 6. P. 1175–1188.
108. *Kay L.M., Laurent G.* // *Nat. Neurosci.* 1999. V. 2. № 11. P. 1003–1009.
109. *Nakajima M., Görlich A., Heintz N.* // *Cell.* 2014. V. 159. № 2. P. 295–305.
110. *Li K., Nakajima M.* // *Cell.* 2016. V. 167. № 1. P. 60–72.
111. *Kay L.M., Sherman S.M.* // *Trends Neurosci.* 2007. V. 30. № 2. P. 47–53.
112. *Silkis I.* // *Biosystems.* 2001. V. 59. № 1. P. 7–14.
113. *Zhao Z., Ma X., Geng Y., Zhao W., Zhou F., Wang J., Markett S., Biswal B.B., Ma Y., Kendrick K.M., Becker B.* // *Neuroimage.* 2019. V. 184. P. 781–789.
114. *Kako H., Fukumoto S., Kobayashi Y., Yokogoshi H.* // *Brain Res. Bull.* 2008. V. 75. № 5. P. 706–712.
115. *Kako H., Kobayashi Y., Yokogoshi H.* // *Eur. J. Pharmacol.* 2011. V. 651. № 1–3. P. 77–82.
116. *Damsma G., Pfaus J.G., Wenkstern D., Phillips A.G., Fibiger H.C.* // *Behav. Neurosci.* 1992. V. 106. № 1. P. 181–191.
117. *Pfaus J.G., Damsma G., Wenkstern D., Fibiger H.C.* // *Brain Res.* 1995. V. 693. № 1–2. P. 21–30.
118. *Linley S.B., Gallo M.M., Vertes R.P.* // *Brain Res.* 2016. V. 1649. Pt. A. P. 110–122.
119. *Zheng J.Q.* // *Kaibogaku Zasshi.* 1994. V. 69. № 3. P. 261–269.
120. *Taxidis J., Pnevmatikakis E.A., Dorian C.C., Mylavaram A.L., Arora J.S., Samadian K.D., Hoffberg E.A., Golshani P.* // *Neuron.* 2020. V. 108. № 5. P. 984–998.e9.
121. *Veldhuizen M.G., Small D.M.* // *Chem. Senses.* 2011. V. 36. № 8. P. 747–760.
122. *Carlson K.S., Gadziola M.A., Dauster E.S., Westson D.W.* // *Curr. Biol.* 2018. V. 28. № 14. P. 2195–2205.e4.
123. *Redgrave P., Gurney K., & Reynolds J.* // *Brain Res. Rev.* 2008. V. 58. № 2. P. 322–339.
124. *Domes G., Sibold M., Schulze L., Lischke A., Herpertz S.C., Heinrichs M.* // *Psychol. Med.* 2013. V. 43. № 8. P. 1747–1753.
125. *Tollenaar M.S., Chatzimanoli M., van der Wee N.J., Putman P.* // *Psychoneuroendocrinology.* 2013. V. 38. № 9. P. 1797–1802.
126. *Le J., Zhao W., Kou J., Fu M., Zhang Y., Becker B., Kendrick K.M.* // *Psychophysiology.* 2021. V. 58. № 9. P. e13852.
127. *Tsai T.C., Fang Y.S., Hung Y.C., Hung L.C., Hsu K.S.* // *J. Biomed. Sci.* 2022. V. 29. № 1. P. 50.
128. *Harony-Nicolas H., Kay M., du Hoffmann J., Klein M.E., Bozdagi-Gunal O., Riad M., Daskalakis N.P., Sonar S., Castillo P.E., Hof P.R., Shapiro M.L., Baxter M.G., Wagner S., Buxbaum J.D.* // *eLife.* 2017. V. 6. P. e18904.

129. *Cansler H.L., In't Zandt E.E., Carlson K.S., Khan W.T., Ma M., Wesson D.W.* // *Cereb. Cortex.* 2023. V. 33. № 4. P. 1504–1526.
130. *Muzzio I.A., Kentros C., Kandel E.* // *J. Physiol.* 2009. V. 587. Pt. 12. P. 2837–2854.
131. *Plailly J., Howard J.D., Gitelman D.R., Gottfried J.A.* // *J. Neurosci.* 2008. V. 28. № 20. P. 5257–5267.
132. *Krauel K., Pause B.M., Sojka B., Schott P., Ferstl R.* // *Chem. Senses.* 1998. V. 23. № 4. P. 423–432.
133. *Meddle S.L., Bishop V.R., Gkoumassi E., van Leeuwen F.W., Douglas A.J.* // *Endocrinology.* 2007. V. 148. № 10. P. 5095–5104.
134. *Olazábal D.E., Young L.J.* // *Horm Behav.* 2006. V. 49. № 5. P. 681–687.
135. *Ross H.E., Freeman S.M., Spiegel L.L., Ren X., Terwilliger E.F., Young L.J.* // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 5. P. 1312–1318.
136. *Lim M.M., Murphy A.Z., Young L.J.* // *J. Comp. Neurol.* 2004. V. 468. № 4. P. 555–570.
137. *Beery A.K., Lacey E.A., Francis D.D.* // *J. Comp. Neurol.* 2008. V. 507. № 6. P. 1847–1859.
138. *Lee W., Hiura L.C., Yang E., Broekman K.A., Ophir A.G., Curley J.P.* // *Horm. Behav.* 2019. V. 114. P. 104551.
139. *Johnson Z.V., Walum H., Jamal Y.A., Xiao Y., Keebaugh A.C., Inoue K., Young L.J.* // *Horm. Behav.* 2016. V. 79. P. 8–17.
140. *Силькис И.Г.* // *Журн. высш. нерв. деят. им. И.П. Павлова.* 2014. Т. 64. № 1. С. 1–19.

Possible Mechanisms of the Influence of Oxytocin and Vasopressin on Perception and Memory of Odors and on Social Behavior

I. G. Silkis¹

¹*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia*

A possible mechanism is proposed for the influence of oxytocin and vasopressin on the functioning of the neural network in the CNS, in which olfactory information is processed and stored, and which plays an important role in social behavior. The effect of these neuropeptides on postsynaptic receptors associated with Gq/11 proteins contributes to the induction of LTP of the efficacy of excitatory synaptic inputs to the main projection cells and to inhibitory interneurons in the prefrontal cortex, hippocampus, piriform cortex, anterior olfactory nucleus, olfactory bulb and nucleus accumbens, including the olfactory tubercle. As a result of disinaptic inhibition in each of the structures, the signal-to-noise ratio is improved and the transmission of strong signals through projection neurons to their target cells is facilitated. Due to the fact, that oxytocin promotes the release of dopamine by the neurons of the ventral tegmental area, the conditions for processing and memorizing olfactory information in the interconnected olfactory and hippocampal neural networks, including cortical and subcortical structures, are improved, and attention is also included in this processing. Long-term modification of the effectiveness of interneuronal connections in these networks under the influence of oxytocin and dopamine contributes to the formation and stabilization of contrasting neuronal representation of odors formed in cortical areas. Orientation of attention increases the significance of socially important olfactory stimuli and improves the conditions for the functioning of the reinforcement system necessary for adequate social behavior. Taking into account the known data on the correlation between social behavior and the density of oxytocin and vasopressin receptors on neurons of different structures, understanding the mechanisms of the influence of these neuropeptides on the functioning of the olfactory system can be useful for finding ways to correct behavior if necessary.

Keywords: oxytocin, vasopressin, dopamine, odor processing and memory, attention, social behavior

ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ВОСПРИЯТИЯ СЛУХО-ВЕРБАЛЬНЫХ ГАЛЛЮЦИНАЦИЙ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ И ПОДХОДЫ К ИХ ОСЛАБЛЕНИЮ

© 2024 г. И. Г. Силькис¹. *

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук”, Москва, Россия

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

Поступила в редакцию 29.03.2024 г.

После доработки 04.04.2024 г.

Принята к публикации 05.04.2024 г.

Выдвигается гипотеза, что обработка и восприятие слухо-вербальных галлюцинаций при шизофрении — внутренне сгенерированной речи осуществляется в тех же нейронных цепях, что и речь от внешних источников. Эти топографически организованные нейронные цепи кора — базальные ганглии — таламус — кора включают слуховые, речевые и фронтальные области новой коры. Из предложенного механизма обработки звуков следует, что увеличение воздействия на дофаминовые D2 рецепторы на нейронах стриатума, которое считают причиной галлюцинаций, должно приводить к определенной реорганизации активности в указанных нейронных цепях. В результате этой реорганизации должно синергично через прямой и непрямой пути в базальных ганглиях уменьшиться ингибирование нейронов таламических ядер, включая внутреннее коленчатое тело, и возрасти возбуждение связанных с ними нейронов коры, в активности которых отображается речь. Из этого механизма следует, что для ослабления восприятия слухо-вербальных галлюцинаций необходимо усилить ингибирование нейронов таламуса. С учетом известных данных о распределении рецепторов разных типов на нейронах стриатума, таламуса и коры, а также сформулированных нами ранее унифицированных правил модуляции эффективности синаптической передачи в разных структурах, нами выдвинуто предположение, что для ослабления восприятия галлюцинаций могут быть полезны агонисты аденозиновых A1 и мускариновых M4 рецепторов, располагающихся на стрионигральных шипиковых клетках, дающих начало прямому растормаживающему пути через базальные ганглии, а также антагонисты δ-опиоидных и каннабиноидных CB1 рецепторов, располагающихся на стриопаллидарных шипиковых клетках, дающих начало непрямому ингибирующему пути через базальные ганглии. Кроме того, активация A1 рецепторов может способствовать ослаблению активности нейронов таламуса и новой коры и непосредственно за счет индукции длительной депрессии эффективности их возбуждения. Инактивация каннабиноидных CB1 рецепторов на проекционных ГАМКергических клетках ретикулярного таламического ядра может способствовать усилению их ингибирующего действия на нейроны разных таламических ядер. Поскольку предлагаемые вещества лишь опосредованно влияют на дофаминергическую систему, их использование не должно вызывать столь выраженных побочных эффектов, как широко применяемые для подавления слухо-вербальных галлюцинаций антипсихотики — антагонисты D2 рецепторов.

Ключевые слова: слухо-вербальные галлюцинации, механизмы слухового восприятия, дофамин, аденозин, ацетилхолин, опиоиды, каннабиноиды

DOI: 10.31857/S1027813324020032, EDN: ETTATN

Список сокращений:

БГ — базальные ганглии

ВКТ — внутреннее коленчатое тело

НД — нижнее двухолмие

ДД и ДП — длительная депрессия и длительная потенциация эффективности возбуждательной синаптической передачи

К—БГ—Т—К — нейронная цепь кора — базальные ганглии — таламус — кора

МДЯ — медиодорзальное ядро таламуса

ППЯ — педункулопонтитное ядро

ПфК — префронтальная кора

ПЯ — прилежащее ядро

РТЯ — ретикулярное ядро таламуса

СВГ — слухо-вербальные галлюцинации
 фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография

ВВЕДЕНИЕ

Слухо-вербальные галлюцинации (СВГ) являются одним из положительных симптомов шизофрении, от которой страдает примерно 1% населения земного шара [1]. Около 75% больных шизофренией слышат различные по содержанию СВГ, которые часто являются деструктивными, так как могут включать приказы совершить поступки, противоречащие сознательным намерениям, что является социально опасным. Предполагают, что при шизофрении нарушаются процессы, контролирующие распознавание внутренней речи, а “голоса” возникают из-за того, что собственная внутренняя речь больного ошибочно воспринимается как речь, обращенная к нему самому. Имеются экспериментальные свидетельства того, что при шизофрении со СВГ в отсутствие внешних речевых сигналов активны различные корковые и подкорковые структуры, участвующие в обработке и восприятии слуховой информации. К этим структурам относятся: слуховые и высшие области новой коры, таламические ядра, включая релейное слуховое таламическое ядро — внутреннее коленчатое тело (ВКТ), связанные с корой и таламусом входные ядра базальных ганглиев (БГ) (дорзальная, ассоциативная и вентральная части стриатума) и выходные ядра БГ (ретикулярная часть черного вещества, бледный шар, вентральный паллидум). Важно отметить, что проводимые исследования СВГ характеризуются в основном накоплением данных на разных уровнях, тогда как данных о взаимодействиях между уровнями мало [2].

Согласно одной из существующих гипотез наличие галлюцинаций связано с увеличением дофаминергического влияния на вентральную часть стриатума — прилежащее ядро (ПЯ) и префронтальную кору (ПфК), а также с повышением активности нейронов коры [3]. Имеется предположение, что к нарушениям восприятия, проявляющимся, в частности, в появлении галлюцинаций, может приводить дисфункция в цепи кора — базальные ганглии — таламус — кора (К—БГ—Т—К), включающей височную область коры [4]. Согласно другой гипотезе, вследствие существенного снижения при шизофрении способности сенсорного входа модулировать таламо-кортикальную активность, к появлению галлюцинаций приводит увеличение активности в проекционных таламических ядрах и в коре [5].

Ранее нами был предложен механизм восприятия простых звуковых тонов и сложных звуковых стимулов, базирующийся на дофамин-зависимых процессах в топографически организованных нейронных цепях К—БГ—Т—К, включающих слуховые

и высшие области коры [6, 7]. В настоящей работе выдвигается гипотеза о том, что восприятие СВГ осуществляется в тех же нейронных цепях К—БГ—Т—К, включающих и корковую зону Вернике, в которых происходит обработка внешней слуховой информации, но возбуждение поступает в ВКТ не от внешнего источника, а только по внутренним цепям.

Целью настоящей работы является обоснование выдвигаемого гипотетического механизма восприятия СВГ при шизофрении, а также поиск способов их ослабления, базирующийся на понимании этих механизмов.

ИЗВЕСТНЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ОБ АНОМАЛЬНОМ ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ НЕЙРОННЫХ СТРУКТУР, УЧАСТВУЮЩИХ В ВОСПРИЯТИИ СЛУХО-ВЕРБАЛЬНЫХ ГАЛЛЮЦИНАЦИЙ

Изменения активности нейронов в слуховых областях новой коры и таламуса. Показано, что СВГ при шизофрении связаны со структурными и функциональными нарушениями в лобных, височных, теменных и подкорковых нейронных сетях, которые участвуют в обработке слуховых сигналов, включая речевые [8]. Функциональные визуализационные исследования выявили нарушение активности всей слухо-вербальной сети и гиперактивность слуховой коры [9]. У всех пациентов с психозом, включая шизофрению, наблюдали усиление взаимодействий между областями низшего и высшего порядка левой височно-теменной слуховой/языковой коры, которое коррелировало с тяжестью галлюцинаций [10]. У пациентов со СВГ наблюдали более скоординированную активность в сетях мозга, связанных с восприятием речи, причем она была специфична для воспринимаемой речи и не была характерна для восприятия мысленно сгенерированной речи или неречевых сигналов [11]. Исследование с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) восприятия произносимой речи пациентами с шизофренией со СВГ и без СВГ показало, что активность в разных областях коры в обеих группах не отличалась, но отличалась от контрольной группы здоровых испытуемых изменением активности в предклинье, срединной области и нижней теменной коре [12]. У пациентов с шизофренией со СВГ наблюдали нарушения слуховой обработки и детектирования звуковых сигналов [13]. Тяжесть СВГ при шизофрении положительно коррелировала с коэффициентом пропускания второго звукового сигнала, неполное подавление которого указывало на дисфункцию сенсорной обработки [14]. Авторы указанной работы выдвинули гипотезу о том, что к СВГ может приводить сбой в процессах контроля сенсорного

сигнала уже на ранних этапах слуховой обработки и недостаточность системы слухового торможения.

Большинство СВГ, в которых голоса пытаются регулировать поведение слушателя, лучше соответствует моделям, основанным на внутренней речи [15]. Исследование слухового восприятия, включая частоту, интенсивность, продолжительность, распознавание последовательности импульсов и временного порядка, а также встроенной тональной задачи указывает на то, что нарушение слухового восприятия связано не с недавними слуховыми вербальными событиями, а со степенью интеллектуальных нарушений при шизофрении [16]. Наиболее примечательной особенностью СВГ является то, что субъективно их часто ощущают столь же ярко, как и звуки реального голоса, что отличает их от мысленной речи или слуховых воспоминаний. Данный факт привел к предположению, что важнейшим компонентом нейронного механизма СВГ является нарушение активации первичной слуховой коры (поля А1) [17]. Авторы указанной работы предположили, что при СВГ нейроны поля А1 чрезмерно чувствительны к активации по внутренним цепям, но слабо реагируют на внешние стимулы. Проверка этого предположения с помощью фМРТ показала, что у пациентов с шизофренией со СВГ снижена активность в ответ на звуки реальной речи, причем предложение направить внимание на эти звуки не модулировало активность в поле А1 [17]. Имеются доказательства того, что в основе слуховых галлюцинаций лежит спонтанная активность в слуховых путях в отсутствие афферентации. При этом нейроны поля А1 возбуждаются источником, находящимся за пределами внешнего слухового входа, но галлюцинации воспринимаются как слуховое событие, поскольку возбуждается начало слухового пути в ЦНС, т.е. ВКТ [18]. Кроме того, у пациентов с шизофренией со СВГ, в отличие от пациентов с шизофренией без СВГ, выявили повышенную чувствительность слуховой коры к входу из таламуса и снижение чувствительности к внешним слуховым сигналам [19]. Эти данные позволили предположить, что усиление возбуждающего воздействия на слуховую кору со стороны таламуса у пациентов с шизофренией может приводить к слуховому восприятию без внешних слуховых раздражителей [19].

С учетом проведенного нами ранее анализа функциональной организации слуховых цепей в ЦНС [6, 7], которая представлена на рис. 1, можно предположить, что в отсутствие внешнего источника возбуждение к нейронам ВКТ может поступать из нижнего двухолмия (НД) и педункулопонтинного ядра (ППЯ). У больных шизофренией обнаружены изменения объема восьми ядер таламуса, включая ВКТ и подушку таламуса, а также медиодорзальное ядро (МДЯ) [20]. Связь активности в ВКТ и подушке таламуса со СВГ

выявлена в работе [21]. По мнению авторов работы [20], изменения объема ядер таламуса, участвующих в слуховом процессе, могут быть связаны с постоянными слуховыми галлюцинациями у пациентов с хронической шизофренией. Изменения функциональных связей между отдельными кортикальными сетями и ядрами таламуса, вызванные увеличением влияния дофамина на дорзальный стриатум, являются наиболее важными результатами визуализации мозга при шизофрении [22]. У пациентов со слуховыми галлюцинациями обнаружено усиление связей ВКТ и антеровентрального ядра таламуса со слуховой корой и зоной Вернике, а также увеличение объема ядер (антеровентрального и реуниенс), расположенных между ПФК и гиппокампом [23].

В группе испытуемых со сложными галлюцинациями наблюдали повышенную активность в височной коре в обоих полушариях, а также в зоне Вернике [24]. При СВГ наблюдали повышение фоновой активности в ассоциативной слуховой коре [25]. Наличие изменений в активности слуховой коры у больных шизофренией со слуховыми галлюцинациями продемонстрировано и в работе [26]. Полагают, что изменение активации слуховой ассоциативной коры и функциональной интеграции у пациентов с шизофренией со СВГ влияет на ошибочную оценку голосовой идентичности [27]. Неправильной атрибуции внутренней речи может способствовать и высокая активность в левой островковой области коры, наблюдаемая при СВГ [28]. Сравнение активности левой угловой извилины у пациентов с шизофренией со СВГ и без СВГ выявило важную роль в СВГ ПФК, которая соединяет слуховую кору с несколькими центрами (включая лобные лингвистические) и участвует в мониторинге слухового процесса [29]. Судя по результатам работы [21], нейроны в лобной и височной извилинах активировались в одинаковой степени во время СВГ и при обнаружении слуховых стимулов. На вклад ПФК в СВГ указывает и тот факт, что билатеральное повреждение ПФК подавляло галлюцинаторное поведение обезьян, вызванное амфетамином [30]. Следует отметить, что авторы работы [31] не обнаружили активации слуховой коры при СВГ. Они наблюдали активацию в языковой области и в областях, задействованных в процессах вербальной кратковременной памяти.

На активность проекционных нейронов ВКТ, кроме возбуждательных входов из НД и ППЯ, влияют тормозные входы от выходных ядер БГ и ретикулярного таламического ядра (РТЯ), которое представляет собой группу ГАМКергических клеток, расположенных между таламусом и корой [32] (см. рис. 1). Известные анатомо-функциональные свойства РТЯ позволили авторам указанной работы предположить, что оно может быть вовлечено в нейробиологию шизофрении. РТЯ вовлечено как

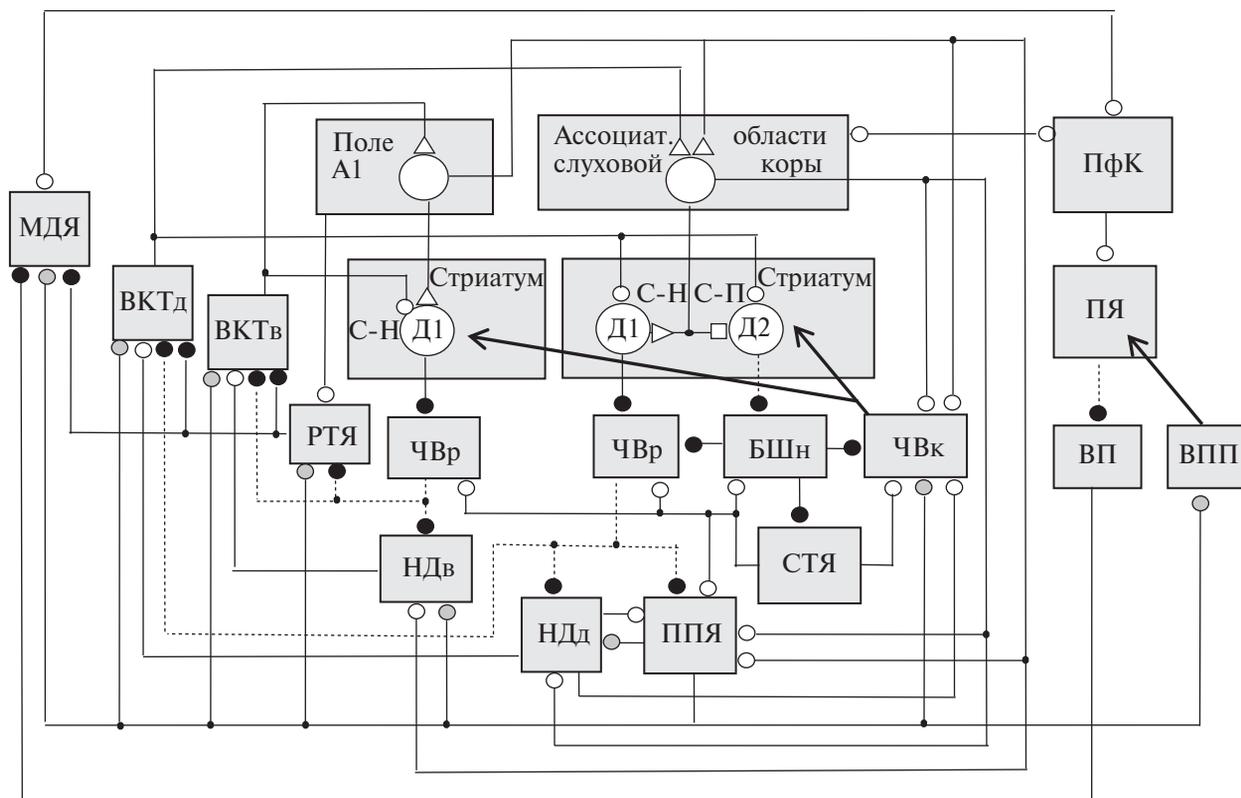


Рис. 1. Схема функциональной организации параллельных нейронных цепей кора — базальные ганглии — таламус — кора, участвующих в восприятии слухо-вербальных галлюцинаций. А1 — первичная слуховая кора; БШн — наружная часть бледного шара; ВКТв и ВКТд — вентральная и дорзальная части внутреннего колленчатого тела соответственно; ВП — вентральное поле покрышки; ВПП — вентральное поле покрышки; МДЯ — медиодорзальное ядро таламуса; Д1 и Д2 — рецепторы, чувствительные к дофамину; НДв и НДд — вентральная и дорзальная части нижнего двухолмия соответственно; ППЯ — педункулопонтинное ядро; ПФК — префронтальная кора; ПЯ — прилежащее ядро (вентральный стриатум); РТЯ — ретикулярное таламическое ядро; С-Н и С-П — стрионигральные и стриопаллидарные шипиковые нейроны стриатума; СТЯ — субталамическое ядро; ЧВр и ЧВк — ретикулярная и компактная части черного вещества соответственно. Большие светлые и темные кружки — возбуждательные и тормозные проекционные нейроны соответственно; маленькие светлые, темные и заштрихованные кружки — возбуждательные, тормозные и холинергические синаптические входы соответственно; стрелки — дофаминергический вход; маленькие треугольники и квадраты — потенцированные и депрессированные кортико-стриатные входы соответственно; утолщенные и точечные линии — сильные и слабые входы соответственно.

в восходящие, так и нисходящие процессы, поскольку получает возбуждение и от корковых, и от таламических нейронов [32]. В норме РТЯ играет важную роль в подавлении случайной активности нейронов в проекционных релейных ядрах таламуса (одним из которых является ВКТ), а его дисфункция при шизофрении может быть связана с наличием галлюцинаций, поскольку приводит к чрезмерному растормаживанию определенных ядер таламуса [33, 34].

Дофамин-зависимые изменения активности базальных ганглиев и их связей с другими структурами. Дофамин играет большую роль в появлении позитивных симптомов шизофрении, характеризующейся повышенной активацией рецепторов Д2 в стриатуме [35]. С позитивными симптомами

шизофрении (к которым относятся и галлюцинации) принято ассоциировать повышенную активность дофаминергической системы в ПЯ, в котором высокая плотность дофаминовых рецепторов Д2 и Д3. С галлюцинациями при шизофрении коррелировало увеличение числа рецепторов Д2 в левой части ПЯ [36]. Кроме того, при шизофрении увеличено по сравнению со здоровыми испытуемыми связывание рецепторов Д2 с дофамином [37]. Галлюцинации можно было вызвать оптогенетической стимуляцией дофаминергических нейронов и подавить с помощью антагониста рецепторов Д2 галоперидола [38]. В работе [25] показана связь СВГ с увеличением воздействия на дофаминовые рецепторы в ассоциативной части стриатума. Воздействие на рецепторы Д2 может

влиять на ГАМК-торможение в коре [39]. В патофизиологию шизофрении вносит вклад и увеличение экспрессии рецепторов D2 в таламусе, влияющее на ГАМКергическую передачу. В результате этой патологии торможение ослабляется и чрезмерно увеличивается возбуждение, поступающее из таламуса в кору [39]. Эти данные согласуются со сформулированными нами правилами модуляции [40, 41] для возбуждающих и тормозных нейронов коры и гиппокампа из которых следует, что воздействие на постсинаптические рецепторы D2 должно способствовать индукции длительной депрессии (ДД) эффективности возбуждения этих нейронов.

Согласно предложенному нами механизму функционирования слуховой нейронной цепи К—БГ—Т—К [6, 7] сильная активация рецепторов D2/D3 на нейронах ассоциативной части стриатума и ПЯ должны способствовать индукции ДД сильных возбуждающих входов к стриопаллидарным шипиковым клеткам и снижению их активности (см. рис. 1). В конечном счете, это приведет к ингибированию нейронов ретикулярной части черного вещества — выходного ядра БГ, ГАМКергические клетки которого проецируются в различные таламические ядра и подушку таламуса, а также в ППЯ и НД. В результате активность нейронов в таламических структурах, а также активность их клеток-мишеней в коре должны увеличиться (см. рис. 1). Возможно поэтому с усилением галлюцинаций при шизофрении связывают использование амфетамина, стимулирующего выделение дофамина и, следовательно, увеличение активации рецепторов D2/D3 на нейронах стриатума. Использование дофаминергических препаратов для лечения болезни Паркинсона также может вызывать галлюцинации [42].

У пациентов с галлюцинациями, по сравнению с пациентами без галлюцинаций, выявлено связанное с галлюцинациями увеличение метаболической активности в дорзальном стриатуме [43—45]. С помощью фМРТ показано, что со слуховыми галлюцинациями коррелируют нарушения функциональных связей скорлупы стриатума с зонами Вернике и Брока [46]. Также продемонстрировано специфическое для СВГ при шизофрении нарушение ко-активации скорлупы стриатума, слуховой коры, островковой коры, дорзолатеральной ПФК, угловой извилины, предклинья и таламуса [47]. Усиление связи между правой частью скорлупы стриатума и левой частью дорзолатеральной ПФК при шизофрении и СВГ коррелировало с тяжестью симптомов [48]. Двусторонняя активация бледного шара также коррелировала с тяжестью слуховых галлюцинаций [18]. В 50 исследованиях с помощью ЭЭГ и фМРТ сравнивали функциональные связи в нейронных сетях ЦНС у пациентов с шизофренией со СВГ и у пациентов без СВГ,

а также у здоровых испытуемых [49, 50]. У пациентов с шизофренией со СВГ было выявлено аномальное увеличение активности в скорлупе стриатума, а также связей стриатума с языковой и слуховыми областями коры [49, 50]. Оценка с помощью фМРТ функциональных связей от коры к таламусу, стриатуму и паллидуму показала, что у пациентов с шизофренией по сравнению с контрольной группой сеть, охватывающая префронтальные и лимбические области коры, слабее связана с МДЯ и вентральными отделами стриатума и бледного шара [51]. Напротив, слухо-сенсомоторная сеть была более сильно связана с передним вентральным ядром таламуса, а также с дорзальными частями стриатума и паллидума, причем эти изменения коррелировали с психотическими симптомами пациентов [51]. Результаты указанной работы свидетельствуют в пользу модели изменений связности в кортико-стриато-паллидо-таламокортикальных цепях при шизофрении.

НЕЙРОННЫЕ ЦЕПИ, УЧАСТВУЮЩИЕ В ВОСПРИЯТИИ СЛУХОВОЙ ИНФОРМАЦИИ В НОРМЕ И ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Функциональная организация нейронных цепей, участвующих в обработке слуховой информации (см. рис. 1 и рис. 2), базирующаяся на известных экспериментальных данных, подробно описана нами ранее [6, 7]. Проведение звуковой информации в ассоциативные области коры обеспечивает комплекс подушка таламуса — задние таламические ядра [52] (на рисунке этот путь не представлен в целях упрощения). Благодаря наличию взаимосвязей между ассоциативной и лимбической цепями БГ [53] (см. рис. 1), можно полагать, что в восприятии СВГ вносит свой вклад нейронная сеть, включающая слуховые области коры, ПФК и связанные с ними ядра БГ. У приматов ассоциативная слуховая кора посылает моносинаптические проекции в стриатум [54], включая ассоциативные области дорзального стриатума. Передняя и дорзальная части слуховых корковых полей связаны с дорзальной частью скорлупы стриатума и соседней частью хвостатого ядра, а вентральная и задняя части слуховых корковых полей связаны с вентральной частью скорлупы стриатума [55]. Эфферентные проекции ассоциативной слуховой коры приматов, включая прямые проекции в ассоциативную часть стриатума и в ПФК, отличаются от проекций первичной слуховой коры [54, 56]. Афферентные проекции для первичной и других слуховых областей коры также различаются, причем последние получают больше проекций из ВКТ, а кроме того получают возбуждение от других таламических ядер, включая медиальную часть подушки таламуса [57]. В дополнение к этим прямым входам, каждый уровень обработки получает много проекций обратной связи [56], важных для нисходящей регуляции процессов

восприятия. Петли обратной связи включают прямые связи от латеральной ПФК к ассоциативной слуховой коре [56], а также не прямой путь через БГ и таламус. Аналогично показано, что БГ грызунов проецируются к задним ядрам таламуса, которые иннервируют ассоциативные области слуховой коры [58], включая те же корковые области, которые посылают проекции в ассоциативный стриатум. Эти данные указывают на существование замкнутого подкоркового контура, что, вероятно, имеет значение для модуляции слуховых процессов высшего порядка и может являться важной цепью в восприятии слуховых галлюцинаций.

Судя по тому что в норме галлюцинации не возникают, спонтанной “внутренней” активности в ассоциативной цепи, включающей слуховые

области коры, таламуса и БГ, недостаточно для такого уровня возбуждения нейронов ВКТ, НД, подушки таламуса, СТЯ и ППЯ, который привел бы к активации слуховых областей коры и к циркуляции активности в цепях К—БГ—Т—К. По-видимому, для появления галлюцинаций эффективность “внутренних” входов к нейронам ВКТ, подушки таламуса и НД должна быть соизмерима с эффективностью входов от внешних звуковых источников. К появлению такого эффекта могут приводить различные патологические изменения в какой-либо части цепи, в частности, чрезмерное увеличение концентрации дофамина в ассоциативной и лимбической частях стриатума. По-видимому, поступление в НД, ВКТ или подушку таламуса сильных “внутренних” сигналов, не относящихся к циркуляции

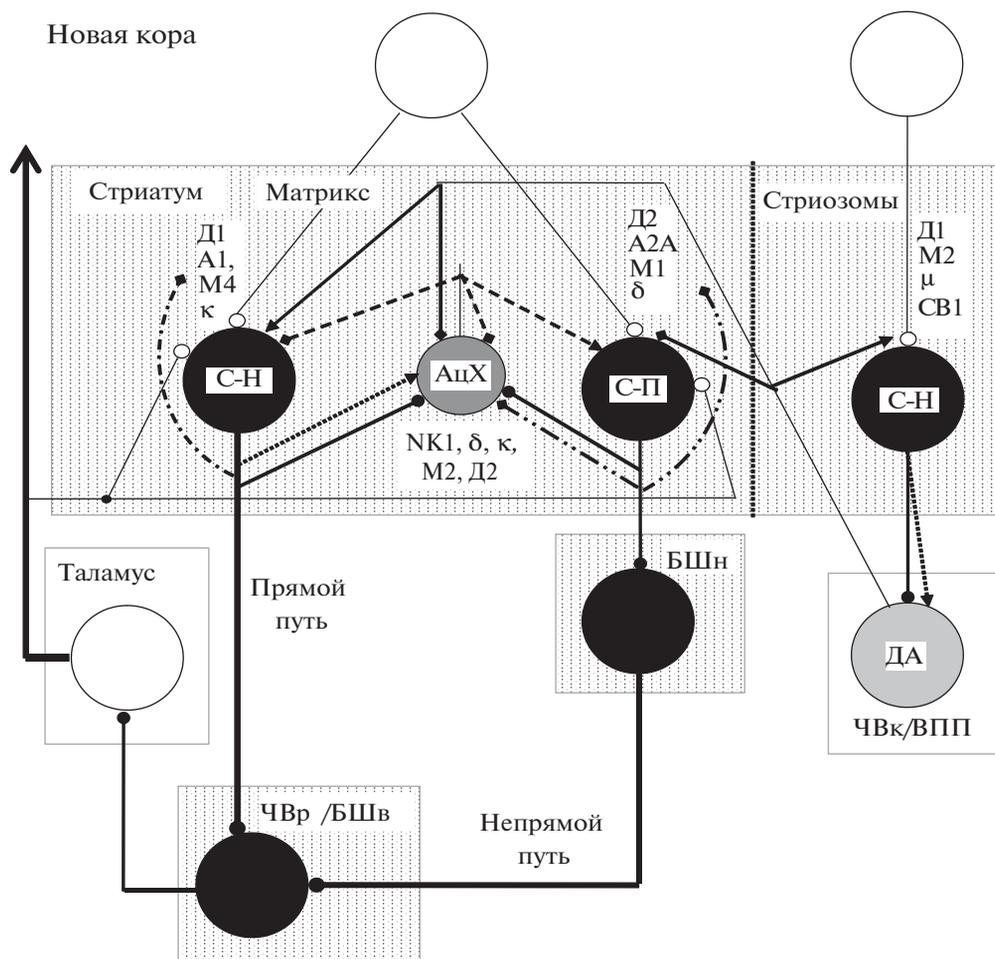


Рис. 2. Схема расположения рецепторов разных типов на шипиковых клетках и холинергических интернейронах стриатума, воздействие на которые влияет на функционирование цепи кора — базальные ганглии — таламус — кора. ДА — дофамин; А1 и А2А — аденозиновые рецепторы; М1 и М2 — мускариновые холинорецепторы; СВ1 — каннабиноидные рецепторы; NK1 — такикининовые рецепторы; μ, κ, δ — опиоидные рецепторы. Штриховая линия — влияние ацетилхолина; штрихпунктирная линия — влияние динорфина; штриховая линия с двумя точками — влияние энкефалина; пунктирная линия — влияние вещества Р. Линии, оканчивающиеся маленькими стрелками и ромбами, — потенцирующее и депрессирующее действие нейромодулятора на эффективность возбудительной передачи соответственно. Остальные обозначения см. на рис. 1.

“внешних” сенсорных сигналов, проходящих через эти же структуры, может быть настолько эффективным, что “внутренние” голоса слышны даже лучше произносимой кем-то речи. Галлюцинации при шизофрении рассматривают как результат ошибочного приписывания внутренне генерируемой информации к информации, полученной от внешнего источника [59]. С моделями, предполагающими нарушение мониторинга реальности из-за неправильной атрибуции самогенерируемой информации, согласуются данные об активации мПФК во время СВГ [60]. Показано, что во время СВГ активируются связанные с речью зоны Вернике и Брока, что не наблюдают при зрительных галлюцинациях. Более высокая активность слуховой коры во время СВГ и зрительной коры во время зрительных галлюцинаций свидетельствуют в пользу моделей, предполагающих чрезмерную стимуляцию сенсорных областей коры при этих аномалиях восприятия [60].

ПРЕДЛАГАЕМЫЙ ГИПОТЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ВОСПРИЯТИЯ ВНУТРЕННИХ РЕЧЕВЫХ СИГНАЛОВ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Нами выдвигается гипотеза, что СВГ при шизофрении, т.е. внутренне сгенерированная речь, воспринимается в тех же нейронных цепях ЦНС, что и речь от внешних источников, а ВКТ получает возбуждение по внутренним цепям. Согласно предложенному нами ранее механизму обработки слуховой информации [6, 7] она осуществляется в топографически организованных параллельных нейронных цепях К—БГ—Т—К, включающих различные слуховые и фронтальные области коры, связанные с ними части БГ, а также таламические и другие подкорковые ядра (см. рис. 1). Выделение дофамина в стриатуме способствует индукции длительной потенциации (ДП) эффективности первоначально сильных возбуждательных входов к стрионигральным шипиковым клеткам (дающим начало прямому растормаживающему пути через БГ и эксперессирующим дофаминовые D1 рецепторы) и ДД эффективности первоначально сильных возбуждательных входов к стриопаллидарным шипиковым клеткам (дающим начало непрямому ингибирующему пути через БГ и эксперессирующим дофаминовые рецепторы D2) (см. рис. 1). В результате этого через прямой и непрямой пути в БГ должно синергично уменьшаться ингибирование клеток-мишеней БГ в НД, таламусе и ППЯ. В свою очередь, это приведет к дополнительному увеличению активности тех групп нейронов ВКТ, которые первоначально были сильно активированы звуковыми сигналами. Поскольку правила модуляции сильных и слабых кортико-стриатных входов противоположны по знаку [61, 62], одновременно должны синергично ингибироваться те клетки-мишени БГ, которые первоначально были

слабо активированы звуковыми сигналами. В результате в различных областях новой коры должны сформироваться контрастные нейронные отображения речи (не только внешней, но и внутренней).

Из этого механизма следует, что повышенная активация дофаминовых рецепторов D2 на стриопаллидарных нейронах, которую связывают с возникновением галлюцинаций при шизофрении, приведет к еще более сильному растормаживанию нейронов ВКТ, активированных внутренними речевыми сигналами. Это произойдет не только за счет влияния через непрямой путь в БГ, но и через прямой путь, поскольку рецепторы D2 имеются и на холинергических интернейронах стриатума (см. рис. 2). Холинергические интернейроны стриатума влияют на активность стрионигральных и стриопаллидарных шипиковых клеток через расположенные на них мускариновые M4 и M1 рецепторы соответственно (см. рис. 2) [63, 64]. Активация рецепторов D2 на интернейронах приведет к ослаблению их возбуждения и снижению выделения ацетилхолина. Последующее ослабление воздействия на мускариновые рецепторы на стрионигральных и стриопаллидарных клетках также должно привести к усилению растормаживания нейронов таламуса [61, 62]. По-видимому, благодаря этому растормаживанию, сигналов, поступающих в ВКТ от внутренней речи, достаточно, чтобы возбудить нейроны разных слуховых и фронтальных областей и проявиться в виде СВГ.

В пользу предложенного механизма могут свидетельствовать полученные с помощью фМРТ данные о том, что функциональная связь в петле, соединяющей скорлупу стриатума с областью Вернике и левой нижней фронтальной извилиной, была значительно больше у пациентов с шизофренией со СВГ, по сравнению с пациентами без СВГ и здоровыми испытуемыми контрольной группы [56]. Эти данные привели авторов указанной работы к заключению, что более высокие уровни функциональных связей, присущие кортико-стриатной петле, являются причинным фактором, приводящим к развитию СВГ при шизофрении. Полагают, что сохраняющиеся при этом связи области Вернике с левой нижней лобной корой, а также лобной коры со скорлупой стриатума способствуют сознательному восприятию речевых галлюцинаций [66].

ОТЛИЧИЕ ПРЕДЛАГАЕМОГО МЕХАНИЗМА ВОСПРИЯТИЯ ГАЛЛЮЦИНАЦИЙ ПРИ УЧАСТИИ ЦЕПЕЙ К—БГ—Т—К ОТ МЕХАНИЗМА ИХ УЧАСТИЯ, ПРЕДЛОЖЕННОГО ДРУГИМИ АВТОРАМИ

Предлагаемый нами гипотетический механизм участия цепей К—БГ—Т—К в восприятии СВГ при шизофрении принципиально отличается от гипотетического механизма участия этих цепей,

предложенного в работе [25]. Авторы указанной работы полагают, что два пути через БГ функционируют параллельно: прямой путь участвует в появлении активности нейронов таламуса и коры, поскольку является растормаживающим, тогда как непрямой путь участвует в подавлении активности нейронов таламуса и коры, поскольку является ингибирующим. Длительное воздействие повышенной концентрации дофамина приводит к потенциации кортико-стриатных входов к стрионигральным клеткам и депрессии кортико-стриатных входов к стриопаллидарным клеткам, так что пропускная способность прямого пути от БГ через таламус к ассоциативной слуховой коре возрастает [25]. Если бы такой механизм действительно имел место и два пути через БГ функционировали параллельно, при использовании антагонистов рецепторов D2 для лечения пациентов с шизофренией со СВГ пропускная способность прямого пути через БГ не должна была бы уменьшаться, так как на стрионигральных клетках этих рецепторов нет. Поэтому использование антагонистов рецепторов D2 вряд ли может быть очень эффективным для подавления восприятия СВГ, однако именно такие препараты широко применяют для ослабления позитивных симптомов шизофрении [67].

После предложенного нами механизма участия БГ в обработке сенсорной информации [7, 63] появились и другие работы, посвященные участию БГ в активности, не связанной с движением, в частности, в речевой активности (см. обзор [68]). Однако и в указанном обзоре обсуждается идея параллельного конкурирующего функционирования прямого и непрямого путей через БГ. Согласно такому функционированию по прямому пути через БГ осуществляется некое действие, а по непрямому — его совершение подавляется. Хотя эта идея, предложенная в работе [69], продолжает использоваться в течение многих лет, нами было указано на то, что такой параллельный механизм не согласуется с рядом известных экспериментальных данных [62]. В частности, показано, что один и тот же нейрон новой коры иннервирует как стрионигральные, так и стриопаллидарные клетки, поэтому он не может одновременно участвовать в двух разнонаправленных процессах. Подробное сравнение широко используемого механизма и предложенного нами механизма синергичного функционирования двух путей через БГ приведено в работе [70]. В этой работе были даны ссылки на экспериментальные данные, свидетельствующие в пользу правильности предложенного нами механизма. Позднее получены и другие свидетельства в его пользу. Например, показано, что при выполнении действия оба пути через БГ функционируют одновременно и скоординировано [71], а подавление действия является активным процессом, требующим

определенного дополнительного сигнала из фронтальной коры [72, 73]. Такой сигнал должен подавлять активность определенной группы нейронов в моторной коре, каждый из которых иннервирует и стрионигральные, и стриопаллидарные клетки.

ПРЕДЛАГАЕМЫЕ ПОДХОДЫ К ОСЛАБЛЕНИЮ ВОСПРИЯТИЯ СЛУХО-ВЕРБАЛЬНЫХ ГАЛЛЮЦИНАЦИЙ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Из предлагаемого в настоящей работе механизма восприятия СВГ следует, что для их ослабления необходимо уменьшить растормаживание и усилить ингибирование со стороны БГ нейронов различных ядер таламуса, включая ВКТ, а также НД, ППЯ и МДЯ, так как это приведет к снижению возбуждения нейронов различных слуховых и других областей коры. Следует отметить, что слуховая часть стриатума (задняя подобласть дорзального стриатума) получает конвергентные проекции как от ВКТ, так и от слуховой коры (см. рис. 1). При этом вход из ВКТ достаточно сильный, так как показано, что временное подавление проекций из ВКТ в стриатум снижает реакции шипиковых клеток на звук в широком диапазоне частот [74]. Поэтому можно полагать, что усиление ингибирования ВКТ со стороны БГ и ослабление возбуждения ВКТ со стороны НД и ППЯ, также находящихся под тормозным контролем со стороны БГ, не только непосредственно снизит активность слуховой коры, но и ухудшит прохождение сигналов через БГ и будет препятствовать растормаживанию.

Как указано в наших предшествующих работах, на функционирование БГ могут влиять кроме дофамина такие нейромодуляторы, как аденозин, ацетилхолин, опиоиды и каннабиноиды [62, 63, 75—77], поскольку на нейронах стриатума располагаются чувствительные к ним рецепторы разных типов (см. рис. 2). С учетом известных данных о расположении рецепторов на нейронах стриатума, таламуса и коры, а также сформулированных нами унифицированных правил модуляции [40, 41, 62], можно полагать, что для ослабления восприятия СВГ могут быть полезны те вещества, воздействие которых на чувствительные к ним рецепторы будет способствовать усилению ингибирования клеток-мишеней выходных ядер БГ. Поскольку обычно используют системное введение препаратов, при их выборе нужно учитывать то обстоятельство, что рецепторы одного и того же типа располагаются не только на шипиковых клетках, но также на пирамидных и ГАМКергических нейронах новой коры и таламуса [64].

Как отмечено в разделе “Введение”, в настоящее время для лечения позитивных симптомов шизофрении используют антагонисты дофаминовых

рецепторов D2 [1]. В частности, широко применяются антипсихотик первого поколения блокатор рецепторов D2 галоперидол [67]. Для ослабления галлюцинаций более эффективны такие антипсихотические препараты, как оланзапин, амисульприд, зипрасидон и кветиапин [78]. Хотя на протяжении десятилетий для лечения шизофрении использовали антипсихотические вещества, уменьшающие избыточную дофаминергическую передачу в ассоциативном стриатуме, эти вещества также блокировали дофаминергическую передачу в дорзальном стриатуме, приводя к двигательным расстройствам [79]. К наиболее существенным побочным эффектам галоперидола относят экстрапирамидные расстройства (например, дискинезию). С точки зрения предложенного нами ранее механизма функционирования моторной цепи К—БГ—Т—К [61, 62], побочные эффекты являются следствием блокады рецепторов D2 на стриопаллидарных нейронах, которая приводит к увеличению ингибирования через непрямой путь в БГ нейронов релейного вентролатерального ядра таламуса, возбуждающего моторную кору.

Ранее нами было указано на то, что воздействие антагонистов A2A рецепторов оказывает такое же воздействие на функционирование моторной цепи К—БГ—Т—К, как агонисты рецепторов D2 [61, 62]. Из предлагаемого в настоящей работе механизма следует, что использование агонистов A2A рецепторов, как и использование антагонистов рецепторов D2, могло бы способствовать увеличению ингибирования нейронов ВКТ и ослаблению восприятия галлюцинаций. Однако это может привести к такому же ухудшению двигательной активности и дискинезии, что и антагонисты рецепторов D2. Поэтому мы полагаем, что использование агонистов A2A для ослабления восприятия СВГ рецепторов нежелательно.

Использование агонистов аденозиновых A1 рецепторов. Как отмечено выше, в восприятии СВГ участвует первичная слуховая кора — поле A1. С учетом известных экспериментальных данных о том, что нейроны поля A1 иннервируют преимущественно стрионигральные клетки, можно полагать, что нейронная цепь поле A1—БГ—Т—поле A1 включает только прямой путь через БГ [6]. Поэтому из предлагаемого механизма восприятия слуховых галлюцинаций следует, что использование агонистов, располагающихся на стрионигральных клетках аденозиновых A1 рецепторов, которое должно способствовать индукции на них ДД и ослаблению растормаживания через прямой путь в БГ нейронов НД, ВКТ, подушки таламуса, МДЯ и ППЯ. В свою очередь, это приведет к уменьшению возбуждения их клеток-мишеней в поле A1, а также в высших слуховых и префронтальных областях коры.

Известно, что аденозиновые A1 рецепторы имеются также в различных подобластях слуховой

коры и в ВКТ [80]. При этом плотность A1 рецепторов, которая высока в хвостатом ядре и скорлупе стриатума, а также в ПЯ, очень высокая в ВКТ и некоторых других ядрах таламуса [81]. Из сформулированных нами правил модуляции [40] следует, что активация постсинаптических A1 рецепторов должна способствовать индукции ДД и/или препятствовать индукции ДП на возбудительных входах к нейронам коры и таламуса. Действительно, показано, что воздействие на аденозиновые A1 рецепторы препятствует индукции ДП на таламокортикальных входах в слуховую кору взрослых мышей, вызванной активацией мускариновых M1 рецепторов [82]. То, что активация M1 рецепторов должна способствовать индукции ДП, также следует из правил модуляции [40].

Таким образом, использование агонистов A1 рецепторов может не только усилить ингибирование нейронов ВКТ, но и снизить активность нейронов таламуса и коры непосредственно, облегчая индукцию ДД на их возбудительных входах. В результате восприятие СВГ будет затруднено. Из изложенного выше следует, что агонисты A1 рецепторов потенциально могут использоваться в качестве препарата для ослабления СВГ.

Использование агонистов мускариновых M4 рецепторов. Из предлагаемого механизма следует также, что для ослабления восприятия галлюцинаций могут быть полезны агонисты M4 рецепторов, которые располагаются на стрионигральных шипиковых клетках, поскольку их активация, как и активация аденозиновых A1 рецепторов, должна способствовать индукции ДД на этих клетках и ослаблению растормаживания через прямой путь в БГ их клеток-мишеней, включая ВКТ.

В пользу этого следствия могут служить данные о том, что агонист мускариновых рецепторов подтипа M(1)/M(4) ксаномелин, используемый для лечения болезни Альцгеймера, мог уменьшать галлюцинации [83]. Согласно предлагаемому механизму воздействие на M1 рецепторы на стриопаллидарных клетках, способствуя индукции на них ДП, может дополнительно усилить ингибирование нейронов ВКТ через непрямой путь в БГ. По-видимому, поэтому одновременная активация M1 и M4 рецепторов может эффективно ослаблять восприятие галлюцинаций. Предварительные исследования подтвердили, что использование ксаномелина может являться одним из новых подходов к лечению шизофрении [84].

Хотя использование ксаномелина для лечения шизофрении было прекращено из-за побочных эффектов, связанных с холинергическими влияниями, он продолжает оставаться важной мишенью при разработке лекарств, потенциально полезных для лечения симптомов шизофрении [85, 86], поскольку продолжается поиск веществ для ослабления вызываемых им побочных эффектов.

В частности, появились данные о том, что периферические холинергические эффекты ксаномелина можно частично снизить с помощью тропия, который является периферически ограниченным антагонистом мускариновых рецепторов [87]. Возможность использования комбинации ксаномелин—тропий в настоящее время находится на III стадии исследований [88].

Важно отметить, что у ксаномелина небольшое сродство или вообще отсутствует сродство с дофаминовыми рецепторами [89]. Вследствие этого он уменьшает психотические симптомы у пациентов с болезнью Альцгеймера и психотические проявления у грызунов, не вызывая экстрапирамидных побочных эффектов в терапевтически значимых дозах [89]. Известно, что мускариновые рецепторы имеются в ППЯ, холинергические нейроны которого способствуют усилению активности дофаминергических клеток ЧВк и ВПП, которую снижал агонист мускариновых рецепторов [90]. Неспецифический антагонист мускариновых рецепторов скополамин, наоборот, усиливал активность дофаминергических клеток за счет растормаживания холинергических нейронов ППЯ [91] и способствовал появлению слуховых галлюцинаций [92]. С учетом правил модуляции [40], снижение активности холинергических нейронов ППЯ могло быть связано с воздействием на М2 и М4 рецепторы. В мозге больных шизофренией холинергические нейроны ППЯ обнаружены в вдвое большем количестве, чем у здоровых людей [90]. Эти данные позволили авторам указанной работы предположить, что одна из стратегий лечения шизофрении может основываться на ингибировании холинергических нейронов ППЯ. Из предлагаемого нами механизма следует, что при системном использовании агонистов М4 рецепторов не только увеличится ингибирование нейронов ППЯ со стороны БГ, но и снизится активность дофаминергических клеток за счет непосредственного воздействия на ППЯ.

Использование антагонистов δ -опиоидных рецепторов. Ранее нами был проведен анализ возможных изменений функционирования нейронной сети К—БГ—Т—К при воздействии на связанные с Gq/0 белками опиоидные рецепторы [63, 76]. Были учтены известные из литературных источников данные о том, что в матриксе стриатума μ -опиоидные рецепторы располагаются на стрионигральных клетках, а δ -опиоидные рецепторы — на стриопаллидарных клетках, тогда как μ -опиоидные рецепторы располагаются на стрионигральных клетках в стриозомах стриатума (см. рис. 2). Из результатов анализа следовало, что использование агонистов μ - и δ -опиоидных рецепторов и/или антагонистов μ -опиоидных рецепторов может привести к усилению растормаживания клеток-мишеней БГ [63, 76]. В таком случае можно полагать, что противоположное воздействие на

указанные рецепторы может привести к усилению ингибирования клеток-мишеней БГ и ослаблению восприятия галлюцинаций.

Нами также было отмечено, что возвратные коллатерали шипиковых клеток, а также коллатерали холинергических интернейронов стриатума, оканчивающиеся на шипиковых клетках, образуют петли отрицательной обратной связи, которые позволяют опиоидным пептидам и веществу Р регулировать и стабилизировать активность нейронов выходных ядер БГ [76]. Этот эффект связан с выделением вещества Р из аксонных окончаний стрионигральных клеток и энкефалина из аксонных окончаний стриопаллидарных клеток, которые, воздействуя на НК- и δ -опиоидные рецепторы на холинергических интернейронах, влияют на выделение ацетилхолина и степень активации мускариновых рецепторов на шипиковых клетках (см. рис. 2).

Из предлагаемого в настоящей работе механизма следует, что использование антагонистов δ -опиоидных рецепторов, которое должно препятствовать индукции ДД на стриопаллидарных клетках, может приводить к такому же эффекту, что и использование антагонистов рецепторов Д2. Это позволило бы уменьшить дозы антагонистов рецепторов Д2. Хотя в результате использования антагонистов δ -опиоидных рецепторов и последующего увеличения активности стриопаллидарных клеток должно увеличиться выделение энкефалина, однако это не приведет к уменьшению активности холинергических интернейронов, поскольку антагонисты должны действовать и на располагающиеся на них δ -опиоидные рецепторы. Вследствие этого не уменьшится активация М4 рецепторов на стрионигральных клетках и не уменьшится растормаживание нейронов ВКТ и ППЯ через прямой путь в БГ, что ухудшит восприятие слуховых галлюцинаций.

Ослабить восприятию галлюцинаций может также инактивация μ -опиоидных рецепторов на ГАМКергических стрионигральных нейронах в стриозомах стриатума, проецирующих на дофаминергические нейроны. Эта инактивация должна способствовать увеличению возбуждения ГАМКергических шипиковых клеток и усилению оказываемого ими тормозного воздействия на дофаминергические нейроны в ЧВк и ВПП. (Следует отметить, что на самих дофаминергических нейронах μ -рецепторы не обнаружены [93].) Последующее уменьшение выделения дофамина в стриатуме должно ухудшить обработку слуховой информации в цепях К—БГ—Т—К.

Имеются экспериментальные свидетельства того, что антагонисты опиоидных рецепторов при лечении шизофрении ослабляют побочные эффекты использования антипсихотических веществ [94]. Клинические исследования показали,

что при лечении шизофрении атипичным антипсихотиком оланзапином в комбинации с самидорфаном, который является неизбирательным антагонистом опиоидных рецепторов, побочные экстрапирамидные эффекты были значительно меньше по сравнению с другими методами лечения [94]. По-видимому, при комбинированном использовании доза антипсихотиков была снижена. Следует, однако, иметь в виду, что использование антагонистов δ -опиоидных рецепторов также может приводить к побочным эффектам. Так, показано, что у генно-модифицированных мышей без этих рецепторов или при использовании антагониста δ -опиоидных рецепторов налтриндола ухудшалось гиппокамп-зависимое обучение [95].

Из предлагаемого механизма следует также, что ухудшить обработку звуковой информации и ослабить восприятие звуковых галлюцинаций могла бы активация κ -опиоидных рецепторов на стрионигральных клетках матрикса. Однако κ -опиоидные рецепторы имеются и на нейронах других структур, включая островковую кору [96]. Кроме того, показано, что активация κ -опиоидных рецепторов приводит к снижению выделения ацетилхолина в стриатуме [97]. Последующее ослабление воздействия на мускариновые рецепторы на шипиковых клетках должно способствовать уменьшению ингибирования клеток-мишеней выходных ядер БГ и, следовательно, улучшить восприятие галлюцинаций. По-видимому, преобладает именно такой эффект, так как использование высокоизбирательного агониста κ -опиоидных рецепторов сальвинорин А приводило к зрительным галлюцинациям [98].

Использование антагонистов каннабиноидных СВ1 рецепторов. Для шизофрении характерны нарушения каннабиноидной системы [99], а употребление каннабиса увеличивает риск развития шизофрении и ухудшает симптомы заболевания [100]. Подростки, употреблявшие каннабис или синтетические каннабиноиды, значительно чаще сообщали о слуховых галлюцинациях, чем те, кто этого не делали [101]. Синтетические каннабиноиды, использование которых вызывает галлюцинации, имеют хорошую связываемость с каннабиноидными СВ1 рецепторами [102]. Согласно предложенному нами ранее механизму, каннабиноиды, как и опиоиды могут вызывать галлюцинации благодаря тому, что способствуют ДД корковых входов к ГАМКергическим шипиковым нейронам стриосом стриатума, проецирующимся на дофаминергические клетки, растормаживанию последних и повышению концентрации дофамина в стриатуме [103]. На то что одной из причин, вызываемых тетрагидроканнабинолом, психоактивных эффектов является увеличение активности дофаминергических нейронов и повышению уровня дофамина в мозге, указано и в работе [104]. Эти данные позволяют предположить, что использование антагонистов СВ1

рецепторов, препятствующее повышению уровня дофамина, должно способствовать уменьшению воздействия на рецепторы D2 на стриопаллидарных нейронах, что ухудшит условия для восприятия СВГ. Имеются данные об использовании антагонистов СВ1 рецепторов для лечения шизофрении [105].

Известно также, что СВ1 рецепторы располагаются и на ГАМКергических нейронах РТЯ, а в присутствии антагониста СВ1 рецепторов полностью подавляется торможение в синапсах, связывающих нейроны РТЯ [106]. Известно также, что ГАМКергические синапсы, образованные аксонными коллатеральными нейронами РТЯ на нейронах внутри РТЯ и на релейных клетках таламуса, играют важную роль в активации таламической сети. Антагонисты СВ1 рецепторов могут ослабить торможение нейронов РТЯ, включая те из них, которые проецируются в таламус. Последующее увеличение активности этих нейронов РТЯ должно усилить ингибирование нейронов в релейных ядрах таламуса (к которым относится и ВКТ). Это приведет к снижению возбуждения нейронов коры и ухудшит условия для восприятия СВГ. Возможность поиска новых лекарственных средств для лечения шизофрении за счет восстановления нормального функционирования РТЯ обсуждается в работе [33].

Примечательно, что на ГАМКергических нейронах РТЯ располагаются также дофаминовые рецепторы D4, у которых высокое сродство с атипичным нейролептиком клозапином, который является блокатором дофаминовых рецепторов [107]. Из правил модуляции следует, что блокада постсинаптических D4 рецепторов типов должна улучшать условия для индукции ДП возбуждения нейронов РТЯ. Вследствие этого вызванное клозапином увеличение активности нейронов РТЯ может способствовать усилению ингибирования их клеток-мишеней в ВКТ, что приведет к ослаблению восприятия СВГ.

Вклад употребления каннабиса в развитие шизофрении связывают и с нарушением регуляции эндогенной каннабиноидной системы в тормозных цепях ПФК [100]. При исследовании этой системы в ПФК больных шизофренией был обнаружен более высокий уровень каннабиноидов, а также их более сильное связывание с СВ1 рецепторами, которые располагаются на тормозных интернейронах [100]. Имеются и данные о том, что при шизофрении плотность СВ1 рецепторов в некоторых частях ПФК и спинномозговой жидкости увеличена [108]. Поскольку использование антагонистов СВ1 рецепторов должно препятствовать индукции ДД возбуждения тормозных интернейронов, их активность будет выше, что приведет к уменьшению возбуждения пирамидных нейронов ПФК. В свою очередь, это должно ухудшить восприятие галлюцинаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание механизмов появления СВГ и поиск причинно-следственной связи между разными видами патологий при шизофрении также является важным [109]. Однако в настоящей работе проведен анализ только механизмов восприятия СВГ при шизофрении, но не механизмов их возникновения и участия в этом эмоций, памяти и внимания. Кроме шизофрении, слуховые галлюцинации часто возникают при биполярном расстройстве, пограничном расстройстве личности, сильной депрессии с психотическими чертами и посттравматическом стрессовом расстройстве у жертв преступлений и стихийных бедствий, а также участников военных действий. Известно, что СВГ могут возникать и в отсутствие психических или неврологических расстройств, а также без злоупотребления психоактивными веществами [110]. Показано, что СВГ у пациентов с пограничным расстройством личности феноменологически аналогичны таковым при шизофрении [111]. Однако имеются и данные о том, что феноменологические особенности СВГ при разных психических расстройствах могут различаться, а симптомы связаны с изменениями в конкретных структурах ЦНС и с нарушениями их функционирования [112]. У психотических и не психотических субъектов во время СВГ наблюдали несколько общих областей активации, включая, в частности, нижнюю лобную извилину, островок, верхневисочную извилину. Эти данные указывают на участие в СВГ одной и той же кортикальной сети [110]. С точки зрения предлагаемого механизма, независимо от причины возникновения слуховых галлюцинаций, в их восприятии должны участвовать одни и те же нейронные цепи К—БГ—Т—К.

Известно, что СВГ препятствуют способности обращать внимание на внешний мир вокруг пациента, воспринимать звуки обращенной к ним речи, а также подавлять “голоса”, когда они возникают [113]. Кроме того, “голоса” истощают когнитивные способности пациентов с шизофренией. Поэтому нейронные основы как возникновения СВГ, так и аспекты внимания и когнитивного контроля этих СВГ продолжают исследовать в целях поиска возможностей их ослабления и устранения. Если СВГ оказывает значительное влияние на повседневное функционирование пациентов, используют антипсихотические препараты, стимуляцию мозга и когнитивно-поведенческую терапию. В некоторых случаях при лечении СВГ эффективной являлась повторная низкочастотная транскраниальная магнитная стимуляция [114]. Примечательно, что нейронные мишени разных методов лечения в значительной степени перекрываются с областями мозга, вовлеченными в СВГ. Это позволило предположить, что эффективность лечения соответствует нормализации активности

структур мозга, связанных с СВГ [115]. Так, транскраниальная магнитная стимуляция, улучшавшая клинические симптомы у пациентов с СВГ, вызвала изменения функциональных связей внутри слуховой сети и связей фронтальных областей коры с ПЯ [116, 117]. Кроме того, она влияла на связи между языковой сетью и сетью режима покоя (включающей мПфК, заднюю часть поясной извилины и прилежащие части предклинья) [116, 117]. Улучшение симптомов СВГ с помощью атипичных антипсихотиков также связано с изменениями функциональных связей в цепи слух—память—язык [118].

Из проведенного нами анализа влияния различных нейромодуляторов на функционирование нейронных цепей К—БГ—Т—К, связанных с обработкой речи, следует, что для нормализации активности в этих цепях и ослабления восприятия галлюцинаций могут быть полезны агонисты аденозиновых А1 и мускариновых М4 рецепторов, а также антагонисты δ -опиоидных и каннабиноидных СВ1 рецепторов. Поскольку предлагаемые вещества или их сочетания непосредственно не влияют на дофаминергическую систему, их использование не должно вызывать таких выраженных побочных эффектов, как широко применяемые антагонисты рецепторов D2. Не исключено, что предлагаемые вещества могут быть полезны для поиска методов ослабления слуховых галлюцинаций при различных неврологических заболеваниях. Имеются данные о том, что у людей, обращающихся за помощью в связи с СВГ, часто встречаются мультимодальные галлюцинации [119]. Нами дано обоснование того, что механизм участия цепей К—БГ—Т—К в обработке информации однотипен для разных сенсорных модальностей [7]. Поэтому не исключено, что для ослабления восприятия зрительных галлюцинаций могут быть полезны те же методы, что и для ослабления СВГ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет, что у него нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Faden J., Citrome L.* // Med. Clin. North Am. 2023. V. 107. № 1. P. 61—72.
2. *Hugdahl K., Sommer I.E.* // Schizophr. Bull. 2018. V. 44. № 2. P. 234—241.
3. *Gottesmann C.* // Psychiatry Clin. Neurosci. 2002. V. 56. № 4. P. 345—354.

4. *Middleton F.A., Strick P.L.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996. V. 93. № 16. P. 8683—8687.
5. *Behrendt R.P.* // Conscious Cogn. 2003. V. 12. № 3. P. 413—451.
6. *Силькис И.Г.* // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 3. С. 60—75.
7. *Силькис И.Г.* // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46. № 3. С. 76—92.
8. *Thomas F., Moulier V., Valéro-Cabré A., Januel D.* // Rev. Neurol. (Paris). 2016. V. 172. № 11. P. 653—679.
9. *Huang J., Zhuo C., Xu Y., Lin X.* // Neuroscience. 2019. V. 410. P. 59—67.
10. *Okuneye V.T., Meda S., Pearlson G.D., Clementz B.A., Keshavan M.S., Tamminga C.A., Ivleva E., Sweeney J.A., Gershon E.S., Keady S.K.* // Neuroimage Clin. 2020. V. 27. P. 102358.
11. *Lavigne K.M., Woodward T.S.* // Hum. Brain Mapp. 2018. V. 39. № 4. P. 1582—1595.
12. *Fuentes-Claramonte P., Soler-Vidal J., Salgado-Pineda P., Ramiro N., Garcia-Leon M.A., Cano R., Arévalo A., Munuera J., Portillo F., Panicali F., Sarró S., Pomarol-Clotet E., McKenna P., Hinzen W.* // Neuroimage Clin. 2022. V. 34. P. 103007.
13. *Chhabra H., Selvaraj S., Sreeraj V.S., Damodharan D., Shivakumar V., Kumar V.* // Asian J. Psychiatr. 2022. V. 73. P. 103127.
14. *Thoma R.J., Meier A., Houck J., Clark V.P., Lewine J.D., Turner J., Calhoun V., Stephen J.* // Schizophr. Res. 2017. V. 188. P. 125—131.
15. *Jones S.R.* // Schizophr. Bull. 2010. V. 36. № 3. P. 566—575.
16. *Schnakenberg Martin A.M., Bartolomeo L., Howell J., Hetrick W.P., Bolbecker A.R., Breier A., Kidd G., O'Donnell B.F.* // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2018. V. 268. № 7. P. 653—661.
17. *Kompus K., Falkenberg L.E., Bless J.J., Johnsen E., Kroken R.A., Kråkvik B., Larøi F., Løberg E-M., Vedul-Kjelsås E., Westerhausen R., Hugdahl K.* // Front. Hum. Neurosci. 2013. V. 7. P. 144.
18. *Ikuta T., DeRosse P., Argyelan M., Karlsgodt K.H., Kingsley P.B., Szeszko P.R., Malhotra A.K.* // Behav. Brain Res. 2015. V. 295. P. 78—81.
19. *Li B., Cui L.B., Xi Y.B., Friston K.J., Guo F., Wang H.N., Zhang L.C., Bai Y.H., Tan Q.R., Yin H., Lu H.* // Neurosci. Bull. 2017. V. 33. № 3. P. 281—291.
20. *Perez-Rando M., Elvira U.K.A., García-Martí G., Gadea M., Aguilar E.J., Escarti M.J., Ahulló-Fuster M.A., Grasa E., Corripio I., Sanjuan J., Nacher J.* // Neuroimage Clin. 2022. V. 35. P. 103070.
21. *van Lutterveld R., Diederer K.M., Koops S., Begemann M.J., Sommer I.E.* // Schizophr. Res. 2013. V. 145. № 1—3. P. 27—32.
22. *Avram M., Brandl F., Knolle F., Cabello J., Leucht C., Scherr M., Mustafa M., Koutsouleris N., Leucht S., Ziegler S., Sorg C.* // Brain. 2020. V. 143. № 11. P. 3495—3505.
23. *Mancini V., Zöllner D., Schneider M., Schaer M., Eliez S.* // Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging. 2020. V. 5. № 9. P. 875—890.
24. *Marschall T.M., Ćurčić-Blake B., Brederoo S.G., Renken R.J., Linszen M.M.J., Koops S., Sommer I.E.C.* // Cortex. 2021. V. 136. P. 1—13.
25. *Horga G., Abi-Dargham A.* // Nat. Rev. Neurosci. 2019. V. 20. № 12. P. 763—778.
26. *Musiek F.E., Morris S., Ichiba K., Clark L., Davidson A.J.* // J. Am. Acad. Audiol. 2021. V. 32. № 3. P. 195—210.
27. *Mou X., Bai F., Xie C., Shi J., Yao Z., Hao G., Chen N., Zhang Z.* // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2013. V. 44. P. 265—270.
28. *Barber L., Reniers R., Uptegrove R.* // Transl. Psychiatry. 2021. V. 11. № 1. P. 582.
29. *Marino M., Spironelli C., Mantini D., Craven A.R., Ersland L., Angrilli A., Hugdahl K.* // J. Psychiatr. Res. 2022. V. 55. P. 24—32.
30. *Castner S.A., Goldman-Rakic P.S.* // Biol. Psychiatry. 2003. V. 54. № 2. P. 105—110.
31. *Fuentes-Claramonte P., Soler-Vidal J., Salgado-Pineda P., García-León M.Á., Ramiro N., Santo-Angles A., Llanos Torres M., Tristany J., Guerrero-Pedraza A., Munuera J., Sarró S., Salvador R., Hinzen W., McKenna P.J., Pomarol-Clotet E.* // Sci. Rep. 2021. V. 11. № 1. P. 18890.
32. *Ferrarelli F., Tononi G.* // Schizophr. Bull. 2011. V. 37. № 2. P. 306—315.
33. *Behrendt R.P., Young C.* // Behav. Brain Sci. 2004. V. 27. № 6. P. 771—787.
34. *Pratt J.A., Morris B.J.* // J. Psychopharmacol. 2015. V. 29. № 2. P. 127—137.
35. *Snyder G.L., Vanover K.E.* // Adv. Neurobiol. 2017. V. 17. P. 385—409.
36. *Kessler R.M., Woodward N.D., Riccardi P., Li R., Ansari M.S., Anderson S., Dawant B., Zald D., Meltzer H.Y.* // Biol. Psychiatry. 2009. V. 65. № 12. P. 1024—1031.
37. *Abi-Dargham A.* // In: J. Neuropsychopharmacol. 2004. V. 7. Suppl 1. P. S1—S5.
38. *Schmack K., Bosc M., Ott T., Sturgill J.F., Kepecs A.* // Science. 2021. V. 372. № 6537. eabf4740.
39. *Takahashi H., Higuchi M., Suhara T.* // Biol. Psychiatry. 2006. V. 59. № 10. P. 919—928.
40. *Силькис И.Г.* // Успехи физиол. наук. 2002. Т. 33. № 1. С. 40—56.
41. *Силькис И.Г.* // Журн. высш. нерв. деят. 2002. Т. 52. № 4. С. 392—405.
42. *Bleickardt C.J., Lashomb A.L., Merkel C.E., Hodgson R.A.* // Parkinsons Dis. 2012. V. 2012. P. 591094.

43. Cleghorn J.M., Franco S., Szechtman B., Kaplan R.D., Szechtman H., Brown G.M., Nahmias C., Garnett E.S. // *Am. J. Psychiatry*. 1992. V. 149. № 8. P. 1062—1069.
44. Horga G., Parellada E., Lomeña F., Fernández-Egea E., Mané A., Font M., Falcón C., Konova A.B., Pavia J., Ros D., Bernardo M. // *J. Psychiatry Neurosci*. 2011. V. 36. № 5. P. 312—321.
45. Zhuo C., Zhu J., Qin W., Qu H., Ma X., Yu C. // *Br. J. Psychiatry*. 2017. V. 210. № 3. P. 209—215.
46. Salisbury D.F., Wang Y., Yeh F.C., Coffman B.A. // *Schizophr. Bull.* 2021. V. 47. № 1. P. 149—159.
47. Cui L.B., Liu L., Guo F., Chen Y.C., Chen G., Xi M., Qin W., Sun J.-B., Li C., Xi Y.-B., Wang H.-N., Yin H. // *Radiology*. 2017. V. 283. № 3. P. 810—819.
48. Cui L.B., Liu K., Li C., Wang L.X., Guo F., Tian P., Wu Y.J., Guo L., Liu W.M., Xi Y.B., Wang H.N., Yin H. // *Schizophr. Res.* 2016. V. 173. № 1-2. P. 13—22.
49. Chen C., Wang G.H., Wu S.H., Zou J.L., Zhou Y., Wang H.L. // *Curr. Med. Sci.* 2020. V. 40. № 5. P. 979—984.
50. Ćurčić-Blake B., Ford J.M., Hubl D., Orlov N.D., Sommer I.E., Waters F., Allen P., Jardri R., Woodruff P.W., David O., Mulert C., Woodward T.S., Aleman A. // *Prog. Neurobiol.* 2017. V. 148. P. 1—20.
51. Avram M., Brandl F., Bäuml J., Sorg C. // *Neuropsychopharmacology*. 2018. V. 43. № 11. P. 2239—2248.
52. Phillips D.P., Irvine D.R. // *J. Neurophysiol.* 1979. V. 42. Pt 1. P. 123—136.
53. Joel D., Weiner I. // *Neuroscience*. 2000. V. 96. № 2. P. 451—474.
54. Yeterian E.H., Pandya D.N. // *J. Comp. Neurol.* 1998. V. 399. P. 384—402.
55. Reale R.A., Imig T.J. // *Neuroscience*. 1983. V. 8. № 1. P. 67—86.
56. Kaas J.H., Hackett T.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. V. 97. P. 11793—11799.
57. Hackett T.A., Stepniewska I., Kaas J.H. // *J. Comp. Neurol.* 1998. V. 400. P. 271—286.
58. Shammah-Lagnado S.J., Alheid G.F., Heimer L. // *J. Comp. Neurol.* 1996. V. 376. P. 489—507.
59. Aleman A., Bocker K.B., Hijman R., de Haan E.H., Kahn R.S. // *Schizophr. Res.* 2003. V. 64. № 2-3. P. 175—185.
60. Zmigrod L., Garrison J.R., Carr J., Simons J.S. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016. V. 69. P. 113—123.
61. Силькис И.Г. // *Журн. высш. нерв. деят.* 2001. Т. 51. № 3. С. 293—302.
62. Silkis I. // *Biosystems*. 2001. V. 59. № 1. P. 7—14.
63. Silkis I.G. // *Нейрохимия*. 2007. Т. 24. № 4. С. 297—303.
64. Силькис И.Г. // *Нейрохимия*. 2014. Т. 31. № 4. С. 287—299.
65. Hoffman R.E., Fernandez T., Pittman B., Hampson M. // *Biol. Psychiatry*. 2011. V. 69. № 5. P. 407—414.
66. Hoffman R.E., Hampson M. // *Front. Hum. Neurosci.* 2012. V. 6. P. 6.
67. Fink-Jensen A. // *Dan. Med. Bull.* 2000. V. 47. № 3. P. 151—167.
68. Eisinger R.S., Urdaneta M.E., Foote K.D., Okun M.S., Gunduz A. // *Front. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 385.
69. Gurney K., Prescott T.J., Redgrave P. // *Biol. Cybern.* 2001. V. 84. P. 401—410.
70. Силькис И.Г. // *Нейрохимия*. 2013. Т. 30. № 4. С. 305—313.
71. Tecuapetla F., Jin X., Lima S.Q., Costa R.M. // *Cell*. 2016. V. 166. № 3. P. 703—715.
72. Guo Y., Schmitz T.W., Mur M., Ferreira C.S., Anderson M.C. // *Neuropsychologia*. 2018. V. 108. P. 117—134.
73. Tatz J.R., Soh C., Wessel J.R. // *J. Neurosci.* 2021. V. 41. № 42. P. 8826—8838.
74. Chen L., Wang X., Ge S., Xiong Q. // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 1. P. 418.
75. Силькис И.Г. // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2002. Т. 88. № 2. С. 144—157.
76. Силькис И.Г. // *Успехи физиол. наук*. 2003. Т. 34. № 4. С. 54—74.
77. Силькис И.Г. // *Журн. высш. нерв. деят.* 2004. Т. 54. № 6. С. 734—749.
78. Sommer I.E., Slotema C.W., Daskalakis Z.J., Derks E.M., Blom J.D., van der Gaag M. // *Schizophr. Bull.* 2012. V. 38. № 4. P. 704—714.
79. Citrome L., Meyer J.M. // *J. Clin. Psychiatry*. 2023. V. 84. № 4. sunscz3001sho.
80. Hackett T.A. // *Anat. Rec. (Hoboken)*. 2018. V. 301. № 11. P. 1882—1905.
81. Goodman R.R., Synder S.H. // *J. Neurosci.* 1982. V. 2. № 9. P. 1230—1241.
82. Chun S., Bayazitov I.T., Blundon J.A., Zakharenko S.S. // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 17. P. 7345—7357.
83. Mirza N.R., Peters D., Sparks R.G. // *CNS Drug. Rev.* 2003. V. 9. № 2. P. 159—186.
84. Shekhar A., Potter W.Z., Lightfoot J., Lienemann J., Dubé S., Mallinckrodt C., Bymaster F.P., McKinzie D.L., Felder C.C. // *Am. J. Psychiatry*. 2008. V. 165. № 8. P. 1033—1039.
85. Barak S., Weiner I. // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011. V. 14. № 9. P. 1233—1246.
86. Yohn S.E., Weiden P.J., Felder C.C., Stahl S.M. // *Trends Pharmacol. Sci.* 2022. V. 43. № 12. P. 1098—1112.
87. Brannan S.K., Sawchak S., Miller A.C., Lieberman J.A., Paul S.M., Breier A. // *N. Engl. J. Med.* 2021. V. 384. № 8. P. 717—726.
88. Kidambi N., Elsayed O.H., El-Mallakh R.S. // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2023. V. 19. P. 1145—1151.

89. *Andersen M.B., Fink-Jensen A., Peacock L., Gerlach J., Bymaster F., Lundbaek J.A., Werge T.* // *Neuropsychopharmacology*. 2003. V. 28. № 6. P. 1168—1175.
90. *Yeomans J.S.* // *Neuropsychopharmacology*. 1995. V. 12. № 1. P. 3—16.
91. *Chapman C.A., Yeomans J.S., Blaha C.D., Blackburn J.R.* // *Neuroscience*. 1997. V. 76. № 1. P. 177—186.
92. *Warburton D.M., Wesnes K., Edwards J., Larrad D.* // *Neuropsychobiology*. 1985. V. 14. № 4. P. 198—202.
93. *Herkenham M., Little M.D., Bankiewicz K., Yang S.C., Markey S.P., Johannessen J.N.* // *Neuroscience*. 1991. V. 40. № 1. P. 133—158.
94. *Haddad H.W., Boardman E., Williams B., Mouhaffel R., Kaye A.M., Kaye A.D.* // *Health Psychol. Res.* 2022. V. 10. № 3. P. 34224.
95. *Le Merrer J., Rezai X., Scherrer G., Becker J.A., Kieffer B.L.* // *Neuropsychopharmacology*. 2013. V. 38. № 6. P. 1050—1059.
96. *Izenwasser S., Staley J.K., Cohn S., Mash D.C.* // *Life Sci.* 1999. V. 65. № 9. P. 857—862.
97. *Schoffelmeer A.N., Hogenboom F., Mulder A.H.* // *Br. J. Pharmacol.* 1997. V. 122. № 3. P. 520—524.
98. *Babu K.M., McCurdy C.R., Boyer E.W.* // *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2008. V. 46. № 2. P. 146—152.
99. *Cohen M., Solowij N., Carr V.* // *Aust. NZ J. Psychiatry*. 2008. V. 42. № 5. P. 357—368.
100. *Volk D.W., Lewis D.A.* // *Biol. Psychiatry*. 2016. V. 79. № 7. P. 595—603.
101. *Hotham J., Cannings-John R., Moore L., Hawkins J., Bonell C., Hickman M., Zammit S., Hines L.A., Adara L., Townson J., White J.* // *Br. J. Psychiatry*. 2023. V. 223. № 4. P. 478—484.
102. *Hermanns-Clausen M., Kneisel S., Szabo B., Auwärter V.* // *Addiction*. 2013. V. 108. № 3. P. 534—544.
103. *Силькис И.Г.* // *Журн. высш. нерв. деят.* 2005. Т. 55. № 5. С. 592—607.
104. *Pizzolato K., Thacker D., Toro-Pagán N.D., Hanna A., Turgeon J., Matos A., Amin N., Michaud V.* // *Medicina (Kaunas)*. 2021. V. 57. № 10. P. 1107.
105. *Skolnick P., Crystal R.* // *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2020. V. 27. № 2. P. 279—286.
106. *Sun Y.G., Wu C.S., Lu H.C., Beierlein M.* // *J. Neurosci.* 2011. V. 31. № 25. P. 9222—9230.
107. *Mrzljak L., Bergson C., Pappy M., Huff R., Levenson R., Goldman-Rakic P.S.* // *Nature*. 1996. V. 381. № 6579. P. 245—248.
108. *Ujike H., Morita Y.* // *J. Pharmacol. Sci.* 2004. V. 96. № 4. P. 376—381.
109. *Livet A., Salomé F.* // *Encephale*. 2020. V. 46. № 3. P. 217—221.
110. *Diederer K.M., Daalman K., de Weijer A.D., Neggers S.F., van Gastel W., Blom J.D., Kahn R.S., Sommer I.E.* // *Schizophr. Bull.* 2012. V. 38. № 5. P. 1074—1082.
111. *Slotema C.W., Daalman K., Blom J.D., Diederer K.M., Hoek H.W., Sommer I.E.* // *Psychol. Med.* 2012. V. 42. № 9. P. 1873—1878.
112. *Zhuo C., Jiang D., Liu C., Lin X., Li J., Chen G., Xie Z., Xu Z., Zhou C., Zhu J.* // *Psychiatry Res.* 2019. V. 274. P. 213—219.
113. *Hugdahl K., Nygård M., Falkenberg L.E., Kompus K., Westerhausen R., Kroken R., Johnsen E., Løberg E.M.* // *Schizophr. Res.* 2013. V. 147. № 2-3. P. 301—309.
114. *Xie Y., He Y., Guan M., Wang Z., Zhou G., Ma Z., Wang H., Yin H.* // *Psychiatry Res.* 2022. V. 309. P. 114393.
115. *Bohlken M.M., Hugdahl K., Sommer I.E.* // *Psychol. Med.* 2017. V. 47. № 2. P. 199—208.
116. *Xie Y., Cai Y., Guan M., Wang Z., Ma Z., Fang P., Wang H.* // *Front. Psychiatry*. 2022. V. 13. P. 971105.
117. *Xie Y., Guan M., Cai Y., Wang Z., Ma Z., Fang P., Wang H.* // *Psychiatry Res.* 2023. V. 320. P. 114974.
118. *Shan P., Zhuo C., Ma X., Sang H., Zhong B., Lin X., Ji F., Chen M., Tian H., Zhao Y., Pan J.* // *J. Int. Med. Res.* 2020. V. 48. № 4. 300060519875830.
119. *Badcock J.C., Brand R., Thomas N., Hayward M., Paulik G.* // *Psychiatry Res.* 2021. V. 297. P. 113754.

Possible Mechanism for Perception of Auditory-Verbal Hallucinations in Schizophrenia and Approaches to Their Weakening

I. G. Silkis¹

¹*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS, Moscow, Russia*

We put forward a hypothesis that the processing and perception of auditory-verbal hallucinations in schizophrenia — internally generated speech, occurs in the same neural circuits as speech from external sources. These topographically organized cortico—basal ganglia—thalamocortical neural circuits include auditory, language, and frontal neocortical areas. It follows from our proposed mechanism for sound processing, that the increased action on dopamine D2 receptors on striatal neurons, which is considered the cause of hallucinations, should lead to a determined reorganization of activity in these neural circuits. As a result of this reorganization, the inhibition of neurons in the thalamic nuclei, including the internal geniculate body, should decrease synergistically through the direct and indirect pathways in the basal ganglia, and the excitation of connected with them cortical neurons, in the activity of which speech is represented, should increase. From this mechanism it follows that in order to weaken the perception of auditory-verbal hallucinations, it is necessary to increase the inhibition of thalamic neurons. Taking into account the known data on the distribution of receptors of different types on neurons in the striatum, thalamus and neocortex, as well as the previously formulated unified modification rules for the effectiveness of synaptic transmission in different structures, we proposed that agonists of adenosine A1 and muscarinic M4 receptors located on striatonigral spiny cells, giving rise to a direct disinhibitory pathway through the basal ganglia as well as antagonists of delta-opioid and cannabinoid CB1 receptors, located on striatopallidal spiny cells, giving rise to an indirect inhibitory pathway through the basal ganglia may be useful to weaken the perception of hallucinations. In addition, activation of A1 receptors can directly weaken the activity of neurons in the thalamus and neocortex due to the induction of long-term depression in the efficiency of their excitation. Inactivation of cannabinoid CB1 receptors on the projection GABAergic cells of the reticular thalamic nucleus may enhance their inhibitory effect on neurons of different thalamic nuclei. Since the proposed substances only indirectly affect the dopaminergic system, their use should not cause such pronounced side effects as D2 receptor antagonists, antipsychotics that are widely used to suppress auditory-verbal hallucinations.

Keywords: auditory-verbal hallucinations, mechanisms of sound perception, dopamine, adenosine, acetylcholine, opioids, cannabinoids

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
РАБОТЫ

УДК 577.151

**АКТИВНОСТЬ КАСПАЗЫ-3 И ВЫРАЖЕННОСТЬ АУТОФАГИИ
ПРИ ВЫРАБОТКЕ УСТОЙЧИВОСТИ НЕЙРОНОВ
К ТОКСИЧЕСКОМУ ДЕЙСТВИЮ ГЛУТАМАТА**

© 2024 г. О. П. Александрова^{1, 2}, Д. В. Кузнецова³, А. А. Лыжин¹,
Л. Г. Хаспекон¹, Н. В. Гуляева^{2, 4}, А. А. Яковлев^{2, 4, *}

¹Институт мозга Научного центра неврологии, Москва, Россия

²Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁴Научно-практический психоневрологический центр

имени З.П. Соловьева ДЗМ, Москва, Россия

*E-mail: al_yakovlev@rambler.ru

Поступила в редакцию 23.11.2023 г.

После доработки 24.11.2023 г.

Принята к публикации 25.11.2023 г.

В модели выработки устойчивости нейронов к токсическому действию глутамата (депривация трофических факторов) продемонстрированы два периода активации аутофагии, по-разному значимые для выработки устойчивости. Ингибитор аутофагии 3-метиладенин (3-МА) в концентрации 1,25 мМ достоверно подавляет выработку устойчивости, но только если применить его сразу после депривации трофических факторов. Ингибирование аутофагии с помощью 3-МА непосредственно во время депривации не влияет на выработку устойчивости. Кроме того, активация аутофагии является причиной снижения активности каспазы-3, хотя механизм этого процесса остается невыясненным. Мы предполагаем, что выработка устойчивости в нейронах опосредована снижением активности каспазы-3 в результате активации аутофагии.

Ключевые слова: прекондиционирование, нейроны, депривация, аутофагия, каспазы

DOI: 10.31857/S1027813324020041, EDN: ETIUMZ

Список сокращений:

ДФФ — депривация трофических факторов

BSS — сбалансированный солевой раствор

PBS — фосфатно-солевой буфер

3-МА — 3-метиладенин

ВВЕДЕНИЕ

Ишемическое прекондиционирование и возникающая вследствие этого ишемическая толерантность является одним из практически значимых способов защитить мозг от предстоящего повреждения. Сам феномен прекондиционирования состоит в том, что кратковременный, не вызывающий клеточной гибели эпизод ишемии мозга способен защитить нейроны от гибели при последующем продолжительном, вызывающем гибель нейронов эпизоде ишемии [1]. Ишемическая толерантность может быть вызвана кроме собственно кратковременной ишемии также кратковременными

эпизодами гипоксии, воздействием небольшой концентрации провоспалительных факторов, некоторыми метаболитами, анестетиками и даже судорогами, если ограничиться только некоторыми общеизвестными примерами [2]. Прекондиционирующий стимул вызывает защиту от последующих повреждений уже через несколько минут после прекондиционирования, и эта фаза защиты продолжается несколько часов (ранняя фаза), спустя примерно сутки после прекондиционирования запускается вторая фаза защиты, и она продолжается несколько дней (отсроченная фаза). В раннюю фазу, как правило, происходит неспецифическое подавление синтеза белка, тогда как во время отсроченной фазы происходит увеличение синтеза определенных белков.

Прекондиционирование запускает процессы на клеточном, тканевом и общеорганизменном уровнях. Изменения, которые вызывает прекондиционирование, на уровне одного нейрона опосредуются несколькими молекулярными механизмами.

На современном уровне понимания механизмов прекондиционирования быстрые изменения, запускающиеся сразу после прекондиционирования, включают в себя десенситизацию NMDA-рецепторов, закрытие ионных каналов, активацию протеинкиназ ERK, PKC ϵ , Akt, ингибирование синтеза белка [3]. Более поздние изменения (12—72 ч) характеризуются такими процессами, как активация аутофагии, активация транскрипционных факторов HIF-1 α (мастер регулятор реакции на гипоксию) и Nrf2 (мастер регулятор антиокислительных процессов). Вместе с этим в отсроченной фазе прекондиционирования подавляет апоптоз, экзайтотоксичность, воспаление [3].

Аутофагия является внутриклеточным процессом уничтожения поврежденных органелл и нефункциональных белков, при этом высвободившиеся в результате аутофагии аминокислоты сразу же становятся доступными для повторного использования [4]. Аутофагия есть даже у самых простых организмов и запускается в ответ на самые разнообразные неблагоприятные стимулы, такие как голодание, инфекция, чрезмерная нагрузка. В самых различных экспериментах установлено, что аутофагия является неотъемлемой частью гомеостаза. Показано, что в разных моделях прекондиционирования на клетках активируется аутофагия и от активации аутофагии зависит выработка устойчивости [5, 6]. Также показано, что в модели на животных ишемическое прекондиционирование вызывает активацию аутофагии через сутки после прекондиционирующего стимула и снижает экспрессию фосфорилированного mTOR через три дня после прекондиционирования [7]. Протеинкиназа mTOR наряду с множеством других своих функций является мастером — регулятором аутофагии в клетке и быстро реагирует на внеклеточные стимулы, в частности, при отсутствии аминокислот во внеклеточной среде угнетается активность mTOR и запускается аутофагия [8]. Однако в модели прекондиционирования на животных после прекондиционирующего стимула проходит целых три дня, прежде чем mTOR отреагирует на вмешательство. Возможно, mTOR изменяется уже во время или сразу после прекондиционирующего воздействия, хотя это может быть и не просто продемонстрировано экспериментально.

Еще одной системой, быстро реагирующей на изменяющиеся условия во время прекондиционирования, являются протеазы семейства каспаз. Каспазы являются основными исполнителями программы клеточной гибели и быстро активируются в ответ на апоптотические стимулы [9]. Прекондиционирование вызывает снижение экспрессии активных форм каспазы-3 и каспазы-9 через три дня после прекондиционирования в модели на животных [10]. Более вероятно, что столь фундаментальная система апоптотического сигналинга должна

реагировать на стимул значительно раньше, возможно во время или сразу после прекондиционирования.

В своей работе мы хотели установить последовательность событий во время прекондиционирования в модели выработки устойчивости в нейронах в культуре. На разработанной нами ранее модели выработки устойчивости с помощью кратковременной депривации трофических факторов [11] мы исследовали временную динамику выраженности аутофагии и активации каспаз. Оказалось, что ингибирование аутофагии в течение первых суток после депривации, но не во время депривации, полностью отменяет защитный эффект прекондиционирования, при этом ингибирование аутофагии повышает активность и экспрессию каспаз.

МЕТОДИКА

Получение первичных нейрональных культур мозжечка. У трех постнатальных 8-дневных крыс, подвергнутых экзтаназии с помощью эфира, методом микродиссекции извлекали мозжечок и помещали его в раствор PBS (Gibco, США). После удаления мозговых оболочек и двукратной промывки в PBS мозжечок скальпелем разрезали на мелкие фрагменты и помещали их на 15 мин в термостат в 0.05%-ный раствор трипсина (Sigma-Aldrich, Германия). После этого действие трипсина нейтрализовали двукратной промывкой в среде для культивирования, которая состояла из 10% эмбриональной сыворотки коров (HyClone, США), около 86% минимальной среды “Игла” (Gibco, США), 10 mM HEPES (Sigma-Aldrich, Германия), 2 mM глутамакса (Gibco, США), 25 mM KCl (Sigma-Aldrich, Германия). Фрагменты ткани мозжечка помещали в центрифужную пробирку, диссоциировали механически в растворе PBS с добавлением среды для культивирования путем пятикратного пропускания фрагментов через суженное отверстие пастеровской пипетки. После спонтанного осаждения оставшихся фрагментов мозжечка надосажденную жидкость с содержащимися в ней диссоциированными клетками переносили в другую центрифужную пробирку. Указанную процедуру повторяли два-три раза до полной диссоциации ткани. Полученную суспензию диссоциированных клеток центрифугировали при 1000 об/мин в течение 3 мин. Супернатант удаляли, осажденные клетки ресуспендировали в среде для культивирования. Количество клеток в суспензии составляло 2—3 млн в 1 мл (подсчитано с помощью автоматического счетчика клеток Countess, Invitrogen, США). Суспензию дозатором разливали в 24-луночный планшет (Costar, США), предварительно обработанный 0.5 мг/мл полиэтиленimina (Sigma-Aldrich, Германия). Планшеты помещали в CO₂-инкубатор (NuAire, США) и культивировали клетки при

35.5°C во влажной атмосфере с содержанием углекислоты 5%. В каждом эксперименте анализировали не менее четырех параллельных образцов сестринских культур.

Преколонизирование к неблагоприятным условиям (депривация ростовых факторов и глюкозы) и токсическое воздействие глутамата. Ранее нами была разработана методика преколонизирования клеток-зерен мозжечка с помощью депривации трофических факторов (ДФ) [11]. На 7-й день *in vitro* часть клеток помещали в солевой буферный раствор (BSS), содержащий 5 мМ HEPES pH 7.4, 143.4 мМ NaCl, 25 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂, 1.2 мМ NaH₂PO₄. Клетки выдерживали в CO₂-инкубаторе в течение 3.5 ч при 35.5°C в 0.5 мл BSS или в 0.5 мл BSS с добавлением 1.25 мМ ингибитора аутофагии 3-метиладенина (3-МА). После 3.5 ч клетки возвращали в питательную среду, а к части клеток после преколонизирования в среду добавляли 1.25 мМ 3-МА на 24 ч. Через сутки к клеткам добавляли глутамат в концентрации 3 мМ в BSS на 30 мин. Через сутки после этого считали погибшие нейроны с помощью окрашивания пропидиум иодидом. Клетки фотографировали и считали число пропидиум-позитивных клеток, приходящихся на одно поле зрения, с помощью компьютерной программы ImageJ. В каждой группе было по три лунки.

Определение экспрессии белка с помощью Вестерн блоттинга. Нейроны лизировали в 20 мМ HEPES pH 7.5, 30 мМ KCl, 1.5 мМ MgCl₂, 10 мМ DTT, 0.5 мМ ЭДТА, 0.05% NP-40 на льду в течение 15 мин, затем центрифугировали 15000g 15 мин при 4°C. Концентрацию белка в супернатантах определяли с помощью метода Бредфорда. Пробы кипятили 5 мин в однократном буфере для нанесения и наносили по 15 мкг белка на лунку 10- или 20%-ного полиакриламидного геля. После окончания электрофореза белки переносили на нитроцеллюлозную мембрану в течение 60 мин при 300 mA. Затем мембрану с иммобилизованными на ней белками инкубировали 60 мин в 5%-ном обезжиренном молоке для блокирования мест неспецифического связывания антител. После блокирования мембрану инкубировали в 5%-ном обезжиренном молоке с антителами против белков mTOR (кроличьи, Cell Signaling Technology, #2983), каспаза-3 (кроличьи, Neomarkers, #RB-1197) и каспаза-9 (мышинные, Thermo Scientific, #MA5-15161) в разведении 1 : 1000 в течение ночи в холодильнике при покачивании. Навязавшиеся первичные антитела интенсивно отмывали в течение получаса, после чего инкубировали мембрану со вторичными антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена (Biogad, США). После отмывки места связывания антител выявляли с помощью хемилюминесцентной реакции с использованием субстрата SuperSignal West Femto (Thermo Fisher Scientific, США) на приборе MicroChemi (DNR, Израиль).

Проявленные полосы связавшихся антител фотографировали и сравнивали интенсивность связывания в разных пробах с помощью программы GelQuant Express Analysis.

Определение активности протеаз. Для измерения активности каспазы-3 использовали флуориметрический метод. Лизат клеток помещали в реакционный буфер (состоящий из 100 мМ MES pH 7.5, 10 мМ DTT и 1 мМ ЭДТА) с добавлением 50 мкМ флуорогенного субстрата (N-ацетил-Асп-Глу-Вал-Асп-7-амино-4-метилкумарин, Biomol, США) и инкубировали при 37°C. Флуоресценцию регистрировали в течение 60 мин на планшетном ридере Wallac 3 (Perkin Elmer, США) при длинах волн возбуждения и эмиссии 380 и 440 нм соответственно. Активность катепсина В определяли схожим методом, за исключением pH-среды, который был равен 4.5. В качестве субстрата использовали Z-RR-AMC (N-бензилоксикарбонил-Арг-Арг-7-амино-4-метилкумарин, Biomol, США). Активность протеаз рассчитывали по флуоресценции известных концентраций стандарта AMC и выражали в пмоль/мин/мг белка или нмоль/мин/мг белка.

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку и графическое представление результатов проводили с помощью программы GraphPad Prism 9.5. Различия между группами определяли с помощью дисперсионного анализа, после чего проводили сравнения между группами с помощью теста Тьюки, данные представлены в виде $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Депривация трофических факторов за сутки до воздействия глутамата в нашей модели снижает гибель нейронов примерно на 25% (рис. 1, а, разница между группами без преколонизирования и ДФ). Клетки, не подвергавшиеся воздействию глутамата, демонстрируют клеточную гибель на том минимальном уровне, какой обычен для первичных нейронов в культуре, причем одинаково во всех группах (данные не представлены). Защитный эффект ДФ исчезает и даже меняется на повреждающий под действием 3-МА, но только если вносить 3-МА в среду после депривации на 24 ч (см. рис. 1, а, разница между группами без преколонизирования и 3-МА после депривации на 24 ч). При этом 3-МА во время преколонизирования не оказывает влияния на выраженность клеточной гибели (см. рис. 1, а, разница между группами без преколонизирования и 3-МА во время депривации на 3.5 ч).

На рис. 1, б—г представлено изменение экспрессии трех белков, с которыми, как мы считаем, может быть связана выработка устойчивости в нейронах в культуре. Представлена экспрессия

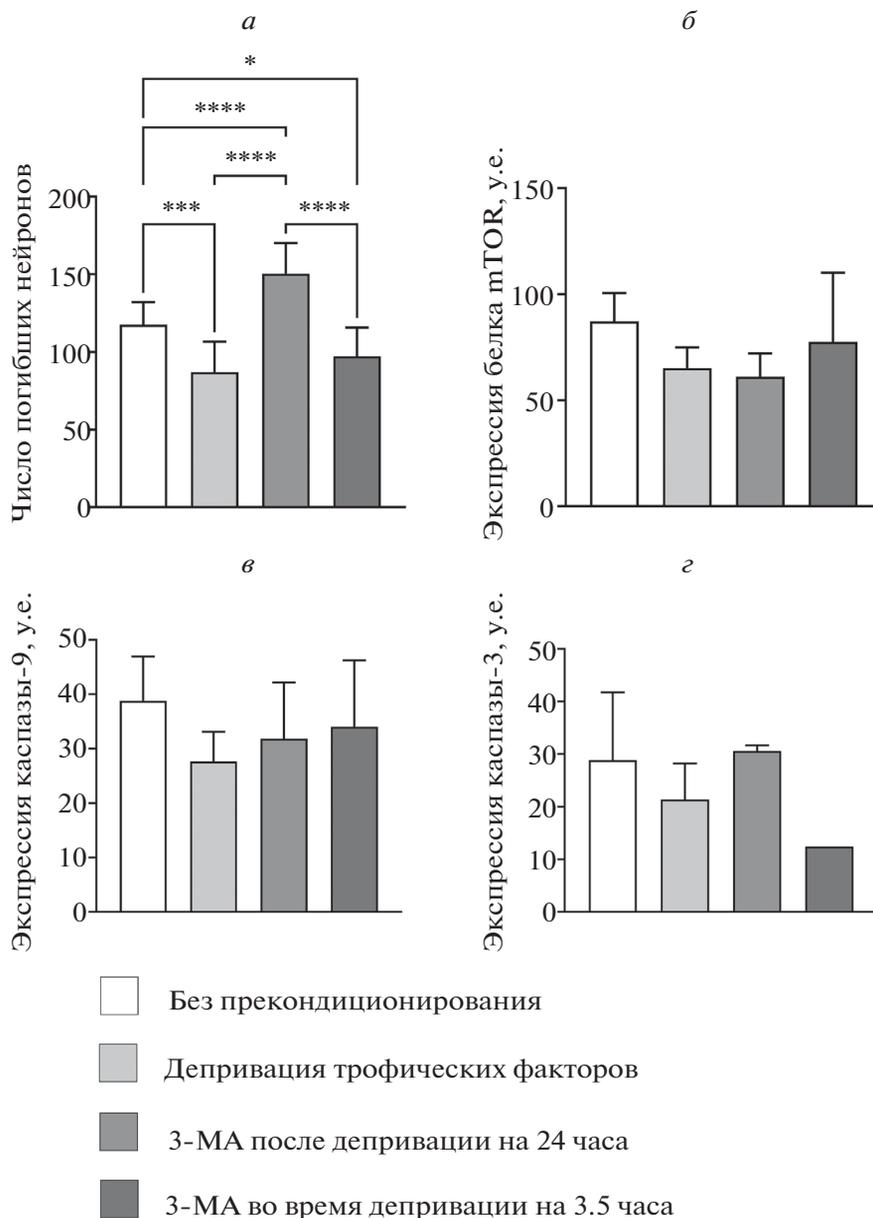


Рис. 1. Число пропидиум иодид-позитивных клеток в поле зрения (отражает интенсивность гибели нейронов) после воздействия глутамата и экспрессия белков mTOR, каспаза-9 и каспаза-3 в сестринских культурах без добавления глутамата. Подробности эксперимента в разделе методы. *а* — число пропидиум иодид-позитивных клеток; *б* — экспрессия белка mTOR, УЕ; *в* — экспрессия каспазы-9, УЕ; *г* — экспрессия каспазы-3, УЕ. Обозначения групп представлены в легенде под рисунком. Концентрация 3-МА составляет 1.25 мМ. Достоверность отличий: **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.005, *****p* < 0.0005.

в нейронах, не подвергавшихся действию глутамата, т.е. можно считать, что в клетках была именно примерно такая экспрессия белков на момент воздействия глутамата. Никаких достоверных отличий не обнаружено, но примерный паттерн все же можно отметить. Как минимум, заметно, что депривация, возможно, вызывает снижение экспрессии mTOR, каспазы-9 и каспазы-3 (см. рис. 1, б—г, первые два столбца). Именно так, согласно

нашим предположениям, и работает прекоондиционирование — вызывает снижение экспрессии негативного регулятора аутофагии и снижение экспрессии основных ферментов программы клеточной гибели. Тем не менее в наших экспериментах описанный механизм не подтвержден с должной степенью статистической достоверности. Мы связываем эту нехватку доказательств с небольшим размером экспериментальных групп.

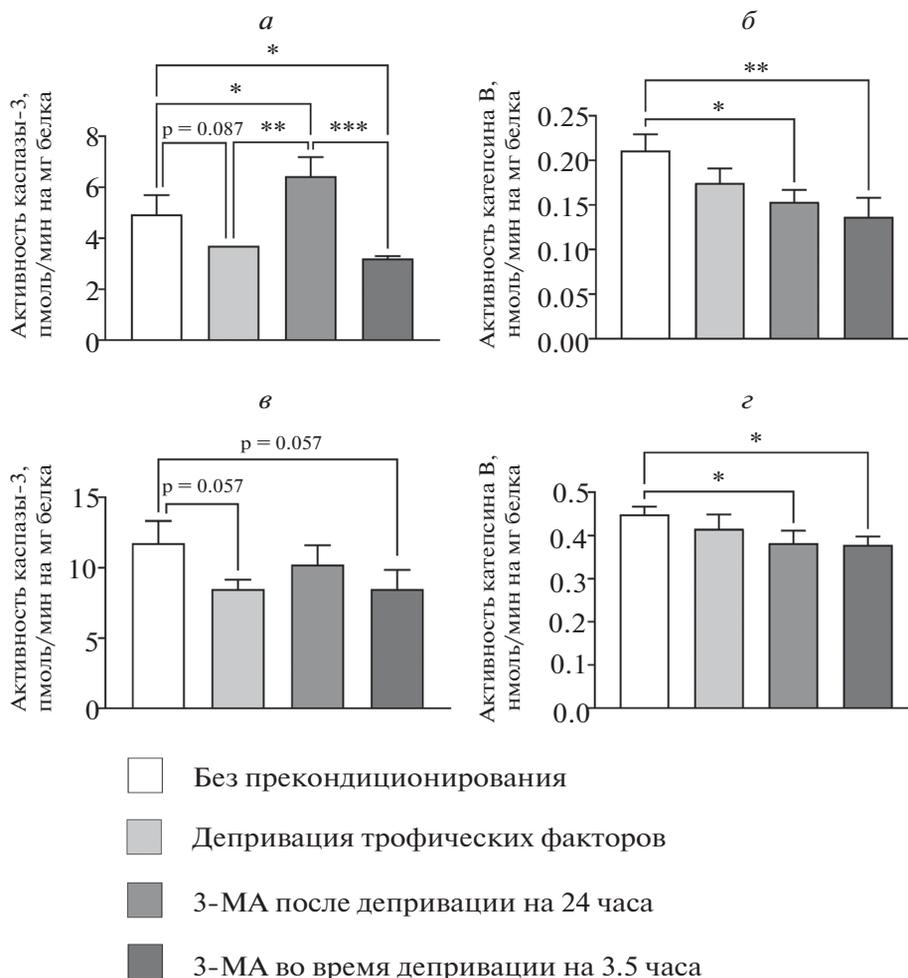


Рис. 2. Активность каспазы-3 и катепсина В в культурах нейронов до и после воздействия глутамата. Подробности эксперимента в разделе методы. а — активность каспазы-3, пмоль/мин/мг белка в клетках без добавления глутамата; б — активность катепсина В, нмоль/мин/мг белка в клетках без добавления глутамата; в — активность каспазы-3, пмоль/мин/мг белка в клетках после добавления глутамата; г — активность катепсина В, нмоль/мин/мг белка в клетках после добавления глутамата. Обозначения групп представлены в легенде под рисунком. Концентрация 3-МА составляет 1.25 мМ. Достоверность отличий: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Экспрессия ферментов семейства каспаз хотя и прямо коррелирует с выраженностью апоптотических процессов в клетке, но метод Вестерн блот является далеко не самым чувствительным. В своих работах мы стараемся дополнять этот метод более чувствительным методом определения ферментативной активности с использованием флуориметрического субстрата. Активность каспазы-3 перед действием глутамата представлена на рис. 2, а. Динамика активности этого фермента очень похожа на динамику экспрессии (см. рис. 1, з), при этом изменения выражены более отчетливо, что, в частности, подтверждается высоким уровнем достоверности отличий между группами. Еще одним ферментом, активность которого отражает выраженность физиологических процессов в клетке, является катепсин В, и его активность грубо коррелирует

с числом и/или активностью лизосом в клетке. Активность катепсина В представлена на рис. 2, б. Заметно, что прекондиционирование снижает число лизосом в клетке (недостоверно), особенно под действием 3-МА. Снижение числа лизосом выражено примерно одинаково в группах с 3-МА, независимо от того, во время или после прекондиционирования клетки находились под действием 3-МА. Воздействие глутамата на клетки не сильно изменяет паттерн активности каспазы-3 (рис. 2, в) и катепсина В (рис. 2, г), при этом общий уровень активности увеличивается примерно в два раза во всех группах. Данная находка свидетельствует о том, что такой паттерн вырабатывается на раннем этапе после прекондиционирования и поддерживается в клетке долгое время, должно быть, за счет соответствующих изменений синтеза белка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В работе мы показали, что прекондиционирование снижает экспрессию и активность каспазы-3 в клетке. Этот механизм может оказаться одним из центральных при выработке устойчивости нейронов к токсическому повреждению. Вовлеченность аутофагии в изменение активности каспазы-3 доказывается с помощью ингибитора аутофагии 3-МА. Так, если дать 3-МА в раствор во время прекондиционирования, изменения активности каспазы-3 не происходит, если сравнивать с прекондиционированной группой без ингибитора. В этой группе также не изменяется число погибших клеток по сравнению с группой прекондиционирования без ингибитора. А если давать 3-МА в среду нейронам сразу после прекондиционирования на 24 ч, то полностью исчезает как защита от гибели клеток под действием глутамата, так и пропадает вызванное прекондиционированием снижение активности каспазы-3.

В целом, на основании наших работ и данных литературы вероятный сценарий выработки устойчивости нейронов после депривации трофических факторов выглядит следующим образом. Депривация запускает в клетке аутофагию и сразу же вызывает секрецию экзосом и лизосом [5, 11, 12]. Но во время собственно депривации активация аутофагии не важна для выработки устойчивости нейронов в отдаленный период. Через некоторое время, приблизительно через несколько часов и до суток, уже после возврата клеток в среду, начинается вторая волна аутофагии, и в этот период аутофагия критически важна для выработки устойчивости в отдаленный период. Активность каспазы-3 падает в результате депривации и остается на этом же уровне, если заингибировать аутофагию во время депривации, и сильно поднимается, если заингибировать аутофагию в период сразу после депривации. Таким образом, в нашей работе продемонстрировано наличие критического периода активации аутофагии, этот период продолжается примерно сутки после окончания прекондиционирующего стимула. Еще одной достаточно важной находкой работы является то, что активность каспазы-3 снижается под действием прекондиционирования и ингибирование аутофагии отменяет этот эффект. Таким образом, в клетке существует механизм непосредственного селективного избавления от каспазы-3 с помощью аутофагии. Возможно, каспаза-3 секретируется из клетки в результате активации аутофагии. Это предположение трудно проверить, так как определение активности с помощью флуоресцентного субстрата недостаточно чувствительно для секретируемой каспазы-3. Тем не менее такой вариант следует проверить, и мы планируем сделать это в ближайшее время. Также

возможно, что каспаза-3 направленно направляется в лизосомы клетки и там расщепляется. Это предположение также нуждается в проверке.

Данное исследование проведено в соответствии с соблюдением общепринятых правил и норм гуманного обращения с экспериментальными животными.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена за счет средств государственного задания Института ВНД и НФ РАН.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое одобрение. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Iadecola C., Anrather J.* // Nat. Neurosci. 2011. V. 14. № 11. P. 1363–1368.
2. *Dirnagl U., Becker K., Meisel A.* // Lancet Neurol. 2009. V. 8. № 4. P. 398–412.
3. *Liu J., Gu Y., Guo M., Ji X.* // CNS Neurosci. Ther. 2021. V. 27. № 8. P. 869–882.
4. *Yakovlev A.A., Gulyaeva N.V.* // Biochemistry (Moscow). 2015. V. 80. № 2. P. 163–171.
5. *Yakovlev A.A., Lyzhin A.A., Aleksandrova O.P., Khaspekov L.G., Gulyaeva N.V.* // Biochem. Mosc Suppl B Biomed. Chem. 2020. V. 14. № 1. P. 1–5.
6. *Park H.K., Chu K., Jung K.H., Lee S.T., Bahn J.J., Kim M., Lee S.K., Roh J.K.* // Neurosci. Lett. 2009. V. 451. № 1. P. 16–19.
7. *Wei H., Li Y., Han S., Liu S., Zhang N., Zhao L., Li S., Li J.* // Transl. Stroke Res. 2016. V. 7. № 6. P. 497–511.
8. *Laplante M., Sabatini D.M.* // Cell. 2012. V. 149. № 2. P. 274–293.
9. *Salvesen G.S., Dixit V.M.* // Cell. 1997. V. 91. № 4. P. 443–446.
10. *Ding Z.M., Wu B., Zhang W.Q., Lu X.J., Lin Y.C., Geng Y.J., Miao Y.F.* // Int. J. Mol. Sci. 2012. V. 13. № 5. P. 6089–6101.
11. *Yakovlev A.A., Lyzhin A.A., Aleksandrova O.P., Khaspekov L.G., Gulyaeva N.V.* // Biomed. Khim. 2016. V. 62. № 6. P. 656–663.
12. *Yakovlev A.A., Lyzhin A.A., Aleksandrova O.P., Khaspekov L.G., Gulyaeva N.V.* // Biomed. Khim. 2019. V. 65. № 5.

Caspase-3 Activity and Autophagy Expression in the Development of Neuronal Resistance to Glutamate Toxicity

**O. P. Aleksandrova^{1,2}, D. V. Kuznetsova³, A. A. Lyzhin¹, L. G. Khaspekov¹, N. V. Gulyaeva^{2,4},
and A. A. Yakovlev^{2,4}**

¹*Brain Research Center at Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

²*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

³*First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia*

⁴*Moscow Research & Clinical Center for Neuropsychiatry, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia*

Two periods of autophagy activation, differently significant for the development of resistance, were demonstrated in the model of neuronal resistance to the toxic effect of glutamate (deprivation of trophic factors). The autophagy inhibitor 3-methyladenine (3-MA) at a concentration of 1.25 mM significantly suppresses resistance development, but only if applied immediately after deprivation of trophic factors. Inhibition of autophagy with 3-MA immediately during deprivation does not affect resistance production. In addition, activation of autophagy is responsible for the decrease in caspase-3 activity, although the mechanism of this process remains unclear. We hypothesize that resistance production in neurons is mediated by a decrease in caspase-3 activity as a result of autophagy activation.

Keywords: preconditioning, neurons, deprivation, autophagy, caspases

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
РАБОТЫ

УДК 615.217.32

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ
И МАРКЕРОВ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС
С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА НА ФОНЕ
КУРСОВОЙ ТЕРАПИИ СТЕРОИДНЫМИ ГЛИКОАЛКАЛОИДАМИ

© 2024 г. В. А. Воронов^{1, *}, Д. И. Поздняков^{1, 2}

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России, Пятигорск, Россия

²Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии, филиал Федерального государственного бюджетного учреждения “Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства”, Пятигорск, Россия

*E-mail: a54545a@mail.ru

Поступила в редакцию 12.10.2023 г.

После доработки 07.11.2023 г.

Принята к публикации 23.11.2023 г.

Болезнь Паркинсона — хроническое нейродегенеративное заболевание, одним из патобиохимических проявлений которого является дисбаланс нейромедиаторов в головном мозге. Целью данной работы является исследование влияния гликоалкалоидов на изменение уровня нейромедиаторов и маркеров нейродегенерации головного мозга у крыс с экспериментальной болезнью Паркинсона. Болезнь Паркинсона моделировали у животных путем интрацеребрального введения ротенона. Исследуемые гликоалкалоиды вводили перорально в дозе 0.06 мг/кг, курсом в 28 дней после моделирования патологии. В ходе исследования установлено, что применение анализируемых гликоалкалоидов не влияло на концентрацию дофамина и серотонина, а также достоверно ($p < 0.05$) снижало уровень АХ на 35.9% и повышало уровень ГАМК на 55.1%, уменьшало концентрацию белка S100 β на 68.6% и повышало уровень BDNF на 52.4%.

Ключевые слова: алкалоиды, соланин, чаконин, болезнь Паркинсона

DOI: 10.31857/S1027813324020057, EDN: ETIGEM

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона — хроническое нейродегенеративное заболевание головного мозга, при котором происходит нарушение двигательной активности и развитие таких немоторных нарушений, как, например, снижение когнитивных функций. Несмотря на ведущиеся исследования роли различных факторов в этиологии и изучение звеньев патогенеза болезни Паркинсона, а также по разработке новых подходов к терапии, в настоящее время не существует методов лечения БП, а основной стратегией терапии является замедление прогрессирования заболевания [1]. Основной патогенеза БП является потеря дофаминергических нейронов в области компактной черной субстанции среднего мозга. В этой связи “золотым стандартом” терапии БП является леводопа — препарат, действие которого направлено на восполнение недостатка дофамина в головном мозге, что позволяет корректировать клинические проявления заболевания

и улучшить качество жизни пациента [2]. К характерным для болезни Паркинсона биохимическим изменениям в мозге, кроме снижения уровня дофамина, относится недостаток “тормозных” нейромедиаторов, таких как ГАМК, а также избыток “возбуждающих” нейромедиаторов — ацетилхолина, серотонина и глутамата. Несмотря на доминирующую роль дофаминергической системы в БП нельзя не учитывать влияние иных нейромедиаторных систем на течение заболевания; так, при нарастании патохимических изменений, характерных для БП, большее значение приобретают симптомы, обусловленные поражением холинергической и других систем [3]. В связи с этим остается актуальным вопрос разработки новых подходов и терапевтических средств для лечения болезни Паркинсона, в том числе влияющих на моноаминергические нейромедиаторные механизмы [4, 5]. Целью данной работы является исследование влияния гликоалкалоидов *Solanum Tuberosum* L. на изменение уровня нейромедиаторов и маркеров

нейродегенерации в ткани головного мозга у крыс с экспериментальной БП. Алкалоиды *Solanum Tuberosum* — соланин и чаконин содержатся в побегах и зеленых частях картофеля, и, как следствие, широко распространены по всему миру. Их особенностями является доступность и простота извлечения из растительного сырья. Ранние исследования показали наличие у соланина и чаконина М-холиноблокирующего эффекта, а также слабо выраженную активность в отношении ацетилхолинэстеразы [6]. Данный вид активности является предпосылкой для применения алкалоидов *Solanum Tuberosum* L. в качестве противопаркинсонического средства.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Используемые в ходе исследования гликоалкалоиды были выделены по описанной ранее схеме [6].

Для выполнения поставленной цели работа была подразделена на следующие этапы:

Определение острой токсичности гликоалкалоидов.

Изучение влияния гликоалкалоидов на уровень нейромедиаторов и маркеров нейродегенерации в головном мозге крыс в условиях экспериментальной болезни Паркинсона.

Для определения острой токсичности крысам самкам Wistar средним весом (300 ± 30) г ($n = 10$ для каждой дозы) вводили перорально, с помощью зонда, водный раствор алкалоидов, подкисленный уксусной кислотой до pH 6.5, в концентрациях 200 мг/мл (666.67 мг/кг), 100 мг/мл (333.33 мг/кг), 40 мг/мл (133.33 мг/кг), 20 мг/мл (66.67 мг/кг), 10 мг/мл (33.33 мг/кг), 5 мг/мл (16.67 мг/кг). Состояние крыс оценивали в течении суток, после чего рассчитывали LD50 методом пробит-анализа и терапевтическую дозу гликоалкалоидов.

Для исследования противопаркинсонической активности использовали 40 крыс самок Wistar весом (350 ± 50) г. Животные были получены из питомника лабораторных животных “Рапполово” и на время исследования содержались в помещениях вивария в контролируемых условиях: температура окружающего воздуха (22 ± 2)°C, относительная влажность (60 ± 5)%, при естественной смене суточного цикла и со свободным доступом к полнорационному корму и воде. Содержание и манипуляции с животными соответствовали положениям Директивы ЕС2010/63 “О защите животных, использующихся в научных целях”.

Крыс рандомизировали по массе тела на четыре группы по 10 животных в каждой: ложнооперированная (ЛО) группа; группа, не получавшая терапию, — негативный контроль (НК); группа, получавшая терапию препаратом сравнения, — прамипексол (производства “Тева Канада Лимитед”,

Канада) в дозе 1 мг/кг [7]; группа, получавшая лечение исследуемыми веществами в дозе 1/300 от LD50. В качестве препарата сравнения был выбран прамипексол, так как данный лекарственный препарат один из широко применяемых и эффективных в клинической практике для терапии БП [8].

Для моделирования болезни Паркинсона была выбрана ротеноновая модель. Для этого крысам проводили стереотаксическую операцию при анестезии хлоралгидратом (Acros Organics, 350 мг/кг, внутривентриально): в черепе просверливали отверстие, в правое полусферическое тело вставляли канюлю, после чего животным всех групп, кроме ложнооперированной, вводили 4 мкл раствора ротенона (Sigma-Aldrich, США) в ДМСО в концентрации 5 мг/мл. Животным ложнооперированной группы вводили аналогичный объем физиологического раствора. Были использованы следующие стереотаксические координаты: AP + 0.4, ML-2.0 (от брегмы) и DV-3.3 ниже твердой мозговой оболочки. Эксперимент проводили спустя 14 дней формирования заболевания, согласно описанной в литературе методике [9].

В течении 28 дней крысы ежедневно получали пероральную терапию прамипексолом или алкалоидами. Для приготовления смеси для перорального введения готовили суспензию прамипексола в воде, а алкалоиды, ввиду низкой концентрации, растворяли в подкисленной уксусной кислотой до pH 6.7—6.9 воде. Спустя 28 дней введения животных выводили из эксперимента методом декапитации под хлоралгидратной анестезией. Вскрывали черепную коробку и извлекали головной мозг, из которого готовили гомогенат с 5 мл фосфатного буферного раствора (pH 7.4) в соотношении ткань — буферный раствор 1 : 7. Гомогенат головного мозга центрифугировали при 10000g в течение 10 мин, после чего в супернатанте определяли количество дофамина, серотонина, ацетилхолина, ГАМК. Для оценки степени выраженности нейродеструктивных процессов в супернатанте мозговой ткани оценивали содержание белка S100 β и мозгового нейротрофического фактора (BDNF). Концентрацию нейромедиаторов и маркеров нейродегенерации оценивали методом ИФА с применением видоспецифичных реактивов Cloud Clone (США). Ход анализа соответствовал таковому, прописанному в инструкции к каждому набору. Статистические отличия оценивали с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft) при уровне значимости $p < 0.05$ методом ANOVA с пост-процессингом по Ньюмену—Кейлсу. Данные представлены в виде $M \pm SEM$ (среднее значение \pm стандартная ошибка среднего).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе оценки острой токсичности гликоалкалоидов было установлено, что введение животным алкалоидов в концентрациях 200 мг/мл (666.67 мг/кг) и 100 мг/мл (333.33 мг/кг) вызывало смерть в течение 3 ч. При некропии выявлены множественные перфорации на всем протяжении желудочно-кишечного тракта и кровоизлияние в брюшной полости, что объясняется раздражающим действием гликоалкалоидов [10]. Введение алкалоидов в концентрациях 40 мг/мл (133.33 мг/кг), 20 мг/мл (66.67 мг/кг) и 10 мг/мл (33.33 мг/кг) приводило к параличу дыхательного центра и остановке дыхания, при этом наблюдалось скопление крови в легких. Наблюдение за животными, получившими раствор 5 мг/мл, показало, что состояние животных оставалось удовлетворительным на протяжении всего периода. При пересчете LD50 составила 16.67 мг/кг. Согласно СГС классификации (Нью-Йорк и Женева, 2011) исследуемые алкалоиды можно отнести ко 2-му классу пероральной токсичности. При расчете терапевтической дозы мы учитывали высокую биологическую активность алкалоидов и практическое применение низких терапевтических доз иных препаратов алкалоидов [11]. Исходя из полученных данных был проведен расчет терапевтической дозы, которую применяли в ходе дальнейших исследований. Для снижения возможных токсических эффектов терапевтическая доза составила 1/300 высшей суточной дозы, что составляет 0.06 мг/кг.

В результате исследования уровня нейромедиаторов головного мозга было выявлено снижение концентрации дофамина у группы НК относительно ЛО на 48.8% ($p < 0.05$), тогда как у группы крыс, получавших прамипексол, наблюдалось увеличение аналогичного показателя относительно группы НК на 32.3% ($p < 0.05$). При этом введение гликоалкалоидов не оказало существенного влияния на изменение уровня дофамина в головном мозге у крыс с экспериментальной БП.

Определение уровня серотонина позволило выявить увеличение его уровня у группы НК на 24.9% ($p < 0.05$) относительно ЛО, а также снижение у группы прамипексола на 13.4% ($p < 0.05$) относительно НК, тогда как у группы алкалоидов отсутствуют достоверные отличия относительно группы НК.

Количество ацетилхолина у группы НК повышено на 51.4% ($p < 0.05$) относительно ЛО. Применение прамипексола и алкалоидов способствовало снижению содержания АХ на 13.4% ($p < 0.05$) и 35.9% ($p < 0.05$) соответственно относительно НК (рис. 1).

При отсутствии терапии происходило снижение уровня ГАМК у животных группы НК на 47.9% ($p < 0.05$) относительно ЛО крыс, тогда как применение прамипексола и алкалоидов повышало данный показатель на 33.5% ($p < 0.05$) и 55.1% ($p < 0.05$) соответственно относительно НК группы животных (см. рис. 1).

При анализе содержания белка S100 β было выявлено его повышение у группы НК на 46.9% ($p < 0.05$)

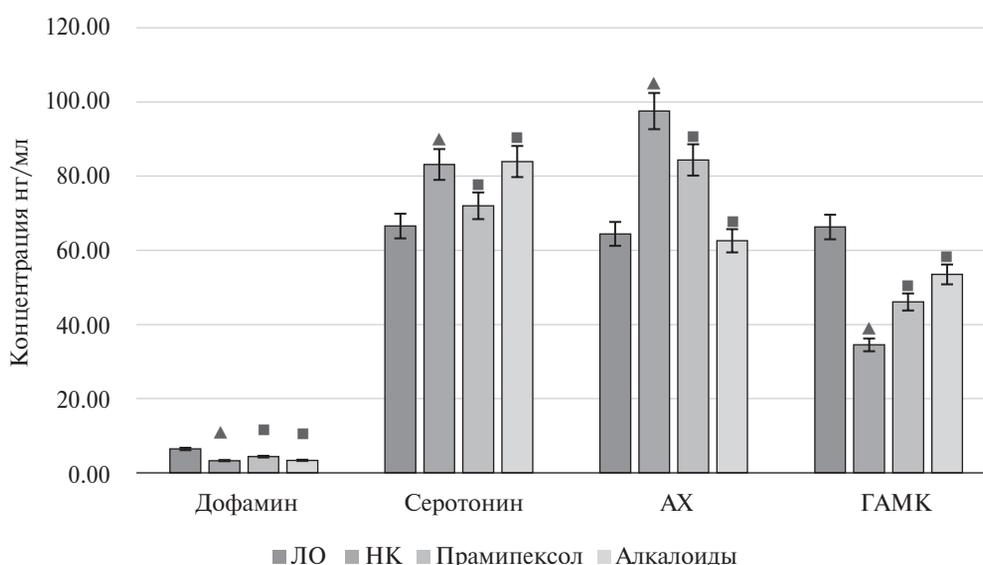


Рис. 1. Влияние прамипексола и гликоалкалоидов на изменение концентрации нейромедиаторов в тканях головного мозга у крыс с болезнью Паркинсона.

▲ — достоверно относительно ЛО; ■ — достоверно относительно НК.

относительно ЛО, а также его снижение на фоне применения прамипексола и алкалоидов на 60.3% ($p < 0.05$) и 68.6% ($p < 0.05$) относительно НК группы соответственно.

Определение нейротрофического фактора BDNF позволило установить снижение данного показателя у группы НК на 58.9% ($p < 0.05$) относительно ЛО и повышение у групп крыс, получавших прамипексол и алкалоиды на 53.7% ($p < 0.05$) и 52.4% ($p < 0.05$) относительно НК группы животных.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При нарастании характерных для болезни Паркинсона биохимических нарушений достоверно ($p < 0.05$) изменился уровень дофамина и серотонина у группы негативного контроля, относительно группы ложнооперированных животных: -48.8% и $+24.9\%$. Применение прамипексола достоверно ($p < 0.05$) стабилизировало данные показатели, относительно группы негативного контроля ($+32.3\%$ и -13.4% соответственно), что согласуется с его механизмом действия [12]. В свою очередь, терапия алкалоидами не оказывала значительного эффекта на данное звено патогенеза БП, а достоверные отличия от группы негативного контроля не обнаружены.

В противовес этому алкалоиды нормализуют уровень АХ и ГАМК значимее (-35.9% и $+55.1\%$ относительно НК ($p < 0.05$)), чем препарат сравнения (-13.5% и $+33.5\%$ относительно НК). Снижение уровня АХ объясняется известной

холиноблокирующей активностью соланина и чаконина в отношении М-холинорецепторов [6]: введение холинолитиков может приводить к снижению концентрации АХ в головном мозге [13]. Нельзя не отметить важную роль ГАМКергической нейротрансмиссии, связанной с ионами Ca^{2+} , в поддержании гомеостаза как на клеточном, так и на системном уровне, что определяется работой ГАМК-В рецепторов. Активация ГАМКергической системы приводит к снижению притока ионов Ca^{2+} , что положительно сказывается на кальций-индуцированном стрессе, снижает энергетические потребности клетки и корректирует митохондриальную дисфункцию, что, в свою очередь, снижает накопление интрацеребральных включений, в том числе телец Леви [14]. Таким образом, положительная динамика уровня ГАМК не только влияет на моторные нарушения, но и на течение болезни в целом. Полученная информация коррелирует с клиническим опытом лечения болезни Паркинсона [15].

При прогрессировании болезни Паркинсона происходит деградация нейронов головного мозга, что отражается повышенным уровнем белка S100 β [16]: так, в наших экспериментах у группы НК этот показатель превышен более чем в пять раз (рис. 2). Существует прямая взаимосвязь между повышением уровня этого белка и гибелью нейронов [16]. Исходя из этого, можно делать выводы о том, что исследуемые гликоалкалоиды и препарат сравнения тормозили разрушение клеточных структур, так как приводили к значительному снижению уровня белка S100 β (см. рис. 2).

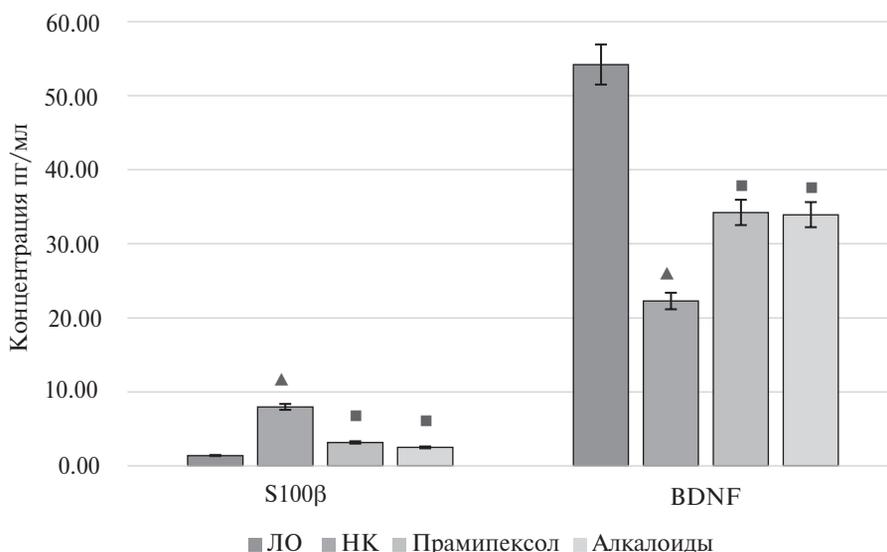


Рис. 2. Влияние прамипексола и смеси соланина и чаконина на изменение концентрации белка S100 β и субстанции BDNF в тканях головного мозга у крыс с болезнью Паркинсона.

▲ — достоверно относительно ЛО; ■ — достоверно относительно НК.

Гибель дофаминергических нейронов сопровождается снижением концентрации BDNF. Также данный нейротрофин предотвращает гибель клеток и поддерживает функцию пораженных нейронов при БП [17]. Сопоставимый уровень нейротрофического фактора головного мозга у групп, получавших терапию прамипексолом и алкалоидами, указывает на наличие нейропротекторного эффекта, а также позволяет предположить стимуляцию репаративных процессов в головном мозге животных с БП. Ранее уже проводились исследования относительно нейропротекторных эффектов прамипексола, которые связывают с его противовоспалительной активностью и усилением аутофагии [18].

Так как применение гликоалкалоидов приводит к схожему изменению уровня нейромедиаторов и маркеров нейродегенерации у животных с БП, то можно предположить их положительное влияние на моторные нарушения и наличие нейропротекторного эффекта. Возможно, моделирующее действие ГАМКергической системы оказывает некоторое влияние на уровни S100 β и BDNF у группы животных, получавших терапию алкалоидами, однако маловероятно, что отдельно взятая система может оказывать столь выраженный протекторный эффект. Также остается открытым вопрос о механизмах, которые приводят к нормализации уровня ГАМК у животных, получавших терапию исследуемыми веществами. Литературные данные относительно фармакологической активности соланина и чаконина, а также потенциальных мишеней, недостаточны, ввиду чего можно предположить, что данные вещества обладают плейотропным действием, однако, данный вопрос требует дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

Применение алкалоидов *Solanum Tuberosum* L. в дозе 0.06 мг/кг в условиях экспериментальной БП нормализовало уровень АХ и ГАМК, а также значительно снижало уровень белка S100 β и BDNF. Стоит отметить, что введение гликоалкалоидов не оказывало влияния на уровень дофамина и серотонина.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Этическое одобрение. Все применимые международные, национальные и институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Church F.C. // *Biomolecules*. 2021. V. 11. № 4. P. 612. <https://doi.org/10.3390/biom11040612>
2. Nawaz H., Sargent L., Quilon H., Cloud L.J., Testa C.M., Snider J.D., Lageman S.K., Baron M.S., Berman B.D., Zimmerman K., Price E.T., Mukhopadhyay N.D., Barrett M.J. // *Parkinsons Dis*. 2022. V. 12. № 2. P. 599—606. <https://doi.org/10.3233/JPD-212769>.
3. Еришова М.В., Иванова Е.О., Иллариошкин С.Н. // 2018. № 1. С. 3—9.
4. Seppi K., Ray Chaudhuri K., Coelho M., Fox S.H., Katzenschlager R., Perez Lloret S., Weintraub D., Sampaio C. & the collaborators of the Parkinson's Disease Update on Non-Motor Symptoms Study Group on behalf of the Movement Disorders Society Evidence-Based Medicine Committee // *Mov Disord*. 2019. V. 34. № 2. P. 180—198. <https://doi.org/10.1002/mds.27602>
5. Elsworth J.D. // *Neural Transm*. 2020. V. 127. № 5. P. 785—791. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02167-1>
6. Воронов В.А., Поздняков Д.И., Золотых Д.С., Дайронас Ж.В., Черников М.В. // *ВНМТ*. 2023. Т. 30. № 1. С. 75—79.
7. Mihaylova A., Doncheva N., Zlatanova H., Delev D., Ivanovska M., Koeva Y., Murdjeva M., Kostadinov I. // *Basic Med Sci*. 2021. V. 24. № 5. P. 577—585. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2021.50439.11488>
8. Катунина Е.А., Титова Н.В., Бездольный Ю.Н., Шиккеримов Р.К., Гасанов М.Г., Бурд С.Г., Лебедева А.В., Бойко А.Н. // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015. Т. 115. № 5. С. 34—40.
9. Innos J., Hickey M.A. // *Chem Res Toxicol*. 2021. V. 34. № 5. P. 1223—1239. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00522>
10. Бухтиярова И.П., Калиушко В.Р. // Научно-практические аспекты развития АПК: Материалы национальной научной конференции. 2021. Часть 1. С. 135—138.
11. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Бучнева Н.В., Ландарь Л.Н. // *Артериальная гипертензия*. 2022. Т. 28. № 5. С. 600—608.
12. Singh R., Parmar M. // *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
13. Dagaev S.G., Kosmachev A.B., Soloveva N.E., Filko O.A., Sanotskii V.I., Dolgo-Saburov V.B. // *Bull Exp Biol Med*. 2004. V. 137. № 2. P. 164—6. <https://doi.org/10.1023/b:bebm.0000028130.09656.ac>
14. Błaszczuk J.W. // *Front Neurosci*. 2016. № 10. P. 269. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00269>.
15. Connolly B.S., Lang A.E. // *JAMA*. 2014. V. 311. № 16. P. 1670—83. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>.
16. Michetti F., D'Ambrosi N., Toesca A., Puglisi M.A., Serrano A., Marchese E., Corvino V., Geloso M.C. // *Neurochem*. 2019. V. 148. № 2. P. 168—187. <https://doi.org/10.1111/jnc.14574>

17. Palasz E., Wysocka A., Gasiorska A., Chalimoniuk M., Niewiadomski W., Niewiadomska G. // *Mol Sci*. 2020. V. 21. № 3. P. 1170. <https://doi.org/10.3390/ijms21031170>
18. Dong A.Q., Yang Y.P., Jiang S.M., Yao X.Y., Qi D., Mao C.J., Cheng X.Y., Wang F., Hu L.F., Liu C.F. // *Acta Pharmacol Sin*. 2023. V. 44. № 1. P. 32–43. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00951-1>

Features of Changes in the Level of Neurotransmitters and Markers of Neurodegeneration in the Brain of Rats with Experimental Parkinson's Disease Against the Background of Course Therapy with Steroid Glycoalkaloids

V. A. Voronov¹, D. I. Pozdnyakov^{1, 2}

¹*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute — branch of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Pyatigorsk, Russia*

²*“Pyatigorsk State Research Institute of Balneology” branch of the Federal State Budgetary Institution “Federal Scientific and Clinical Center for Medical Rehabilitation and Balneology of the Federal Medical and Biological Agency”, Pyatigorsk, Russia*

Parkinson's disease is a chronic neurodegenerative disease, one of the pathobiochemical manifestations of which is an imbalance of neurotransmitters in the brain. The aim of this work is to study the effect of glycoalkaloids on changes in the level of neurotransmitters and markers of brain neurodegeneration in rats with experimental Parkinson's disease. Parkinson's disease was modeled in animals by intracerebral administration of rotenone. The studied glycoalkaloids were administered orally at a dose of 0.06 mg / kg, a course of 28 days after pathology modeling. The study found that the use of the analyzed glycoalkaloids did not affect the concentration of dopamine and serotonin, and also significantly ($p < 0.05$) reduced the level of ACh by 35.9% and increased the level of GABA by 55.1%, reduced the concentration of S100 β protein by 68.6% and increased the level of BDNF by 52.4%.

Keywords: alkaloids, solanine, chaconin, Parkinson's disease

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НООПЕПТА НА СОДЕРЖАНИЕ
НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ АМИНОКИСЛОТ
В ГИППОКАМПЕ У АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ КРЫС
С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА *IN VIVO* МИКРОДИАЛИЗА**

© 2024 г. **В. С. Кудрин¹, В. Г. Коньков¹, Е. В. Шубенина¹, К. А. Касабов^{1, 2}, Д. В. Садовник²,
А. Х. Хайретдинова², А. Е. Умрюхин², Л. Г. Колик¹, ***

¹ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

*E-mail: lgkolik@mail.ru

Поступила в редакцию 01.11.2023 г.

После доработки 02.11.2023 г.

Принята к публикации 03.11.2023 г.

Изучена динамика содержания нейротрансмиттерных аминокислот при однократном введении Ноопепта (дипептидный аналог пирacetама, применяющийся в клинической практике в качестве ноотропного средства) у интактных и алкоголизованных крыс в условиях свободного поведения. Эксперименты выполнены на беспородных крысах-самцах, которым предоставляли 10% раствора этанола в качестве единственного источника жидкости 24 ч / 7 дней в течение 30 недель с последующей алкогольной депривацией ($n = 5$), и интактных крысах того же возраста, не имевших доступа к этанолу ($n = 5$). Определение содержания возбуждающих и тормозных аминокислот во внеклеточном пространстве области дорсального гиппокампа у ненаркотизированных животных проводили с помощью метода внутримозгового микродиализа с последующей ВЭЖХ/ЭД. На фоне продолжительной алкогольной «абстиненции» зарегистрировано отсутствие значимых различий в содержании нейромедиаторных аминокислот между алкоголизованными и интактными животными. Впервые в опытах *in vivo* показано влияние однократного введения Ноопепта (1.5 мг/кг, в/б) на уровень возбуждающих аминокислот (увеличение содержания аспартата в 2.38 раза и глутамата в 2.28 раза) наряду с повышением концентрации тормозной аминокислоты глицина в 3.13 раза в период с 20-й до 40-й минуты только у интактных крыс. Таким образом, у алкоголизованных крыс на фоне адаптивных перестроек в длительном периоде отмены этанола нейрoхимические механизмы гиппокампа, по-видимому, характеризуются нечувствительностью к однократному действию Ноопепта. Исследования на животных нейрoхимических изменений в содержании медиаторных аминокислот вследствие длительного действия этанола на ЦНС могут иметь практическое значение для разработки оптимальных стратегий и схем фармакотерапии.

Ключевые слова: ноопепт, этанол, микродиализ, крысы, гиппокамп, нейротрансмиттерные аминокислоты, ВЭЖХ

DOI: 10.31857/S1027813324020063, **EDN:** ETGKEA

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные экспериментальные модели алкоголизма предполагают структурные и функциональные нарушения в гиппокампе, который опосредует влияние этанола на когнитивные процессы [1] и отвечает за развитие нейрокогнитивного дефицита у пациентов наркологического профиля [2]. Изменения под действием алкоголя глутаматергической нейротрансмиттерной системы в гиппокампе во многом определяют гиппокамп-зависимые нарушения обучения и памяти [3]. Развитие

изменений происходит в глутаматергической системе под действием длительного потребления этанола. Нейропластичность глутаматергических механизмов при экспозиции с этанолом зависит от ряда факторов, среди которых существенная роль принадлежит длительности воздействия алкоголя и продолжительности последующей алкогольной депривации [4, 5]. В целом, краткосрочное действие этанола в остром опыте проявляется в снижении интенсивности глутаматергической нейротрансмиттерной системы за счет подавления рецепторов

N-метил-d-аспартата (NMDA) и α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA), тогда как при хроническом действии, напротив, наблюдается увеличение уровня глутамата за счет воздействия на NMDA-рецепторы и стимуляции высвобождения глутамата [6]. Изменения в содержании γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и ее ГАМК_A-рецепторов в условиях хронического потребления этанола могут быть причиной поведенческих нарушений, наблюдаемых при лишении доступа к этанолу крыс с уже сформировавшейся зависимостью [7]. Продолжительное воздействие этанола приводит к снижению долговременной потенциации (LTP) — одного из основных клеточных механизмов, лежащих в основе обучения и памяти, и усиливает пресинаптическую регуляцию высвобождения ГАМК в гиппокампе [8]. Поскольку при хроническом алкоголизме заметно снижаются когнитивные функции, в клинические программы реабилитации пациентов с пристрастием к алкоголю включают лекарственные средства для коррекции алкоголь-индуцированных нарушений памяти, среди которых важное место отводится препаратам с ноотропным действием [9].

Ноопепт — дипептидный аналог пирацетама, применяющийся в клинической практике в качестве ноотропного средства, обладает комплексным механизмом действия, оказывая непосредственное действие на синаптические структуры в гиппокампе [10]. Ноопепт снижает спонтанное и K⁺-стимулированное высвобождение глутамата на срезах коры головного мозга крыс линии Wistar, усиливает тормозные постсинаптические токи, регистрируемые методом patch-clamp в пирамидных нейронах, увеличивает динамику ионов Ca²⁺ в срезах гиппокампа крыс, что может быть связано с увеличением ГАМК-ергической активности [10]. При анализе нейрохимических механизмов действия препарата выполнялись исследования влияния ноопепта на суммарное (клеточное и внеклеточное) содержание медиаторных аминокислот в отдельных корковых и подкорковых структурах мозга у мышей [11]. В опытах *ex vivo* при моделировании продолжительной алкогольной абстиненции ноопепт, в отличие от пирацетама, при субхроническом системном введении снижал повышенное в гиппокампе крыс содержание глутамата и ГАМК до значений неалкоголизованного контроля [12]. Однако данные о влиянии ноопепта *per se* при остром введении на внеклеточное содержание возбуждающих и тормозных аминокислот в настоящее время отсутствуют.

Поскольку исследования на животных нейрохимических изменений в содержании различных медиаторных аминокислот вследствие длительного действия этанола на ЦНС могут иметь практическое значение для разработки оптимальных стратегий лечения и схем реабилитации, целью данной

работы являлось изучение эффектов однократного введения ноопепта на содержание нейротрансмиттерных аминокислот в гиппокампе свободноподвижных интактных и алкоголизованных крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использованы аутбредные крысы-самцы массой тела 500—540 г, $n = 10$, полученные из питомника лабораторных животных филиала “Столбовая” ФГБУН “Научный центр биомедицинских технологий ФМБА” (Московская область). Все животные содержались в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 от 29 августа 2014 г. № 51 “Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)” в клетках стандарта Т/3 в условиях вивария при регулируемом световом режиме 12 ч / 12 ч (свет/темнота) и постоянной температуре (21—23°C) со свободным доступом к воде и гранулированному корму (ГОСТ Р 50258—92) в течение 10 сут до начала эксперимента. Организация и проведение работ осуществлялись в соответствии с директивой Совета Европейского сообщества 2010/63/ЕЕС, решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 “Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств” и приказом Минздрава России от 1 апреля 2016 г. № 199 “Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики”, а также в соответствии с Правилами работы с животными, утвержденными биоэтической комиссией ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова”.

Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике (протокол № 5 от 14 октября 2020 г.).

Моделирование хронического потребления алкоголя осуществляли на крысах, которые содержались в индивидуальных клетках с предоставлением 10%-ного раствора этанола в качестве единственного источника жидкости в течение 30 недель в соответствии с ранее описанной методикой [13] с последующей 7-дневной алкогольной депривацией ($n = 5$). Интактные животные не имели доступа к этанолу ($n = 5$). Среднесуточное потребление алкоголя находилось в пределах 5.2—6.1 г/кг в пересчете на чистый этанол, что соответствует многолетним лабораторным показателям по потреблению раствора этанола у крыс [12, 13].

Эксперименты по определению содержания аминокислот проводили по окончании восстановительного периода на 9-й день после отмены раствора этанола (рис. 1).

Определение содержания аминокислот во внеклеточном пространстве области дорсального гиппокампа в динамике в условиях свободного поведения животных производили с помощью метода внутримозгового микродиализа [14].

Операции по вживлению направляющих канюль микродиализных зондов проводили на 7-й день прекращения доступа к алкоголю под смешанным наркозом при введении золетила внутривенно (в/б) в дозе 0.5 мг/кг и ксилазина в/б в дозе 20 мг/кг. Координаты вживления направляющих канюль в соответствии с атласом [15] составляли AP = -4.5 мм и Lat = 3.0 мм от брегмы, Vent = 2.2 мм от поверхности черепа. Через 48 ч после операции бодрствующим свободноподвижным животным в направляющие канюли вводили микродиализные зонды. Использовали концентрические зонды CMA 12 (CMA Microdialysis, Sweden) с размером пор 20 кДа и длиной мембранной части 2.0 мм. Таким образом, в соответствии с координатами имплантации направляющих канюль мембранная часть микродиализного зонда располагалась в структурах дорсального гиппокампа в диапазоне вентральных координат Vent = 2.2—4.2 мм от поверхности черепа (рис. 2).

После введения микродиализных зондов в направляющие канюли начинали перфузию искусственной цереброспинальной жидкостью. Искусственную цереброспинальную жидкость готовили непосредственно перед опытом из деионизированной воды. Ее состав включал в себя следующие компоненты: NaCl — 8.2 г/л, KCl — 0.225 г/л, CaCl₂ · 2H₂O — 0.355 г/л, MgCl₂ · 6H₂O — 0.205 г/л, Na₂HPO₄ · 2H₂O — 0.215 г/л, NaH₂PO₄ · 2H₂O — 0.042 г/л, глюкоза — 1.3 г/л. Перед использованием раствора искусственной цереброспинальной жидкости контролировали значение его pH, составляющее 7.4.

Перед началом эксперимента зонды перфузировали искусственной цереброспинальной жидкостью в течение 2 ч для установления равновесных концентраций веществ между интерстициальным пространством и внутренним содержимым зондов. Время сбора каждого диализата составляло

20 мин. Схема эксперимента включала в себя последовательный сбор 16-ти диализатов. Первые три диализата собирали у крыс в исходном состоянии. Усредненное значение изучаемых веществ в трех начальных диализатах характеризовали исходный уровень содержания нейромедиаторов и были приняты за 100% (базальный уровень). В начале сбора четвертого диализата животным вводили ноопепт (этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина, омберацетам, субстанция, синтезирована в отделе химии ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова”) в дозе 1.5 мг/кг, в/б.

После окончания сбора 16-го диализата крыс декапитировали, извлекали головной мозг и замораживали в жидком азоте для последующего изготовления гистологических срезов в целях проверки положения микродиализных зондов в дорсальном гиппокампе. Срезы изготавливали на замораживающем криотоме ThermoShandon AS620. Толщина срезов составляла 20 мкм. Срезы окрашивали крезилвиолетом по стандартной методике. Результаты гистологического контроля положения микродиализных зондов в дорсальном гиппокампе представлены на рис. 2.

Определение содержания тормозных (ГАМК, глицин, таурин) и возбуждающих (аспартат, глутамат) нейромедиаторных аминокислот в диализатах проводили методом ВЭЖХ/ФД согласно модифицированной методике [11]. К 0.025 мл диализата добавляли 0.05 мл 0.1 н NaOH и 0.025 мл ортофталевого реагента для запуска реакции дериватизации. Через 20 мин 20 мкл полученного деривата подвергали хроматографическому разделению. ГАМК, аспартат, глутамат, таурин, глицин в начальной концентрации 0.1 мкМ/мл в 0.1 н HClO₄ использовали в качестве стандартной смеси для калибровки. Регистрацию продуктов разделения осуществляли на хроматографе с аналитической колонкой Hypersil ODS (4.6 × 250 мм, 5 мкм) и с флуоресцентным детектором Agilent 1100 (США) (длина волны возбуждения — 230 нм, длина волны испускания — 392 нм). Подвижная фаза для определения нейромедиаторных аминокислот состояла из

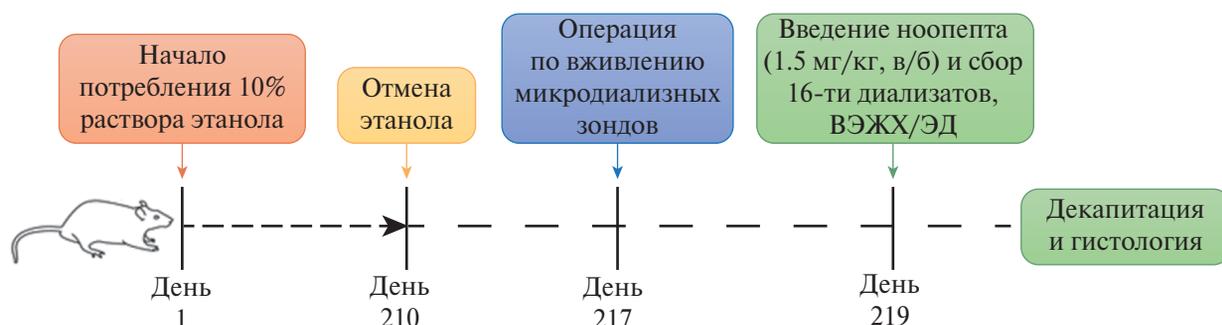


Рис. 1. Дизайн эксперимента.

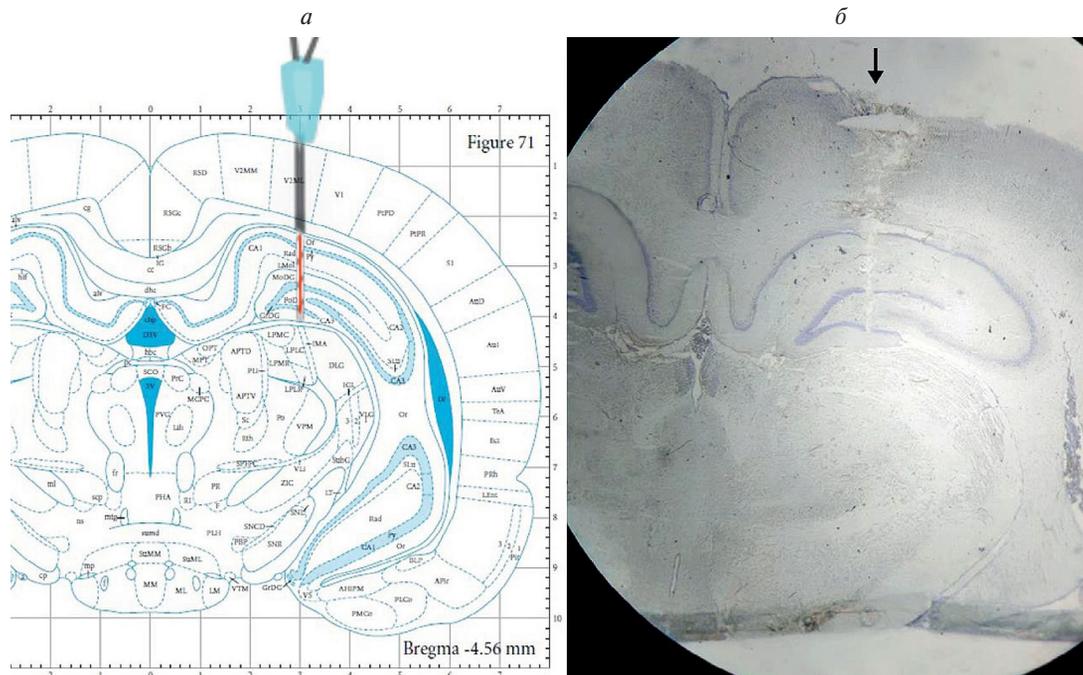


Рис. 2. Схема расположения микродиализного зонда в дорсальном гиппокампе (а) и фотография среза головного мозга крысы (б). Стрелкой обозначено место начала и направление канала следа микродиализного зонда.

0.06 M $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 0.0032 M Na_2HPO_4 , 0.025 mM ЭДТА и 1.24 mM CH_3OH , pH = 5.6. Скорость подвижной фазы составляла 1.0 мл/мин. Регистрацию образцов проводили с применением аппаратно-программного комплекса Agilent ChemStation v.B.04.02.

Статистическую обработку полученных результатов проводили в GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, Inc. USA) U-критерия Манна—Уитни, дисперсионного анализа (ANOVA) planned comparison с последующим множественным анализом Ньюмена—Кейлса. Нормальное распределение определялось методами Шапиро—Уилка и Колмогорова—Смирнова. Критический уровень значимости $\alpha = 0.05$. Данные представлены в виде $M \pm \text{SEM}$: M — средние значения, SEM — стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ содержания нейромедиаторных аминокислот в гиппокампе у беспородных крыс показал отсутствие статистически значимых различий между алкоголизированными и неалкоголизированными животными в период длительной алкогольной депривации (см. дизайн эксперимента, рис. 1). При исследовании изменения содержания аминокислот обнаружено, что ноопепт в дозе 1.5 мг/кг при однократном системном введении повышал уровень АСП в 2.38 раз ($p = 0.022966$), ГЛУ — в 2.28 раз ($p = 0.020947$), ГЛИ — в 3.13 раз ($p = 0.003748$) у интактных неалкоголизированных

животных, но не оказывал статистически значимого влияния на уровень измеряемых аминокислот у алкоголизированных животных. Кроме того, у крыс, подвергнутых длительной экспозиции с этанолом, в пятом образце диализата уровень АСП был ниже в 3.6 раз ($p = 0.029759$), а ГЛИ — в 4.93 ($p = 0.047222$) по сравнению с интактными неалкоголизированными животными (рис. 3—7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Длительный прием алкоголя вызывает адаптивные изменения, сопровождающиеся устойчивыми перестройками нейрохимических механизмов головного мозга, в том числе путем изменения регуляции аминокислотных нейромедиаторных систем, среди которых выделяют возбуждающие аминокислоты (аспартат и глутамат), активирующие постсинаптические клетки и ингибирующие аминокислоты (ГАМК, глицин и таурин), подавляющие активность постсинаптических клеток. Глутамат является основной возбуждающей аминокислотой в ЦНС и как нейромедиатор играет важную роль при расстройствах, связанных с действием алкоголя [20]. Предполагается, что гипофункция ГАМК-рецепторов и гиперфункция NMDA-рецепторов приводят к усилению поведенческой сенсibilизации при отмене этанола [16].

В данном исследовании для определения внеклеточного содержания глутамата в гиппокампе был использован метод микродиализа у животных

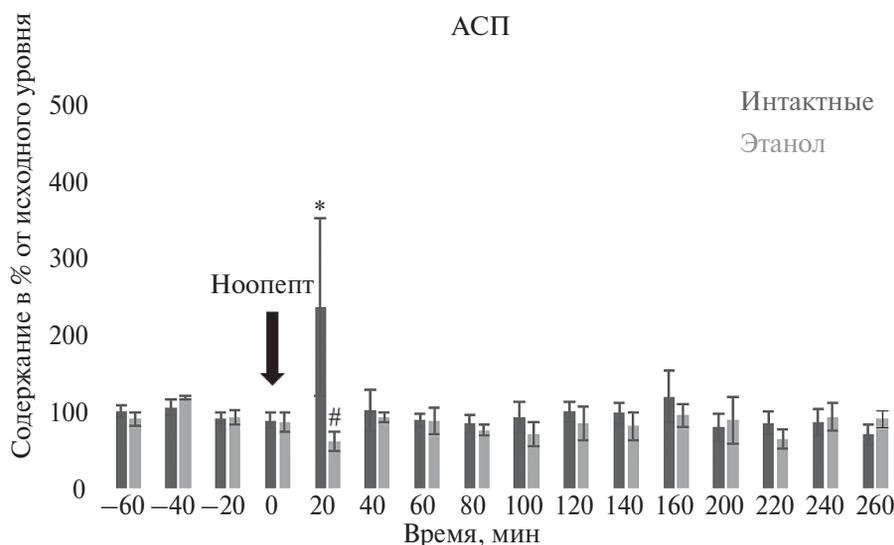


Рис. 3. Влияние однократного системного введения ноопепта на содержание аспартата (АСП) в гиппокампе беспородных крыс. * $p < 0.05$ по сравнению с уровнем в исходном состоянии покоя; # $p < 0.05$ по сравнению с интактными крысами, согласно дисперсионному анализу (ANOVA) planned comparison с последующим множественным анализом Ньюмена—Кейлса.

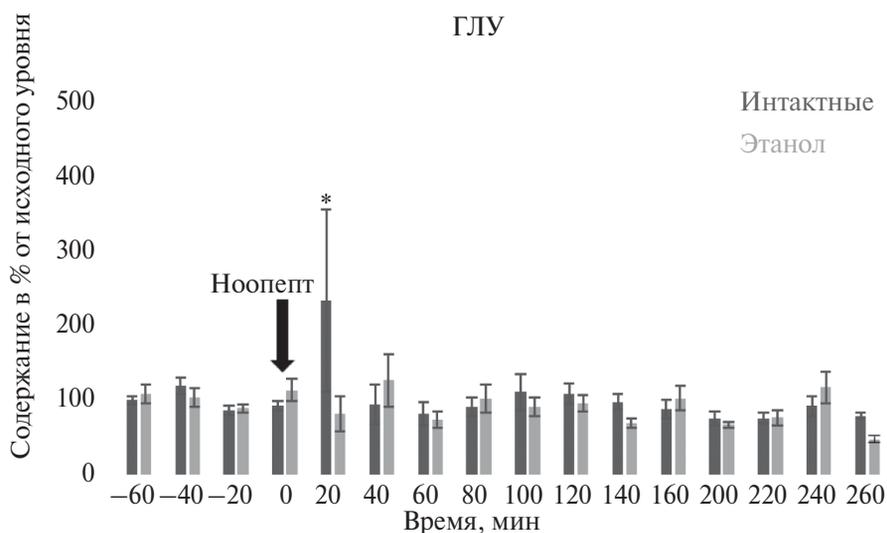


Рис. 4. Влияние однократного системного введения ноопепта на содержание глутамата (ГЛУ) в гиппокампе беспородных крыс. * $p < 0.05$ по сравнению с уровнем в исходном состоянии покоя, согласно дисперсионному анализу (ANOVA) planned comparison с последующим множественным анализом Ньюмена—Кейлса.

в условиях свободного поведения в бодрствующем состоянии. Проведение экспериментов на 9-й день отмены этанола позволяет оценить отдаленные эффекты, развивающиеся в нейромедиаторных системах гиппокампа в ответ на алкогольную депривацию. Имеются многочисленные экспериментальные подтверждения усиления глутаматергической нейротрансмиссии в ранние сроки после отмены этанола, тогда как в отношении содержания глутамата в последующие дни на более поздних

сроках алкогольной депривации данные немногочисленны и противоречивы. Так, увеличение содержания глутамата было обнаружено в вентральном гиппокампе после трехнедельной экспозиции с этанолом в дозе 2 и 3 г/кг в течение двух дней с последующей отменой в течение пяти дней (модель периодического потребления алкоголя на крысах) [17]. Тем не менее данные, полученные с помощью метода магнитного резонанса, свидетельствуют о возвращении к исходному уровню

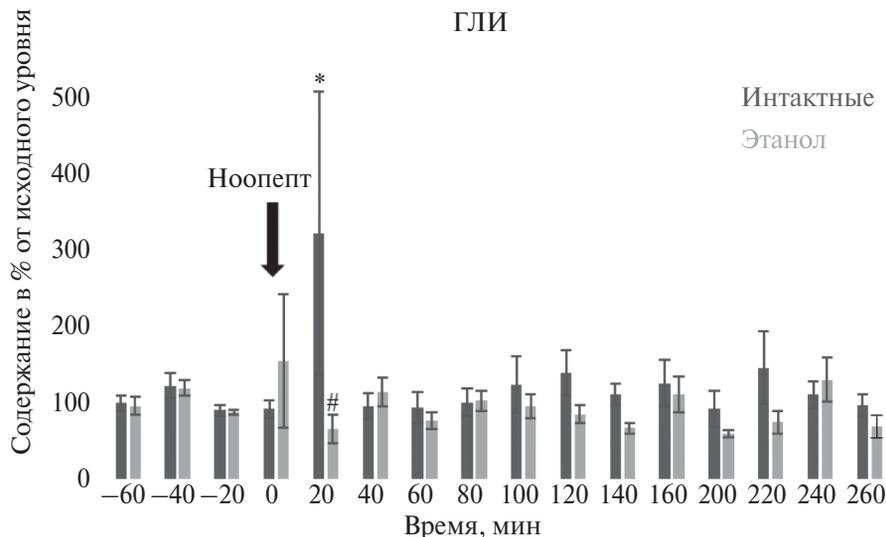


Рис. 5. Влияние ноопепта при однократном системном введении на содержание глицина (ГЛИ) в гиппокампе беспородных крыс. * $p < 0.05$ по сравнению с уровнем в исходном состоянии покоя; # $p < 0.05$ по сравнению с интактными крысами, согласно дисперсионному анализу (ANOVA) planned comparison с последующим множественным анализом Ньюмена—Кейлса.

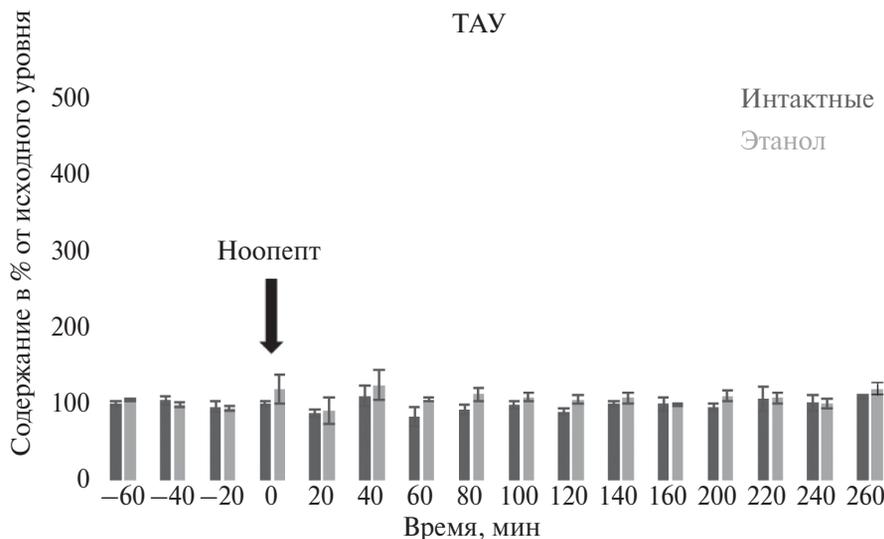


Рис. 6. Влияние ноопепта при однократном системном введении на содержание таурина (ТАУ) в гиппокампе у беспородных крыс.

глутамата в гиппокампе и передней поясной коре в течение трех дней отмены после его повышения на ранних сроках [18]. В другой работе, выполненной методом микродиализа, было показано, что отмена этанола вызывает увеличение содержания глутамата в гиппокампе примерно через 5—8 ч после прекращения ингаляции паров этанола и достигает максимальной величины через 12 ч [19]. Отсутствие резкого увеличения глутамата на фоне продолжительной алкогольной депривации в нашей работе не противоречит этим данным,

поскольку мы проводили измерение уровня медиаторных аминокислот в период продолжительной алкогольной абстиненции.

Известно о способности ноопепта при аппликации на срезы гиппокампа крыс Wistar увеличивать тормозную составляющую суммарного тока в пирамидных нейронах поля CA1, не оказывая влияния на возбуждающий компонент [20]. С другой стороны, в недавних экспериментах *ex vivo* не было обнаружено какого-либо статистически значимого влияния однократного введения ноопепта в дозах

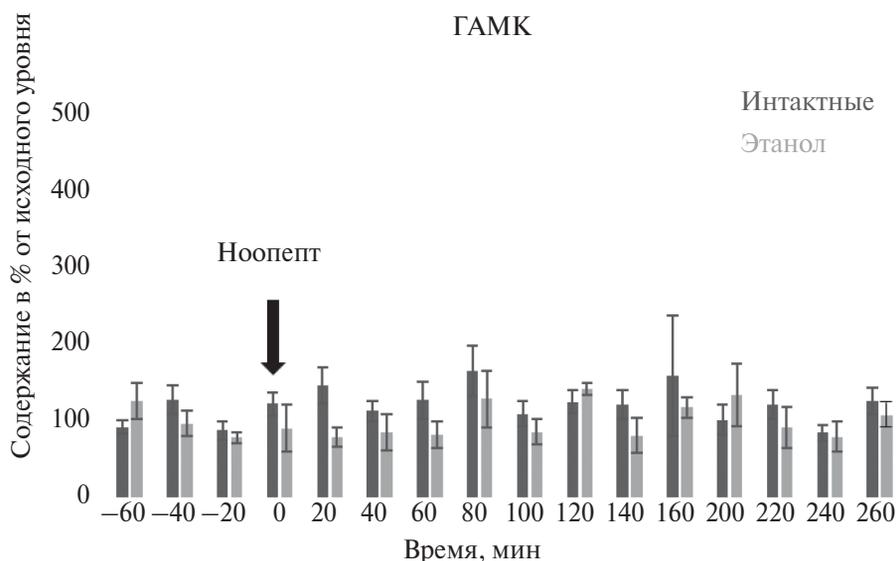


Рис. 7. Влияние ноопепта при однократном системном введении на содержание ГАМК в гиппокампе у беспородных крыс.

0.5 и 2.5 мг/кг, в/б на уровень биогенных моноаминов и аминокислот в гиппокампе у интактных мышей линий C57Bl/6 и BALB/c [11]. В нашей работе впервые у неалкоголизованных интактных крыс в условиях свободного поведения зарегистрировано кратковременное положительное влияние ноопепта на уровень возбуждающих аминокислот (АСП и ГЛУ) наряду с повышением содержания тормозной аминокислоты ГЛИ в гиппокампе в период с 20-й по 40-ю минуту после введения препарата. Эти результаты коррелируют с данными, полученными при анализе частотных спектров электроэнцефалограммы гиппокампа у ненаркотизированных крыс, когда ноопепт (0.2 мг/кг) увеличивал активность альфа/бета-1 ритмов продолжительностью 40 мин, при этом антагонист NMDA-рецепторов, предварительно введенный непосредственно в желудочки головного мозга, полностью подавлял эффекты препарата [21]. Изучению глутаматергического компонента в механизме действия ноопепта посвящено несколько работ. Так, в опытах *in vitro* с помощью радиолигандного анализа было обнаружено прямое взаимодействие ноопепта с глутаматными AMPA-рецепторами при неэффективности в отношении NMDA- и mGlu-рецепторов [22]. С другой стороны, в последующих опытах *ex vivo* при однократном введении ноопепта в дозе 1 мг/кг, в/б, у мышей C57Bl/6, но не у BALB/c, регистрировали увеличение плотности NMDA-рецепторов на 26% [28].

Показанное в работе Nalini K. et al. (1992) отсутствие каких-либо изменений в уровнях ГАМК в головном мозге крыс (контроль — 1.41 ± 0.29 ; пираретам в дозе 50 мг/кг/15 дней перорально — 1.52 ± 0.26 , мг/г ткани мозга) исключает

возможность ГАМК-миметического действия пираретама в опосредовании его фармакологических эффектов [24]. Сходная ситуация наблюдалась при оценке возможного участия ГАМК-ергических механизмов при реализации действия ноопепта при однократном введении у интактных мышей в отдельных структурах мозга (фронтальная кора, стриатум, гипоталамус и гиппокамп) в опытах *ex vivo* [11], а также в гиппокампе у свободноподвижных взрослых алкоголизованных и неалкоголизованных крыс. Следует подчеркнуть, что для ноопепта характерно именно модулирующее действие при субхроническом семидневном введении в дозе 1.5 мг/кг, которое проявляется в условиях алкогольной депривации у крыс со сформированной алкогольной мотивацией не только в отношении нормализации уровня ГАМК и ГЛУ в гиппокампе, но и на функциональном уровне в тесте “распознавание нового объекта”, при этом самостоятельного эффекта препарата у “взрослых” неалкоголизованных крыс выявлено не было [12]. В целом, такие исследования могут помочь в понимании нейробиологических механизмов при оценке эффективности потенциальных лекарственных средств для терапии на этапе реабилитации и восстановления когнитивных функций и психоэмоционального состояния при отказе от алкоголя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе показано участие возбуждающих и тормозных нейромедиаторных аминокислот в нейрохимических изменениях в гиппокампе на фоне длительной алкогольной депривации после

30-недельного воздействия этанола на ЦНС. Обнаружено, что гиппокампальные механизмы, связанные с глутаматом, аспаратом и глицином, становятся нечувствительными к ноопепту, что выражается в отсутствии изменения их внеклеточного содержания на фоне однократного введения препарата алкоголизованным крысам в отличие от неалкоголизованных крыс того же возраста, у которых зарегистрировано повышение внеклеточного содержания глутамата, аспартата и глицина в период 20—40 мин после системного введения ноопепта. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о важности понимания нейрохимических процессов в долгосрочных адаптивных перестройках в условиях длительного потребления алкоголя в целях подбора эффективных схем лечения для коррекции осложнений, возникающих на фоне продолжительной абстиненции.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по теме FGFG-2022-0002.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Этическое одобрение. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhao Y.N., Wang F., Fan Y.X., Ping G.F., Yang J.Y., Wu C.F. *Behav // Brain Res.* 2013. V. 236. P. 270—282.
2. Mira R.G., Lira M., Tapia-Rojas C., Rebolledo D.L., Quintanilla R.A., Cerpa W. *// Front. Behav. Neurosci.* 2020. V. 13. P. A.288.
3. Kutlu M.G., Gould T.J. *// Learn Mem.* 2016. V. 23. № 10. P. 515—33.
4. Chefer V., Meis J., Wang G., Kuzmin A., Bakalkin G., Shippenberg T. *// Addict. Biol.* 2011. V. 16. P. 229—237.
5. Sepulveda C., Bustos G., Gysling K., Seguel M., Labarca R. *// Brain Res.* 1995. V. 674. P. 104—106.
6. Roberto M., Gilpin N.W., Siggins G.R. *// Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2012. V. 2. P. A.012195.
7. Littleton J. *// Alcohol Health Res.* 1998. V. 22. P. 13—24.
8. Peris J., Eppler B., Hu M., Walker D.W., Hunter B.E., Mason K., Anderson K.J. *// Alcohol Clin Exp Res.* 1997 Sep. V. 21. № 6. P. 1047—52.
9. Mistarz N., Andersen K., Nielsen A.S., Goudriaan A.E., Michel T.M., Skot L., Nielsen D.G., Mellentin A.I. *// Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Jun. V. 125. P. 608—626.
10. Островская Р.У., Гудашева Т.А. *// Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2021. Т. 84. № 2. С. 41—52.
11. Коньков В.Г., Кудрин В.С., Наркевич В.Б., Колик Л.Г. *// Нейрохимия.* 2022. Т. 39. № 2. С. 160—167.
12. Колик Л.Г., Коньков В.Г., Сорокина А.В., Мирошкина И.А., Касабов К.А., Кудрин В.С., Дурнев А.Д. *// Молекулярная медицина.* 2022. Т. 20. № 6. С. 56—64.
13. Надорова А.В., Колик Л.Г., Клодт П.М., Наркевич В.Б., Наплёкова П.Л., Козловская М.М., Кудрин В.С. *// Нейрохимия.* 2014. Т. 31. № 2. С. 147.
14. Parent M., Bush D., Rauw G., Master S., Vaccarino F., Baker G. *// Methods.* 2001. V. 23. № 1. P. 11—20.
15. Paxinos G., Watson C. *// San Diego, CA: Academic Press,* 1998.
16. De Witte P. *// Addict Behav.* 2004. V. № 7. P. 1325—39.
17. Ward R.J., Colivicchi M.A., Allen R., Schol F., Lallemand F., de Witte P., Ballini C., Corte L.D., Dexter D. *// J. Neurochem.* 2009. V. 111. P. 1119—1128.
18. Hermann D., Weber-Fahr W., Sartorius A., Hoerst M., Frischknecht U., Tunc-Skarka N., Perreau-Lenz S., Hansson A.C., Krumm B., Kiefer F., Spanagel R., Mann K., Ende G., Sommer W.H. *// Biol. Psychiatry.* 2012. V. 71. P. 1015—1021.
19. Dahchour A., & De Witte P. *// Clinical and Experimental Research.* 1998. V. 22 (A109). 175.
20. Поваров И.С., Кондратенко Р.В., Деревягин В.И., Островская Р.У., Скребицкий В.Г. *// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2014. Т. 158. № 9. С. 336—338.
21. Vorobyov V., Kapstov V., Kovalev G., Sengpiel F. *// Brain Res Bull.* 2011. May. V. 30, № 85(3-4). P. 123—32.
22. Firstova Iu.Iu., Vasil'eva E.V., Kovalev G.I. *// Eksp Klin Farmakol.* 2011. V. 74. № 1. P. 6—10.
23. Kovalev G.I., Kondrakhin E.A., Salimov R.M., Neznamov G.G. *// Eksp Klin Farmakol.* 2014. № 77(12). P. 3—9.
24. Nalini K., Karanth K.S., Rao A., Aroor A.R. *// Pharmacol Biochem Behav.* 1992. V. 42. № 4. P. 859—64.

Evaluation of Noopept Effect on the Neurotransmitter Amino Acids in the Hippocampus in Alcohol Drinking Rats Using *In Vivo* Microdialysis

V. S. Kudrin¹, V. G. Konkov¹, E. V. Shubenina¹, K. A. Kasabov^{1, 2}, D. V. Sadovnik²,
A. H. Khairetdinova², A. E. Umriyukhin², and L. G. Kolik¹

¹*Federal Research Center for Original and Prospective Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia*

²*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia*

The aim of the present work was to study the dynamics of neurotransmitter amino acids after acute Noopept (a dipeptide analogue of piracetam used in clinical practice as a nootropic agent) administration in intact and long-term ethanol (ЕТОН) exposed rats. Albino male rats were given 10% (vol/vol) ЕТОН solution as the only source of fluid 24 h / 7 days per week ($n = 5$). Also we used intact rats of the same age which had no access to ethanol ($n = 5$). The excitatory and inhibitory amino acids in the extracellular space of the dorsal hippocampus region in freely moving intact and ЕТОН-exposed rats during prolonged alcohol deprivation were measured using the intracerebral microdialysis method followed by HPLC/ED. There were no significant differences in the level of neurotransmitter amino acids between ЕТОН-exposed and intact animals. For the first time, *in vivo* experiments the effect of Noopept (1.5 mg/kg, *i.p.*) on the level of excitatory amino acids (an increase in ASP by 2.38 times and GLU by 2.28 times) along with an increase in the level of the inhibitory amino acid GLI by 3.13 times only in intact rats was shown. Thus, in ЕТОН-exposed rats under the adaptive rearrangements in prolonged ethanol withdrawal, the neurochemical mechanisms of the hippocampus seem to be characterized by insensitivity to an acute Noopept administration. Animal neurochemical studies of changes in the mediator amino acids due to the long-term effect of alcohol on the CNS may be of practical importance for the development of optimal strategies and pharmacotherapy.

Keywords: noopept, ethanol, microdialysis, rats, hippocampus, neurotransmitter amino acids, HPLC

ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ В СТРУКТУРАХ МОЗГА ПОТОМСТВА САМОК МЫШЕЙ ЛИНИИ VALB/C НА РАЗЛИЧНЫХ ЭТАПАХ ФОРМИРОВАНИЯ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

© 2024 г. **В. С. Кудрин**¹, **В. Б. Наркевич**^{1, *}, **А. А. Алымов**¹, **И. Г. Капица**¹, **К. А. Касабов**¹,
П. Л. Наплекова¹, **Н. В. Кудряшов**¹, **Т. А. Воронина**¹

¹ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Россия

*E-mail: narvik@yandex.ru

Поступила в редакцию 02.11.2023 г.

После доработки 03.11.2023 г.

Принята к публикации 04.11.2023 г.

Методом ВЭЖХ/ЭД проводилось изучение состояния дофамин-, серотонин- и норадренергических систем в структурах мозга мышей-самок линии VALB/c на 15-й и 64-й день постнатального развития (ПНР) при моделировании расстройств аутистического спектра, индуцированных введением вальпроата натрия (400 мг/кг, п/к) беременным самкам. Уровень как катехол-, так и индоламинов в структурах мозга мышат контрольной группы в возрасте 15 дней был существенно ниже, чем у взрослых животных в возрасте 64 дня. Пренатальное введение вальпроата натрия (ВН) вызывало снижение всех параметров моноаминергической нейротрансдачи в стриатуме потомства в возрасте 15 дней, но не оказывало влияния в других изученных структурах мозга. В дальнейшем уровень дофамина возрастал и к 64-му дню ПНР не отличался от показателей контрольной группы. Параметры серотонинергической системы изменялись по сходной схеме, при этом содержание серотонина и метаболита серотонина 5-ОИУК в стриатуме увеличивалось постепенно и достигало максимальных значений к 64-му дню ПНР. Полученные нами данные позволяют предполагать, что введение ВН беременным самкам отражается на активности дофамин- и серотонинергической систем мозга потомства, вызывая снижение их активности в стриатуме к 15-му дню ПНР с последующим восстановлением до контрольных значений к 64-му дню, что наблюдалось нами ранее и у самцов. Таким образом, паттерны динамических изменений нейробиохимического профиля у самцов и самок не отличаются.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, вальпроат натрия, мыши VALB/c, самки, онтогенетическое развитие, ВЭЖХ, дофамин, серотонин

DOI: 10.31857/S1027813324020075, EDN: ETFJCA

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства аутистического спектра (РАС) представляют собой группу комплексных дезинтегративных нарушений психического развития, характеризующихся отсутствием способности к социальному взаимодействию, коммуникации, стереотипностью поведения, приводящим к социальной дезадаптации. На сегодняшний день среди различных гипотез патогенеза заболевания одними из основных являются нейробиохимические гипотезы, которые рассматривают генез РАС как следствие нарушения формирования нейротрансмиттерных систем мозга в онтогенезе. В частности, выдвинута гипотеза о повреждающем

действии дисбаланса возбуждающих (глутамат, аспарат) и тормозных (глицин) аминокислот на головной мозг в период пренатального развития [1, 2]. Другая группа теорий рассматривает в качестве ключевого фактора формирования РАС нарушение онтогенетического развития моноаминергических систем мозга, в первую очередь серотонинергической [3].

Функциональное состояние серотонинергической системы мозга зависит от скорости обратного захвата серотонина пресинаптическими нейронами, осуществляемого транспортером обратного захвата серотонина (СЕРТ) [4]. Генетически обусловленная высокая активность СЕРТ приводит к подавлению активности серотонинергической

нейропередачи, проявляется повышенной агрессией и гиперактивностью [5, 6].

Ранее нами было проведено изучение изменений нейрхимических параметров мозга в онтогенезе потомства мышей-самцов линии BALB/c, матерям которых вводился вальпроат натрия (ВН) [16]. Данная экспериментальная модель наиболее часто используется для моделирования РАС [17, 18]. Проводилось изучение состояния дофамин-, серотонин- и норадренергических систем в различных структурах мозга мышей-самцов линии BALB/c на 15-, 42- и 64-й день (соответственно P15, P42 и P64) постнатального развития (ПНР) (т.е. вплоть до половозрелого состояния) группы потомства самок, получавших ВН [16]. В настоящей работе исследования было продолжено на потомстве мышей-самок линии BALB/c, матерям которых вводился ВН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проведены на 52 самках мышей линии BALB/c массой тела 10–22 г, родительское поколение которых получено из питомника филиала “Столбовая” ФГБУН “Научный центр биомедицинских технологий ФМБА” (Россия), содержащихся в условиях лабораторного вивария при 12-часовом световом режиме со свободным доступом к воде и стандартному корму. Для исключения влияния суточных биоритмов на скорость биосинтеза и метаболизма нейромедиаторов эксперименты проводили между 10.00 и 12.00.

Вальпроат натрия (ВН) вводили однократно, подкожно в дозе 400 мг/кг самкам мышей на 12.5 день беременности. Самки мышей, потомство которых составило контрольную группу, в эти же сроки получали физиологический раствор в эквивалентном объеме (0.1 мл на 10 г веса). Новорожденных мышат-самок (32 особи: 12 контрольных и 20 пренатально получавших ВН) отлучали от самок на 21-е сутки жизни, рассаживая по 4–5 животных в клетку (43.5 × 27.5 × 15.5 см).

Животные были разделены на следующие экспериментальные группы (в скобках указано количество животных).

1. Контроль (потомство интактных самок, получавших физиологический раствор):

1а. Группа P15 ($n = 4$), 1б. Группа P42 ($n = 4$), 1в. Группа P64 ($n = 4$).

2. Опыт (потомство самок, получавших ВН): 2а. Группа P15ВН ($n = 8$), 2б. Группа P42ВН ($n = 6$), 2в. Группа P64ВН ($n = 6$).

На 15-й и 64-й день ПНР животных декапитировали, после чего структуры мозга (фронтальная кора (ФК), гипоталамус, стриатум и гиппокамп) извлекали на льду, замораживали в жидком азоте и взвешивали. Пробы хранили в жидком азоте.

Перед экспериментами по определению содержания нейротрансмиттеров пробы размельчали в гомогенизаторе Поттера (тефлон-стекло) в 1 мл 0.1 н HClO_4 с добавлением 3,4-диоксибензиламина (0.5 нмоль/мл) в качестве внутреннего стандарта. Пробы центрифугировали при 10000g в течение 10 мин. Содержание моноаминов и их метаболитов (норадреналина (НА), дофамина (ДА), 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), гомованилиновой кислоты (ГВК), серотонина (5-окситриптамина, 5-ОТ) и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК)) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ/ЭД) на хроматографе LC-304T (BAS, США) с аналитической колонкой ReproSil-PurODS (C18, 100 × 4 мм, 3 мкм) (Dr. Maisch, Германия), при скорости элюции подвижной фазы 1.0 мл/мин и давлении до 200 атм [19]. Мобильная фаза состояла из следующих компонентов: 0.1 М цитратно-фосфатного буфера, содержащего 1.1 мМоктансульфоновой кислоты, 0.1 мМ ЭДТА и 9% ацетонитрила (рН 3.0). Измерение проводили с помощью электрохимического детектора LC-4В (BAS, США) на двойном стеклоугольном электроде (+0.85 V) против электрода сравнения Ag/AgCl. Регистрация образцов проводилась с применением аппаратно-программного комплекса “Мультихром 1.5” (“Амперсенд”, Москва, Россия). Все использовавшиеся для анализа реактивы были высокой степени чистоты: о.с.ч. или analyticalgrade.

После проверки на нормальность распределения по критерию Шапиро—Уилка достоверность отличий между группами определяли методом двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим post-hoc-тестом Ньюмана—Кейлса, используя в качестве анализируемых факторов возраст животных и используемые вещества (GraphPadPrizm 8.0, GraphPadSoftware, Inc., USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было показано, что на 15-й день ПНР мышат нейрхимический профиль структур мозга существенно отличается от показателей зрелых животных (возраст 64 дня). При этом отличия носили разнонаправленный характер. Так, содержание ДА в стриатуме мышат-самок в возрасте P15 было существенно (более чем в 2 раза) ниже по сравнению с тем же показателем у зрелых мышей (рис. 1). Величина показателей скорости метаболизма ДА-ДОФУК/ДА и ДОФУК/ДА была значительно выше аналогичного показателя контрольной группы. Показатели активности серотонинергической системы — уровень 5-ОТ и его метаболита 5-ОИУК были также ниже, чем у взрослых животных (группа P64), соответственно показатель 5-ОИУК/5-ОТ более чем в 2 раза превышал значения контрольных групп. Существенно более

низкое содержание 5-ОТ и 5-ОИУК наблюдалось также в гиппокампе (рис. 2) и гипоталамусе (см. рис. 1). В последней структуре более чем в 3 раза была понижена и концентрация ДА.

К 42-му дню ПНР отличия нейрохимических показателей мозга потомства контрольной группы в значительной степени нивелировались и значения параметров приближались по

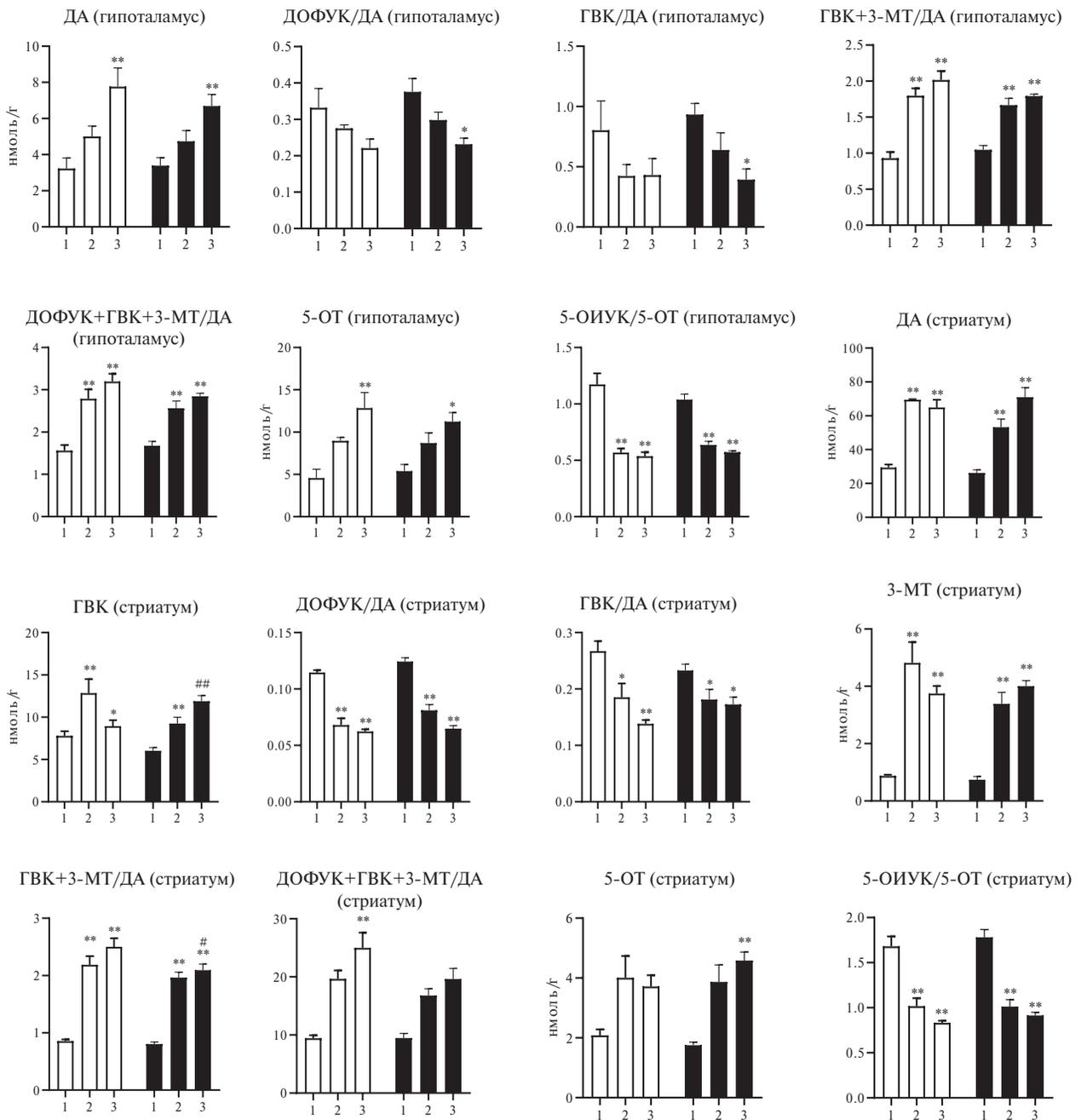


Рис. 1. Динамика изменения метаболизма моноаминов в гипоталамусе и стриатуме мышей самок линии BALB/C, матерям которых вводили вальпроат натрия (400 мг/кг, п/к). Белый цвет — контроль, черный цвет — вальпроат натрия. Цифрами обозначен возраст животных: 1 — 15 дней, 2 — 42 дня, 3 — 64 дня; * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.05$; *** — $p < 0.05$.

Данные представлены как $M \pm SEM$, статистический анализ проводили по двухфакторному дисперсионному анализу (факторы: 1) возраст и 2) эффект веществ) с последующим post-hoc-тестом по критерию Ньюмена—Кейлса. Возраст: 1 — 15 дней, 2 — 45 дней, 3 — 65 дней; * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$ по сравнению с тем же веществом у крыс 15-дневного возраста; # — $p < 0.05$; ## — $p < 0.01$ по сравнению с контролем того же возраста; \$ — $p < 0.05$; \$\$ — $p < 0.01$ по сравнению с тем же веществом у крыс 45-дневного возраста.

величине к значениям параметров зрелых животных, что свидетельствует об окончании созревания основных нейротрансмиттерных систем мозга и их взаимоотношений к этому моменту.

Даже отмечалось превышение содержания нейротрансмиттеров в мозге контроля Р64 (содержание ГВК и 3-МТ (незначительно) в стриатуме) (см. рис. 1).

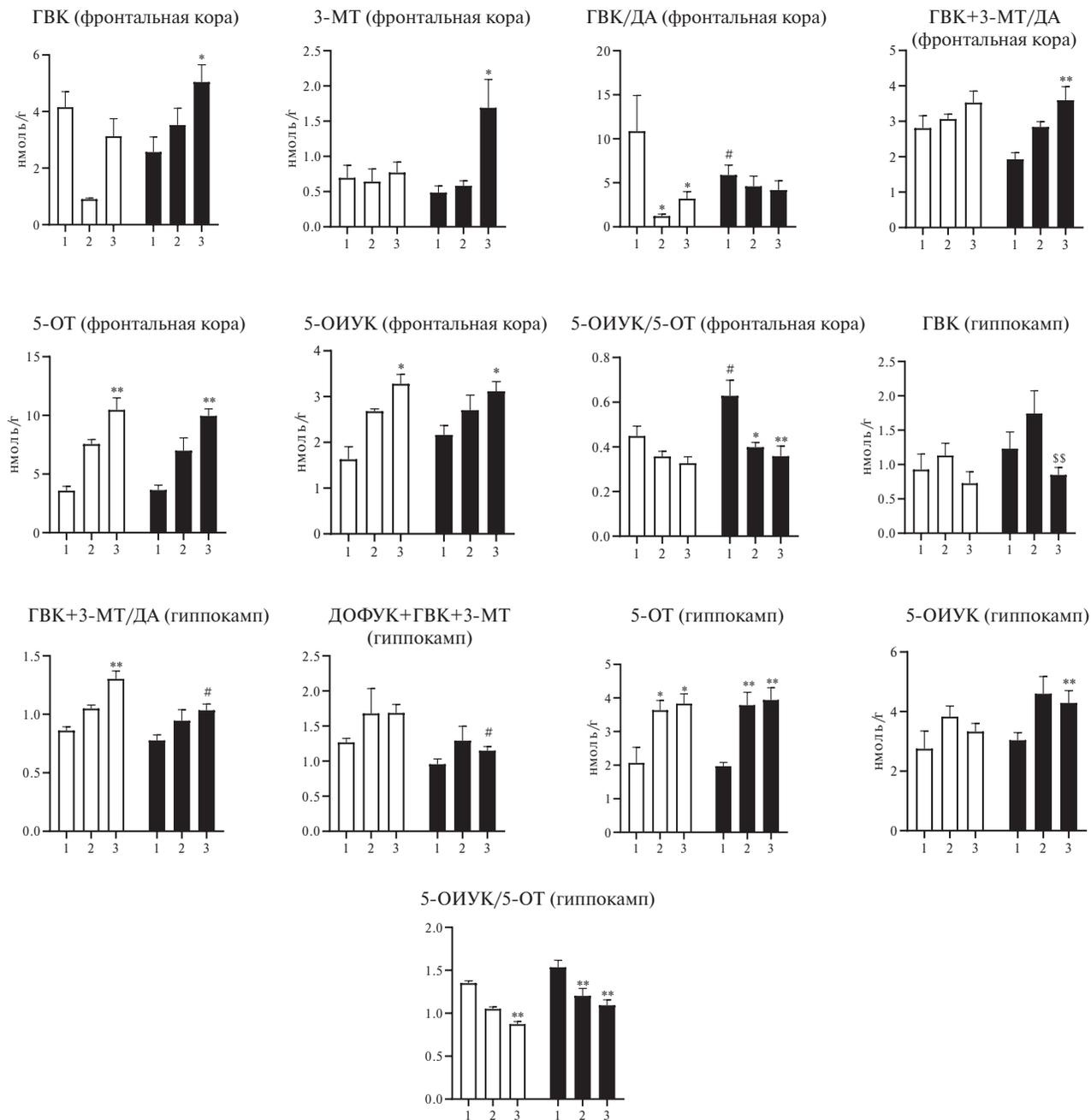


Рис. 2. Динамика изменения метаболизма моноаминов во фронтальной коре и гиппокампе мышей самок линии VALB/C, матерям которых вводили вальпроат натрия (400 мг/кг, п/к). Белый цвет — контроль, черный цвет — вальпроат натрия. Цифрами обозначен возраст животных: 1 — 15 дней, 2 — 42 дня, 3 — 64 дня; * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.05$; *** — $p < 0.05$.

Данные представлены как $M \pm SEM$, статистический анализ проводили по двухфакторному дисперсионному анализу (факторы: 1) возраст и 2) эффект веществ) с последующим post-hoc-тестом по критерию Ньюмена—Кейлса. Возраст: 1 — 15 дней, 2 — 45 дней, 3 — 65 дней; * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$ по сравнению с тем же веществом у крыс 15-дневного возраста; # — $p < 0.05$; ## — $p < 0.01$ по сравнению с контролем того же возраста; \$ — $p < 0.05$; \$\$ — $p < 0.01$ по сравнению с тем же веществом у крыс 45-дневного возраста.

Иная картина онтогенетических изменений нейрoхимических параметров структур мозга наблюдалась в группе мышей, матерям которых на ранней стадии беременности (12.5 дней) вводили вальпроат натрия в большой дозе (400 мг/кг). Показатели группы мышат P15 практически не отличались от величин уровней нейротрансмиттеров в соответствующих структурах мозга животных группы контроля (0.9% NaCl). Исключение составил только стриатум, в котором концентрации ДА и 5-ОТ, а также их метаболитов — ДОФУК, ГВК и 5-ОИУК были понижены (см. рис. 1). Содержание моноаминов в структурах мозга группы P42 существенно не отличалось от концентрации нейротрансмиттеров той же группы интактного контроля. Интересно отметить, что если показатели ДА-ергической нейрoпередачи были ниже, чем у взрослых мышей (ДОФУК/ДА в ФК (см. рис. 2), уровни ДА и 3-МТ в стриатуме (см. рис. 1)), показатель скорости утилизации 5-ОТ — 5-ОИУК/5-ОТ — был более высоким во всех изученных структурах мозга. Нейрoхимические профили взрослых животных: группы P64 контроля и мышей, чьи матери получали вальпроат, — группа P64ВН, существенно различались. У мышей группы P64ВН по сравнению с контролем было выше содержание ДА в ФК, гипоталамусе (см. рис. 1) и гиппокампе (см. рис. 2), а также ДОФУК в гиппокампе и стриатуме. Параметры серотонинергической системы также были повышены в группе P64ВН по сравнению с группой P64 контроля (0.9% NaCl): наблюдалось увеличение содержания 5-ОТ в гипоталамусе и гиппокампе, 5-ОИУК в стриатуме, кроме того, отмечался рост показателя метаболизма 5-ОИУК/5-ОТ в гипоталамусе, гиппокампе и стриатуме (см. рис. 1 и 2).

Таким образом, пренатальное введение вальпроата натрия вызывало снижение всех параметров моноаминергической нейрoпередачи в стриатуме потомства мышей в возрасте 15 дней (группа P15ВН), но не оказывало влияния на нейрoхимические изменения в других изученных структурах мозга. К 42-му дню ПНР общий паттерн изменения концентраций нейротрансмиттеров не отличался от динамики созревания нейротрансмиттерных систем контрольной группы. В дальнейшем уровень ДА у мышей группы ВН возрастал и к 64-му дню ПНР не отличался от показателей контрольной группы. Параметры серотонинергической системы изменялись по сходной схеме, при этом содержание серотонина у мышей группы ВН достигало максимума к 42-му дню, после чего незначительно снижалось к 64-му дню, тогда как уровень 5-ОИУК в стриатуме увеличивался постепенно и максимальные отличия наблюдались к 64-му дню ПНР. Показатели мышат группы P15ВН практически не отличались от величин уровней нейротрансмиттеров в соответствующих структурах мозга половозрелых животных

контрольной группы P64 (0.9% NaCl). Исключение составил только стриатум, в котором были понижены концентрации ДА и 5-ОТ, а также их метаболитов — ДОФУК, ГВК и 5-ОИУК соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные позволяют полагать, что введение ВН беременным самкам мышей линии BALB/c отражается на активности дофамин- и серотонинергической систем мозга потомства (самки), вызывая снижение их тонуса в стриатуме к 15-му дню ПНР с последующим восстановлением до контрольных значений к 64-му дню ПНР.

Следует отметить, что большая часть публикаций, посвященных исследованию особенностей вальпроатной модели аутизма, касается либо изучения электрофизиологических параметров нейронов [20], либо определения содержания нейротрансмиттеров в микродиализных образцах [21, 22]. Комплексное изучение влияния ВН на содержание моноаминов и их метаболитов в различных структурах мозга до настоящего времени практически не проводилось. Сравнительно недавно появился ряд работ, выполненных коллективом Нага Ю. и соавт., посвященных изучению влияния ВН на параметры ДА-ергической нейрoпередачи [23]. Если на первых этапах исследований этой группы влияния ВН на содержание ДА, НА и 5-ОТ в ПФК и стриатуме потомства животных с РАС обнаружить не удалось [23], то в дальнейшем ими было продемонстрировано снижение активности ДА-ергической системы в ПФК в условиях данной модели [24, 25]. Другими авторами было обнаружено снижение активности тирозингидроксилазы, ключевого фермента, регулирующего скорость синтеза ДА, в стриатуме потомства мышей с РАС [26]. В ряде работ описано снижение уровня ДА и в других структурах мозга животных с РАС, в частности, гиппокампе и среднем мозге [27]. С другой стороны, в некоторых публикациях было показано увеличение содержания ДА и снижение показателя ДОФУК/ДА в стриатуме 27-дневных самок, матерям которых вводили вальпроат [28]. В той же работе было обнаружено сходное возрастание также во фронтальной коре и мозжечке. Различия во влиянии вальпроата на содержания ДА в структурах мозга потомства объясняют разным уровнем экспрессии в структурах мозга в ходе постнатального созревания различных сигнальных молекул, включая рецепторы ДА, разной скоростью ацетилирования транспортера ДА DAT, а также влиянием внешних факторов, таких как стрессирование, социальная изоляция и др. [28–30].

В то же время влияние ВН на динамику изменений активности нейротрансмиттерных систем мозга в онтогенезе до настоящего времени

не изучалось. Известна работа Adam A. и соавт., посвященная иммуноцитохимическому и морфологическому гистохимическому изучению состояния дофаминергической системы мозга потомства самок мышей возрастом 7 дней, получавших ВН [31]. Авторами было показано отсутствие каких-либо изменений содержания ДА в структурах нигростриарной системы (вентральная область покрышки, дорсолатеральный стриатум) при существенном уменьшении количества дофамин-содержащих нейронов в образованиях, относящихся к мезолимбической системе (прилежащее ядро) [31]. По всей видимости, срок между 7-м и 15-м днями ПНР является ключевым для проявления изменений активности дофаминергической системы стриатума, вызванного ВН. Сравнительно недавно (11.2022) появилась публикация коллектива Maisterrena A. и соавт., в которой динамика изменений состояния дофаминергической системы мозга потомства мышей C57BL/6J обоих полов в условиях вальпроатной модели изучалась методом ВЭЖХ/ЭД [32]. Было выявлено незначительное снижение содержания ДА с соответствующим увеличением величины соотношения ДОФУК/ДА в дорзальном стриатуме самок. При этом у потомства мужского пола такого снижения не наблюдалось. Не отмечалось также и эффектов вальпроата на содержание ДА и его метаболитов в других структурах мозга (прилежащее ядро, средний мозг). Приведенные в этой публикации данные в целом согласуются с результатами нашего исследования. Однако необходимо отметить, что эта работа была проведена на мышцах линии C57BL/6J, тогда как нами использовались мыши линии BALB/c. Кроме того, в упомянутой выше статье не проводилось изучение динамики изменения нейрохимических параметров на различных этапах ПНР новорожденных мышат. Животных декапитировали только на 45-й день развития, т.е. тогда, когда по нашим данным, нейрохимические показатели опытной группы мышей, чьим матерям вводили вальпроат, уже были компенсированы и существенно не отличались от значений параметров контрольной группы. Кроме того, эффекты вальпроата на содержание серотонина и его метаболита 5-ОИУК коллективом Maisterrena A. и соавт. [32] не изучались, хотя, по данным опубликованной нами ранее работы [16], содержание этих нейротрансмиттеров в стриатуме увеличивалось постепенно и максимальные отличия от контрольной группы наблюдались к 64-му дню ПНР, т.е. к возрасту половой зрелости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные позволяют полагать, что введение вальпроата натрия беременным самкам мышей линии BALB/c приводит к снижению активности

дофамин- и серотонинергической систем в стриатуме потомства к 15-му дню ПНР с последующим восстановлением до соответствующих значений у мышей интактной контрольной группы взрослого возраста к 64-му дню ПНР.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках бюджетной тематики ФГБНУ “НИИ Фармакологии имени В.В. Закусова” (тема FGFG-2022-0004 “Поиск и разработка новых фармакологических средств лечения эпилепсии, расстройств аутистического спектра и болезни Паркинсона”).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Этическое одобрение. Организация и проведение работ осуществлялись в соответствии с протоколом Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 “Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств”. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова” (протокол № 1 от 2021 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Moreno-Fuenmayor H., Borjas L., Arrieta A., Valera V., Socorro-Candanoza L.* // Invest. Clin. 1996. V. 37. P. 113-28.
2. *Shimmura C., Suda S., Tsuchiya K.J., Hashimoto K., Ohno K., Matsuzaki H., Iwata K., Matsumoto K., Wakuda T., Kameno Y., Suzuki K., Tsujii M., Nakamura K., Takei N., Mori N.* // PLoS One. 2011. V. 6. e25340. DOI: 10.1371/journal.pone.0025340.
3. *Adamsen D., Meili D., Blau N., Thöny B., Ramaekers V.* // Mol. Genet. Metab. 2011. V. 102. P. 368—373. DOI: 10.1016/j.ymgme.2010.11.162.
4. *Devlin B., Cook E.H. Jr., Coon H., Dawson G., Grigorenko E.L., McMahon W., Minshew N., Pauls D., Smith M., Spence M.A., Rodier P.M., Stodgell C., Schellenberg G.D.* // Mol. Psychiat. 2005. V. 10. P. 1110—1116. DOI: 10.1038/sj.mp.4001724.
5. *Kistner-Griffin E., Brune C.W., Davis L.K., Sutcliffe J.S., Cox N.J., Cook E.H. Jr.* // Am. J. Med. Genet. 2011. V. 156. P. 139—144.
6. *Margoob M.A., Mushtaq D.* // Indian J. Psychiat. 2011. V. 53. P. 289—299.
7. *Castelli M., Nigrelli D., Gorina A.S., Laumonnier F., Bertolino G.* // Rivista di Psichiatria. 2000. V. 40. P. 39—44.

8. *Aman M.G., Kern R.A.* // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatr. 1989. V. 28. P. 549—565.
9. *Martineau J., Barthelemy C., Jouve J., Muh J.P., Lelord G.* // Dev. Med. Child. Neurol. 1992. V. 34. P. 593—603.
10. *Горина А.С., Колесниченко Л.С.* // Международн. журн. по иммунореабилитации. 1999. Т. 2. С. 119—123.
11. *Горина А.С., Колесниченко Л.С., Михнович В.И.* // Биомед. химия. 2011. Т. 57. С. 562—570.
12. *Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Маметова Л.Э.* // Ж. неврол. психиатр. им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 105. С. 35—40.
13. *Середенин С.Б., Молодавкин Г.М., Воронин М.В., Воронина Т.А.* // Экспер. клин. фармакол. 2009. Т. 72. № 1. С. 3—11.
14. *Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В., Маметова Л.Э.* // Экспер. клин. фармакол. 2001. Т. 64. № 2. С. 15—19.
15. *Середенин С.Б., Крайнева В.А.* // Экспер. клин. фармакол. 2009. Т. 72. № 1. С. 24—26.
16. *Кудрин В.С., Наркевич В.Б., Алымов А.А., Капица И.Г., Касабов К.А., Кудряшов Н.В., Коньков В.Г., Воронина Т.А.* // Нейрохимия. 2021. Т. 38. № 1. С. 52—58.
17. *Narita N., Kato M., Tazoe M., Miyazaki K., Narita M., Okado N.* // *Pediatr Res.* 2002. V. 52. P. 576—579.
18. *Bossu J.L., Roux S.* // *Med Sci (Paris).* 2019. V. 35. P. 236—243. DOI: 10.1051/medsci/2019036.
19. *Надорова А.В., Колик Л.Г., Клодт П.М., Наркевич В.Б., Наплекова П.Л., Козловская М.М., Кудрин В.С., Середенин С.Б.* // Нейрохимия. 2014. Т. 31. № 2. С. 1—7.
20. *Antonopoulos J., Dori I., Dinopoulos A., Chiotelli M., Parnavelas J.* // *Neurosci.* 2002. V. 110. P. 245—256.
21. *Brumback A.C., Ellwood I.T., Kjaerby C., Iafrati J., Robinson S., Lee A.T., Patel T., Nagaraj S., Davatolhagh F., Sohal V.S.* // *Mol. Psychiatr.* 2018. V. 23. P. 2078—2089. DOI: 10.1038/mp.2017.213.
22. *Nakasato A., Nakatani Y., Seki Y., Tsujino N., Umino M., Arita H.* // *Brain Res.* 2008. V. 1193. P. 128—135. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.11.043.
23. *Hara Y.* // *Yakugaku Zasshi (Jap.).* 2019. V. 139. P. 1391—1396. DOI: 10.1248/yakushi.19-00131.
24. *Hara Y., Takuma K., Takano E., Katashiba K., Taruta A., Higashino K., Hashimoto H., Ago Y., Matsuda T.* // *Behav. Brain Res.* 2015. V. 289. P. 39—47. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.04.022.
25. *Hara Y., Ago Y., Taruta A., Hasebe Sh., Kawase H., Tanabe W., Tsukada Sh.* // *Psychopharmacol. (Berl.).* 2017. V. 234. P. 3217—3228. DOI: 10.1007/s00213-017-4703-9.
26. *Cezar L.C., Kirsten T.B., da Fonseca C.C.N., de Lima A.P.N., Bernard M.M., Felicio L.F.* // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatr.* 2018. V. 84. P. 173—180. DOI: 10.1016/j.pnpb.2018.02.008.
27. *Narita N., Kato M., Tazoe M., Miyazaki K., Narita M., Okado N.* // *Pediatr. Res.* 2002. V. 52. P. 576—579. DOI: 10.1203/00006450-200210000-00018.
28. *Acosta J., Campolongo M.A., Hocht C., Depino A.M., Golombek D.A., Agostino P.V.* // *Eur. J. Neurosci.* 2018. V. 47. P. 619—630. DOI: 10.1111/ejn.13621.
29. *Kuo H.-Y., Liu F.-C.* // *Biomedicines.* 2022. V. 10. P. 560—585. DOI: 10.3390/biomedicines10030560.
30. *Al Sagheer T., Haida O., Balbous A., Matas E., Fernagut P.-O., Jaber M.* // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2018. V. 21. P. 871—882. DOI: 10.1093/ijnp/pyy043.
31. *Adam A., Kemetcei R., Company V., Murcia-Ramon R., Juarez I., Gerecsei L., Zachar G., Echevarria D., Puellas E., Martinez S., Csillag A.* // *Front Neuroanat.* 2020. V. 14. P. 29. DOI: 10.3389/fnana.2020.00029. Epub 2020 Jun 5.

32. Maisterrena A., Emmanuel Matas E., Mirfendereski H., Anais Balbous A., Marchand S., Jaber M. // *Biomolecules*. 2022. V. 12. P. 1691. DOI: 10.3390/biom12111691.

The Study of the State of Monoaminergic Systems in the Brain Structures of the Offsprings of Female BALB/C Mice at Different Stages of Formation of Autism Spectrum Disorders

V. S. Kudrin¹, V. B. Narkevich¹, A. A. Alymov¹, I. G. Kapitsa¹, K. A. Kasabov¹, P. L. Naplekova¹, N. V. Kudryashov¹, and T. A. Voronina¹

¹Federal Research Center for Original and Prospective Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia

The study of the status of norepinephrine-, dopamine- and serotonergic neurotransmitter systems of BALB/C mice brain structures on 15 and 64 days of postnatal development (PD) in the model of autistic disturbances induced by injection of sodium valproate (SV, 400 mg/kg, s/c) to pregnant females was carried out using the HPLC/ED method. The level of both catechol- and indolamines in the brain structures of control group mice at the age of 15 days was significantly lower than in adult animals at the age of 64 days. Prenatal administration of SV caused a decrease in all parameters of monoaminergic neurotransmission in the striatum of offspring at the age of 15 days, but had no effect in other brain structures studied. Subsequently, the level of dopamine increased and by the 64th day of PD did not differ from the parameters of the control group. The parameters of the serotonergic system changed in a similar pattern, with the content of serotonin and the serotonin metabolite 5-OIAA in the striatum increasing gradually and reaching maximum values by the 64th day of PR. Our data allows to assume that the administration of SV to pregnant females affects the activity of the dopamine and serotonergic systems of the brain of the offspring, causing a decrease in their activity in the striatum by the 15th day of pregnancy, followed by restoration to control values by the 64th day, which we previously observed in male pups. Thus, the patterns of dynamic changes in the neurochemical profile do not differ between males and females.

Keywords: Autism spectrum disorders, sodium valproate, BALB/c mice, ontogenesis, HPLC, dopamine, serotonin

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
РАБОТЫ

УДК 615.21+612.014

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРОИЗВОДНОГО ОКСИМА ПИРИДИНА
(ГИЖ-298) И ВАЛЬПРОАТА НАТРИЯ НА СОДЕРЖАНИЕ
НЕЙРОТРАНСМИТТЕРНЫХ АМИНОКИСЛОТ В СТРУКТУРАХ
МОЗГА МЫШЕЙ В ТЕСТЕ МАКСИМАЛЬНОГО ЭЛЕКТРОШОКА

© 2024 г. В. Б. Наркевич¹*, С. А. Литвинова¹, К. А. Касабов^{1,2},

А. А. Яковлева¹, В. С. Кудрин¹, Т. А. Воронина¹

¹ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Россия

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

*E-mail: narvik@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.11.2023 г.

После доработки 10.11.2023 г.

Принята к публикации 11.11.2023 г.

Исучено влияние противоэпилептического соединения ГИЖ-298 и препарата сравнения вальпроата натрия (ВН) на содержание возбуждающих и тормозных аминокислот во фронтальной коре, гипоталамусе, стриатуме и гиппокампе мозга мышей на модели генерализованного тонико-клонического припадка, вызванного электрошоком (МЭШ). Показано, что после нанесения МЭШ (через 5 мин) наблюдается снижение уровней возбуждающих аминокислот — аспартата (на 20.8%) в гипоталамусе и глутамата (на 16.7%) в гиппокампе и тормозных аминокислот — глицина, ГАМК, таурина (в среднем на 16—20%) в этих структурах, что свидетельствует об истощении аминацидергической нейротрансмиссии. ВН в дозе, вызывающей противосудорожный эффект (200 мг/кг/внутрижелудочно), противодействует МЭШ-индуцированному снижению содержания ГАМК и соотношения ГАМК/глутамат в гипоталамусе. В гипоталамусе, стриатуме и гиппокампе ВН вызывает равнозначное снижение содержания аспартата как в интактной группе мышей, так и у мышей после судорог. ГИЖ-298 (60 мг/кг/внутрижелудочно) в гипоталамусе препятствует вызванному МЭШ снижению соотношения ГАМК/глутамат и уровней ГАМК, глицина и таурина.

Ключевые слова: ГИЖ-298, максимальный электрошок, глутамат, аспартат, ГАМК, вальпроат натрия, гипоталамус, мыши, ВЭЖХ

DOI: 10.31857/S1027813324020084, EDN: ETBVUJ

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени накоплен большой объем данных об участии различных нейромедиаторных систем мозга в развитии судорожных состояний. Установлено, что ведущая роль в патогенезе судорожных расстройств принадлежит системам аминацидергической нейротрансмиссии: возбуждающей, нейромедиаторами которой являются глутамат и аспартат, и тормозной, использующей в качестве нейротрансмиттеров гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и глицин [1—4]. Нарушения баланса тормозной и возбуждающей систем приводят к чрезмерной активации ионотропных глутаматных рецепторов NMDA- и AMPA-подтипов. Показано значительное увеличение количества ионотропных NMDA-рецепторов методом ПЭТ в мозге больных эпилепсией, а также у животных в ряде экспериментальных моделей эпилепсии.

Данное возрастание сопровождается изменением субъединичного состава рецептора, в основном за счет увеличения кальций-проницаемых субъединиц [5, 6]. Одновременно с этим изменяются характеристики метаболитных глутаматных рецепторов II типа (mGluR2), расположенных на пресинаптической мембране и контролирующей активность глутаматергических синапсов [7, 8]. Подобные количественные и качественные перестройки ионотропных и метаболитных глутаматных рецепторов приводят к повышению интенсивности глутаматергической сигнализации, делая ткани мозга более возбудимыми. При развитии некоторых форм эпилепсии происходит избирательная гибель ГАМКергических тормозных нейронов, что ведет к повышению возбудимости контролируемых ими нервных тканей [9]. Таким образом, снижение или полная утрата ГАМКергического ингибирования при нарушенном балансе

регулирующих возбудимость глутаматергических рецепторов увеличивает вероятность генерации возбуждающих постсинаптических потенциалов и синхронизации разрядов и, следовательно, индуцирует эпилептогенез.

В предыдущих исследованиях было установлено, что соединение ГИЖ-298 (оксалат О-2-морфолинэтилоксим 4-бензоилпиридина), синтезированное в Отделе химии ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова”, проявляет противоэпилептическое действие на моделях хронической фокальной эпилепсии и эпилептического статуса, вызванного нейротоксином гомоцистеина тиолактоном, у крыс с кобальт-индуцированным эпилептогенным очагом [10, 11]. Установлен механизм его противосудорожного действия, основанный на способности восстанавливать количество рецепторов D_2 на мембранах стриатума мышей, сниженное в результате нанесения МЭШ. При этом ГИЖ-298 не оказывает влияния на нарушенный судорогами баланс NMDA- и mGluRII-рецепторов в мозге животных [12].

Целью данного исследования явилось изучение участия возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных аминокислот в структурах мозга мышей в механизме антиконвульсивного действия ГИЖ-298 и вальпроата натрия в условиях судорог, вызванных МЭШ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте были использованы белые беспородные мыши-самцы, массой 20–26 г, полученные из питомника “Столбовая” ФГБНУ НЦБМТ (Московская область) ФМБА России. Животные содержались в соответствии с межгосударственными стандартами ГОСТ 33215—2014 “Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур” (переиздание) и ГОСТ 33216—2014 “Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами” (переиздание).

В эксперименте использован ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг; контрольные животные получали физиологический раствор; в качестве препарата сравнения использовали вальпроат натрия (ВН) в дозе 200 мг/кг. Исследуемые соединения вводили внутривенно, однократно, за 40 мин до проведения максимального электросудорожного шока (МЭШ). Тест МЭШ проводили с помощью установки Rodent Shocker RS 221 (Harvard Apparatus, GmbH), согласно методическим рекомендациям [13]. Электростимуляцию осуществляли разрядом тока с заданными параметрами (50 Н, 250 В, 11–12 мА, продолжительность 0.3 с) с помощью специальных корнеальных электродов,

смоченных физиологическим раствором и наложенных на глазные яблоки мышей, в результате которой у животных развивались генерализованные судорожные приступы. Использовали балльную систему оценки выраженности судорог: 0 — отсутствие реакций; 1 — клонус без потери рефлекса переверачивания; 2 — клонус с потерей рефлекса переверачивания; 3 — клонико/тонические судороги; 4 — клонико/тонические судороги с гибелью.

Животные были разделены на шесть групп (количество животных в группе указано в скобках): 1 — контроль ($n = 9$); 2 — контроль МЭШ ($n = 9$); — ВН ($n = 9$); 4 — ВН + МЭШ ($n = 9$); 5 — ГИЖ-298 ($n = 9$); 6 — ГИЖ-298 + МЭШ ($n = 9$).

Мышей через 5 мин после нанесения МЭШ декапитировали и на льду извлекали структуры мозга: фронтальная кора (ФК), гипоталамус (ГПТ), стриатум, гиппокамп (ГПК).

Определение содержания тормозных (ГАМК, глицин, таурин) и возбуждающих (аспартат, глутамат) нейромедиаторных аминокислот проводили методом ВЭЖХ/ФД согласно модифицированной методике [14]. Перед анализом ткань гомогенизировали в 1 мл 0.1 н $HClO_4$ замороженные в жидком азоте и взвешенные биологические пробы в 5 мл гомогенизаторе тефлон-стекло. Затем образцы центрифугировали при 10000 об/мин в течение 15 мин. К 0.025 мл супернатанта добавляли 0.05 мл 0.1 н $NaOH$ и 0.025 мл ортофталевого реагента для запуска реакцию дериватизации. Через 20 мин 20 мкл полученного деривата подвергали хроматографическому разделению. ГАМК, аспартат, глутамат, таурин, глицин в начальной концентрации 1.0 мкМ/мл в 0.1 н $HClO_4$ использовали в качестве стандартной смеси для калибровки. Регистрацию продуктов разделения проводили на хроматографе с флуоресцентным детектором Agilent 1100 (США) с аналитической колонкой HYPERSIL ODS (4.6 × 250 мм, 5 мкм) (длина волны возбуждения — 230 нм, длина волны испускания — 392 нм). Подвижная фаза для определения нейромедиаторных аминокислот состояла из 0.06 М $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$, 0.0032 М Na_2HPO_4 , 0.025 мМ ЭДТА и 1.24 мМ CH_3OH , pH = 5.6 [14]. Скорость подвижной фазы составляла 1.5 мл/мин. Регистрация образцов проводилась с применением аппаратно-программного комплекса Agilent ChemStation v.B.04.02

Статистическую обработку полученных данных проводили после проверки на нормальность распределения по критерию Шапиро—Уилка, используя Excel Stat 2014, Statistica 10. Достоверность отличий между группами определяли методом двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим post-hoc-тестом Ньюмана—Кейлса. Данные, измеренные в бинарных шкалах, обрабатывали с помощью критерия точной вероятности Фишера с учетом множественности сравнений. Во всех случаях результаты считали

статистически значимыми при $p < 0.05$. Полученные результаты представляли в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Данные по противосудорожному эффекту веществ обрабатывали с помощью непараметрического аналога дисперсионного анализа по Краскелу—Уоллису с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Данну.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Максимальный электрошок (МЭШ) вызывал развитие клонико-тонических судорог у 89% мышей в контрольной группе, получивших физиологический раствор. ГИЖ-298 в дозе 60 мг/кг при пероральном введении препятствовал развитию тонических судорог, уменьшая количество животных с тонической экстензией конечностей до 11% и снижая средний балл интенсивности судорог до 1.56 (в контроле — 3.17). ВН (200 мг/кг) при пероральном введении предотвращал развитие тонической фазы судорог у 78% мышей, снижая выраженность судорожных проявлений до 2.3 балла (табл. 1).

Исследование нейрохимических изменений в мозге контрольных животных, получавших физиологический раствор, проведено через 5 мин после проведения МЭШ и развития тонико-клонических судорог. Установлено, что в ФК и стриатуме процедура МЭШ не вызвала каких-либо изменений содержания нейротрансмиттерных аминокислот (табл. 2—4). В гипоталамусе отмечалось снижение уровней аспартата (на 20.8%), глицина (на 16.8%), ГАМК (на 20.3%) и соотношения ГАМК/глутамат (на 15.5%), а также наблюдалась тенденция к уменьшению содержания таурина (см. табл. 3). В гиппокампе процедура МЭШ вызывала уменьшение концентрации глутамата (на 16.7%), глицина (на 16.1%) и таурина (на 20.1%) (табл. 5).

В ФК мышей, предварительно получавших ВН, как подвергавшихся МЭШ, так и тех, которым не наносилось электрошоковое воздействие, не отмечалось статистически достоверных изменений уровней аминокислот (см. табл. 2). ВН вызывала снижение содержания аспартата в трех структурах мозга: в стриатуме (на 26.3%), гипоталамусе (на 18.9%) и гиппокампе (на 35.3%) (см. табл. 3—5). Предварительное введение ВН перед МЭШ

Таблица 1. Влияние ГИЖ-298 (60 мг/кг) на интенсивность судорог, вызванных МЭШ, в сравнении с вальпроатом натрия (ВН, 200 мг/кг)

Группа животных	Доза, мг/кг /внутри	Выраженность судорожных реакций в баллах	% животных с тонической экстензией конечностей
Контроль МЭШ	—	3.17 ± 0.16	89 (8/9)
ВН + МЭШ	200	2.33 ± 0.27*	22 (2/9)*
ГИЖ-298 + МЭШ	60	1.56 ± 0.28**	11 (1/9)**

Примечание: *При $p < 0.05$. **При $p < 0.01$ — достоверность отличий относительно группы контроля с МЭШ.

Таблица 2. Эффекты ГИЖ-298 на содержание нейротрансмиттерных аминокислот во фронтальной коре в сравнении с вальпроатом натрия (ВН, 200 мг/кг) в тесте МЭШ (мкмоль/г ткани)

Препарат	Аспартат	Глутамат	Глицин	Таурин	ГАМК	ГАМК/Глутамат
Контроль	16.681 ± 1.615	20.544 ± 1.526	0.986 ± 0.067	4.924 ± 0.181	0.821 ± 0.078	0.042 ± 0.005
ВН	18.396 ± 2.683	24.793 ± 2.028	1.939 ± 1.00	5.597 ± 0.956	1.724 ± 0.912	0.056 ± 0.021
ГИЖ-298	13.291 ± 1.65	17.075 ± 1.23	0.780 ± 0.05*	4.170 ± 0.17*	0.623 ± 0.05	0.041 ± 0.00
МЭШ	14.292 ± 1.347	17.35 ± 1.367	0.877 ± 0.128	4.569 ± 0.349	0.925 ± 0.128	0.052 ± 0.004
ВН + МЭШ	17.071 ± 1.978	21.801 ± 1.869	0.868 ± 0.053	5.019 ± 0.395	1.064 ± 0.109	0.051 ± 0.006
ГИЖ-298+ МЭШ	15.871 ± 1.09	17.374 ± 1.08	0.733 ± 0.02	4.180 ± 0.27	0.854 ± 0.06	0.052 ± 0.01

Примечание: *Достоверность различий по сравнению с контролем при $p < 0.05$.

Таблица 3. Эффекты ГИЖ-298 на содержание нейротрансмиттерных аминокислот в гипоталамусе в сравнении с вальпроатом натрия (ВН, 200 мг/кг) в тесте МЭШ (мкмоль/г ткани)

Препарат	Аспаргат	Глутамат	Глицин	Таурин	ГАМК	ГАМК/ Глутамат
Контроль	12.026 ± 0.469	14.476 ± 0.583	1.469 ± 0.046	2.829 ± 0.164	2.331 ± 0.128	0.161 ± 0.006
ВН	9.757 ± 0.335*	15.445 ±0.492	1.568 ± 0.076	2.991 ± 0.200	2.664 ± 0.187	0.172 ± 0.009
ГИЖ-298	12.600 ± 0.48	15.911 ± 0.50	1.492 ± 0.08	3.130 ± 0.18	2.349 ± 0.15	0.152 ± 0.01
МЭШ	9.529 ± 0.281*	13.632 ± 0.343	1.251 ± 0.049*	2.421 ± 0.139	1.858 ± 0.082*	0.136 ± 0.004*
ВН + МЭШ	8.932 ± 0.847	14.935 ± 0.346	1.472 ± 0.122	2.755 ± 0.216	2.437 ± 0.222#	0.162 ± 0.008#
ГИЖ-298 + МЭШ	11.834 ± 0.46#	15.375 ± 0.69	1.634 ± 0.11#	3.359 ± 0.25#,*	2.590 ± 0.19#,*	0.167 ± 0.01#

Примечание: *Достоверность различий по сравнению с контролем при $p < 0.05$. #Достоверность различий по сравнению с группой мышей, получавшей МЭШ, при $p < 0.05$.

Таблица 4. Эффекты ГИЖ-298 на содержание нейротрансмиттерных аминокислот в стриатуме в сравнении с вальпроатом натрия (ВН, 200 мг/кг) в тесте МЭШ (мкмоль/г ткани)

Препарат	Аспаргат	Глутамат	Глицин	Таурин	ГАМК	ГАМК/ Глутамат
Контроль	11.350 ± 0.630	17.202 ± 0.977	1.084 ± 0.064	7.495 ± 0.394	1.504 ± 0.009	0.088 ± 0.004
ВН	8.360 ± 0.680*	17.062 ± 1.011	1.158 ± 0.101	7.404 ± 0.681	1.459 ± 0.104	0.087 ± 0.005
ГИЖ-298	10.160 ± 0.64	16.943 ± 0.61	1.158 ± 0.09	8.887 ± 0.73	1.801 ± 0.16	0.111 ± 0.01
МЭШ	11.348 ± 0.377	15.702 ± 0.449	1.082 ± 0.046	7.191 ± 0.331	1.505 ± 0.049	0.097 ± 0.005
ВН + МЭШ	8.529 ± 0.346#	15.295 ± 0.448	1.072 ± 0.062	6.771 ± 0.394	1.565 ± 0.098	0.103 ± 0.007
ГИЖ-298 + МЭШ	10.578 ± 0.56	15.178 ± 0.39	1.055 ± 0.04	6.956 ± 0.32	1.677 ± 0.15	0.110 ± 0.01

Примечание: *Достоверность различий по сравнению с контролем при $p < 0.05$. #Достоверность различий по сравнению с группой мышей, получавшей МЭШ, при $p < 0.05$.

препятствовало снижению уровней ГАМК и соотношения ГАМК/глутамат в гипоталамусе (см. табл. 3).

ГИЖ-298 в ФК снижал содержание глицина и таурина у интактных мышей (см. табл. 2). В гипоталамусе ГИЖ-298 препятствовал вызванному МЭШ снижению содержания аспартата, глицина, таурина и ГАМК, восстанавливая баланс ГАМК/глутамат (см. табл. 3). При этом уровни ГАМК и таурина были значимо выше значений

контрольной группы животных без МЭШ. В стриатуме и гиппокампе эффектов ГИЖ-298 ни на один из исследуемых показателей не наблюдалось (см. табл. 4 и 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время механизмы действия многих антиконвульсантов связывают с их воздействием

Таблица 5. Эффекты ГИЖ-298 (60 мг/кг) на содержание нейротрансмиттерных аминокислот в гиппокампе в сравнении с вальпроатом натрия (ВН, 200 мг/кг) в тесте МЭШ (мкмоль/г ткани)

Препарат	Аспартат	Глутамат	Глицин	Таурин	ГАМК	ГАМК/ Глутамат
Контроль	10.313 ± 0.379	18.402 ± 0.400	1.152 ± 0.039	5.848 ± 0.142	1.197 ± 0.064	0.065 ± 0.004
ВН	6.675 ± 0.638*	15.225 ± 1.376	0.949 ± 0.109	4.704 ± 0.530	1.092 ± 0.117	0.071 ± 0.003
ГИЖ-298	9.394 ± 0.59	17.693 ± 0.80	1.060 ± 0.04	5.602 ± 0.17	1.265 ± 0.04	0.072 ± 0.00
МЭШ	9.071 ± 0.560	15.322 ± 0.922*	0.966 ± 0.057*	4.637 ± 0.301*	1.095 ± 0.060	0.072 ± 0.003
ВН + МЭШ	6.344 ± 0.652 [#]	14.370 ± 1.568	0.858 ± 0.103	4.649 ± 0.565	1.123 ± 0.131	0.077 ± 0.003
ГИЖ-298 + МЭШ	9.244 ± 0.43	15.467 ± 0.86	0.972 ± 0.06	4.934 ± 0.36	1.156 ± 0.08	0.078 ± 0.00

Примечание: *Достоверность различий по сравнению с контролем при $p < 0.05$. [#]Достоверность различий по сравнению с группой мышей, получавшей МЭШ, при $p < 0.05$.

на содержание тормозных аминокислот, в первую очередь ГАМК. В частности, было показано, что вальпроевая кислота вызывает увеличение содержания ГАМК в структурах мозга [15] и высказано предположение, что наблюдавшийся эффект реализуется путем увеличения активности глутаматдекарбоксилазы — основного фермента, лимитирующего синтез ГАМК [16]. Согласно другой гипотезе вальпроевая кислота усиливает нейрональную чувствительность к ГАМК [17]. Современными методами молекулярной генетики было выявлено, что основными мишенями вальпроевой кислоты являются субъединицы рецептора ГАМК-А, в частности $\beta 2$ - субъединица. Показано, что клонированный вариант рецептора $\beta 2L51M$ при нанесении судорожного разряда снижает величину стимулированных ГАМК электрических потоков, а введение вальпроевой кислоты на этом фоне усиливает амплитуду и частоту токов [18]. Существуют убедительные доказательства вовлеченности глутаматергической системы в механизме действия антиконвульсантов. К числу антиконвульсантов, способных подавлять высвобождение глутамата и аспартата, вызванное МЭШ, относится ламотриджин, широко используемый в клинике судорожных расстройств [19].

Известно, что нанесение МЭШ вызывает высвобождение возбуждающих аминокислот (в частности, глутамата) в структурах мозга на пике судорожных реакций [3]. В наших исследованиях через

5 мин после МЭШ наблюдается снижение уровней возбуждающих аминокислот — аспартата (на 20.8%) в гипоталамусе и глутамата (на 16.7%) в гиппокампе и снижение тормозных аминокислот — глицина, ГАМК, таурина в среднем на 16—20%, что свидетельствует об истощении аминацидэргической нейротрансмиттерной системы в данных структурах.

Противосудорожное действие ГИЖ-298 при однократном введении в дозе 60 мг/кг сопровождается полным восстановлением содержания тормозных аминокислот глицина, таурина и ГАМК в гипоталамусе и баланса соотношения ГАМК/глутамат. ГИЖ-298 также препятствует вызванному судорогами истощению аспартата в гипоталамусе и глутамата в гиппокампе. Действие вальпроата натрия при однократном введении в дозе 200 мг/кг в условиях теста МЭШ было направлено на восстановление содержания ГАМК и соотношение ГАМК/глутамат в гипоталамусе, что согласуется с данными литературы [16]. Кроме того, вальпроат натрия снижает возбудимость нервной системы у интактных животных за счет уменьшения уровней аспартата в гипоталамусе, стриатуме и гиппокампе. Это согласуется с данными Morland и соавт., наблюдавшими значительное снижение содержания аспартата (на 63—68%) в окончаниях возбуждающих нервов через 30 мин после введения вальпроевой кислоты [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что после судорожного припадка, вызванного МЭШ, наблюдается снижение уровней тормозных аминокислот ГАМК и глицина в гипоталамусе, таурина и глицина в гиппокампе и нарушается баланс ГАМК/глутамат в гипоталамусе. ГИЖ-298 оказывает выраженное противосудорожное действие и восстанавливает нарушенный баланс ГАМК/глутамат, а также содержание тормозных аминокислот ГАМК, таурина и глицина в гипоталамусе. Противосудорожный эффект вальпроата натрия сопровождается восстановлением содержания в тканях гипоталамуса ГАМК и соотношения ГАМК/глутамат, при этом наблюдается снижение синтеза возбуждающей аминокислоты аспартата в стриатуме, гиппокампе и гипоталамусе.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках бюджетной тематики ФГБНУ “НИИ Фармакологии имени В.В. Закусова” (тема FGFG-2022-0004 “Поиск и разработка новых фармакологических средств лечения эпилепсии, расстройств аутистического спектра и болезни Паркинсона”).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Этическое одобрение. Организация и проведение работ осуществлялись в соответствии с протоколом Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 81 “Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств”. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ “НИИ фармакологии имени В.В. Закусова” (протокол № 7 от 7 июня 2022 г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Раевский К.С., Георгиев В.П. // Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты. М.: Медицина, 1986. 240 с.
2. Раевский К.С., Башкатова В.Г., Кудрин В.С., Маликова Л.А., Косачева Е.С., Вицкова Г.Ю., Семюхина А.Ф., Федотова И.Б. // Нейрохимия. 1995. Т. 12. № 4. С. 47–54.
3. Meldrum B.S. // J. of Nutrition. 2000. V. 130. P. 1007S–1015S.
4. Platt S. // Vet J. 2007. V. 173. P. 278–286. DOI: 10.1016/j.tvjl.2005.11.007.
5. Wasterlain C.G., Naylor D.E., Liu H., Niquet J., Baldwin R. // Epilepsia. 2013. V. 54. Suppl 6. P. 78–80. DOI: 10.1111/epi.12285.
6. Kapur J. // Epilepsia Open. 2018. V. 3 (Suppl 2). P. 165–168. DOI: 10.1002/epi4.12270.
7. Garrido-Sanabria E.R., Otalora L.F., Arshadman-sab M.F., Herrera B., Francisco S., Ermolinsky B.S. // Brain Res. 2008. V. 1240. P. 165–176. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.08.084.
8. Bocchio M., Lukacs I., Stacey R., Plaha P., Apostolopoulos V., Livermore L., Sen A., Ansoorge O., Gillies M.J., Somogyi P., Capogna M. // Front Cell Neurosci. 2018. V. 12. P. 508. DOI: 10.3389/fncel.2018.00508.
9. Gill D.A., Ramsay S.L., Tasker R.A. // Brain Res. 2010. V. 1331. P. 114–123. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.03.054.
10. Воронина Т.А., Гайдуков И.О., Литвинова С.А., Неробкова Л.Н., Жмуренко Л.А. // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016. № 2. С. 37–39.
11. Гайдуков И.О., Литвинова С.А., Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Жмуренко Л.А., Мокров Г.В., Авакян Г.Г., Кутенова И.С. // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2017. Т. 9. № 2. С. 57–66.
12. Литвинова С.А., Кондрахин Е.А., Воронина Т.А., Васильева Е.В., Ковалев Г.И. // Нейрохимия. 2023. Т. 40. № 1. С. 59–67.
13. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н. // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Под общ. ред. А.Н. Миронова. Ч. 1. М., 2013. С. 235–250.
14. Pearson S.J., Czudek C., Mercer K., Reynolds G.P. // J. Neuroanal. Transm. 1991. V. 86. P. 151–157. DOI: 10.1007/BF01250576.
15. Godin Y., Heiner L., Mark J., Mandel P. // J. Neurochem. 1969. V. 16(3). P. 869–873. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1969.tb08975.x.
16. Bruni J., Wilder B. // Arch Neurol. 1979. V. 36(7). P. 393–398. DOI: 10.1001/archneur.1979.00500430023002.
17. Macdonald R.L., Bergey G.K. // Brain Res. 1979. V. 170(3). P. 558–62. DOI: 10.1016/0006-8993(79)90975-2.
18. Kuanyszbek A., Wang M., Andersson A., Tuifua M., Palmer E., Sachdev R., Mu T.-W., Vetter I., Keramidas A. // Neuropharmacol. 2022. V. 221. P. 109295. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2022.109295.
19. Leach M.J., Baxter M.G., Critchley M.A. // Epilepsia. 1991. V. 32. Suppl 2: P. S4–8. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1991.tb05882.x.
20. Morland C., Nordengen K., Gundersen V. // Neurosci. Lett. 2012. V. 527. P. 100–104.

The Study of the Influence of Pyridine Oxime Derivative (GIZh-298) And Sodium Valproate on the Neurotransmitter Amino Acids Content in the Brain Structures of Mice in the Maximal Electroconvulsive Seizures Test

V. B. Narkevich¹, S. A. Litvinova¹, K. A. Kasabov^{1, 2}, A. A. Yakovleva¹, V. S. Kudrin¹,
and T. A. Voronina¹

¹*Federal Research Center for Original and Prospective Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow*

²*I.M. Sechenov First Moscow state medical University (Sechenov University), Moscow, Russia*

The effect of the antiepileptic compound GIZH-298 and the reference drug sodium valproate (VN) on the content of excitatory and inhibitory amino acids in the frontal cortex, hypothalamus, striatum, and hippocampus of the brain of mice after an electric shock-induced generalized tonic-clonic seizure (MES) was studied. It has been shown that the application of MES reduces the levels of aspartate, glycine, GABA and the ratio of "GABA/glutamate" in the hypothalamus. In the latter, a decrease in the concentration of glutamate, glycine and taurine was noted. VN (200 mg/kg/g) counteracts the effects of MES by interfering with the resulting decrease in GABA and the GABA/glutamate ratio in the hypothalamus. In the hypothalamus, striatum, and hippocampus, VN causes a decrease in the aspartate content both in intact control groups and in the group of mice that received MES. GIZH-298 (60 mg/kg/int. gastric) prevented the MES-induced decrease in the levels of GABA, glycine and taurine and the GABA/glutamate ratio in the hypothalamus.

Keywords: GIZH-298, maximal electroconvulsive seizures, glutamate, aspartate, GABA, glycine, taurine, sodium valproate, mice, HPLC

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
РАБОТЫ

УДК 57.032/048:612.81+612.82

ВЛИЯНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА НА УРОВЕНЬ
МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В ЦНС

© 2024 г. О. Н. Кулешова^{1, *}, Д. Д. Теплый¹, Е. Д. Бажанова^{2, 3}

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
“Астраханский государственный университет”, Астрахань, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение “Научно-клинический центр токсикологии имени
академика С. Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства”, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки “Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова Российской академии наук”, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: pozdniaikova_olga@list.ru

Поступила в редакцию 13.05.2023 г.

После доработки 30.08.2023 г.

Принята к публикации 01.09.2023 г.

Оксид азота выполняет ряд существенных функций в ЦНС. Этот нейротрансмиттер регулирует апоптотические процессы, дифференцировку и пролиферацию нейронов, синаптическую активность, пластичность. Стресс во время внутриутробного периода может являться фактором, влияющим на уровень NO в разных отделах ЦНС. Цель работы – изучение уровня метаболитов NO в филогенетически разных отделах ЦНС у пренатально стрессированных половозрелых самцов и самок крыс в зависимости от стадии эстрального цикла. Для этого беременные самки крыс (12 шт.) подвергались стрессу с 16-го по 19-й дни беременности по 3 ч в утренние часы. Уровень NO оценивали у взрослых (4-месячных) потомков обоего пола. У самцов отмечены снижение уровня метаболитов NO в мозжечке и гипоталамусе и увеличение в спинном мозге. Уровень метаболитов NO в пределах изученных отделов ЦНС самок в контроле был выше, после перенесенного пренатального стресса изменился в меньшей степени, по сравнению с самцами: значительные изменения отмечены в спинном мозге независимо от стадии эстрального цикла и в мозжечке на стадии эструса. Таким образом, вне зависимости от пола наиболее устойчивой по отношению к пренатальному стрессу оказалась филогенетически более молодая структура – кора больших полушарий, наиболее выраженные изменения были отмечены в филогенетически древнем отделе ЦНС – спинном мозге. Учитывая значение NO в ЦНС как ключевой сигнальной молекулы, любые изменения его уровня под влиянием пренатального стресса могут как нести существенное адаптивное значение, так и иметь негативные последствия для функционального состояния ткани.

Ключевые слова: пренатальный стресс, оксид азота, крысы самки, крысы самцы, эстральный цикл, онтогенез

DOI: 10.31857/S1027813324020097, EDN: ESZOLB

NO – одна из важнейших сигнальных молекул, регулирующих физиологические функции организма и метаболизм клеток нервной системы. Установлено участие NO в модуляции процессов обучения и долговременной синаптической потенции в гиппокампе и длительной синаптической депрессии в мозжечке [1], страха и активности серотониновой системы в префронтальной коре [2]. NO участвует в регуляции большого количества сигнальных путей, обеспечивающих как компенсаторно-приспособительную реакцию клеток на экстремальные воздействия, так и запрограммированную гибель клеток [3, 4]. NO и его метаболиты

обладают прооксидантными свойствами, могут вызывать перекисное окисление фосфолипидов и окисление тиольных групп белков митохондриальной мембраны, приводя к высвобождению в цитозоль апоптогенных факторов [5]. Многочисленные исследования показали, что избыток NO может приводить к нитрозативному стрессу в нервной системе, способствуя возникновению неврологической патологии [6]. Уровень NO связывают с различными изменениями в поведении [7] и уровнем тревожности [8]. Есть данные, подтверждающие связь между тревожностью и пренатальным уровнем NO [9].

К настоящему времени накоплен убедительный объем данных, доказывающих, что стресс во время внутриутробного периода является фактором, оказывающим модифицирующее влияние на поведение [10], обучение и память [11], окислительный и нитрозативный стресс играют роль в развитии различных нейровоспалительных и нейродегенеративных заболеваний [6]. Эффекты пренатального стресса имеют половые особенности, при этом потомство мужского пола подвергается более высокому риску, чем женского [12]. Особенности гормональной регуляции самок и характерные для их эстрального цикла изменения также оказывают значительное влияние на выраженность последствий перенесенного пренатального стресса [13]. Система синтеза NO на организменном уровне также подвергается перестройке после пренатального стресса [14]. Авторы исследования установили, что в изменении системы NO в плазме крови пренатально стрессированных животных имеются половые особенности, которые характеризуются снижением содержания eNOS и повышением содержания ингибитора NO-синтазной реакции — АДМА в сыворотке крови самцов, но не самок, при увеличении концентрации iNOS в сыворотке крови крыс обоих полов, перенесших пренатальный стресс.

Целью работы стало изучение влияния пренатального стресса на уровень NO-метаболитов в филогенетически разных отделах ЦНС (сенсомоторная кора больших полушарий, гипоталамус, кора мозжечка и моторные области спинного мозга) у половозрелых самцов и самок крыс в зависимости от стадии эстрального цикла.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте участвовали 12 самок нелинейных белых крыс в возрасте 4–6 месяцев со средней массой 242 ± 11.8 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к пище и воде, в условиях 12-часовой освещенности в плексигласовых клетках по 6 особей. Все манипуляции с животными проводились в утренние часы. Исследование проводилось с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им В. Н. Татищева» (проректор по науке — д.ф.н., профессор Л. В. Баева). Эксперименты осуществляли с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (2010/63/EU) и ФЗ РФ от 21 ноября 2011 г.

У самок стандартным методом [15] определяли стадию эстрального цикла, при обнаружении эструса к самке подсаживали самца. Первым днем беременности считали день обнаружения сперматозоидов в мазке крысы. В качестве модели стресса была выбрана иммобилизация в пластиковых

пеналах, ограничивающих подвижность животных в период с 16 по 19 дни беременности по 3 ч в утренние часы. Самок контрольной группы негативным воздействиям не подвергали.

Определение уровня NO-метаболитов производили у взрослых (4-месячных) потомков обоего пола — у 40 самок и 20 самцов. Половозрелых самок тестировали с учетом стадий эстрального цикла. Для этого у них брали влажалищные мазки и формировали группы самок, находящихся на стадиях эструса и диэструса. После формирования групп животных наркотизировали этиминалом натрия из расчета 4 мг на 100 г веса и декапитировали. Головной и спинной мозг выделяли на холоде, готовили 10%-ные гомогенаты на 0,1М-фосфатном буфере с добавлением ЭДТА. Уровень метаболитов NO оценивали в гомогенатах ткани коры больших полушарий (сенсомоторная область), гипоталамуса, коры мозжечка и поясничного отдела спинного мозга, перед постановкой реакции гомогенаты центрифугировали 5 мин при 1.5 тыс. об/мин, проводили депротеинизацию материала с применением этанола с последующим повторным центрифугированием при 3 тыс. об/мин. В процессе метаболизма NO образуются его продукты, нитрат- и нитрит-анионы, содержание которых характеризует образование NO в ходе NO-синтазной реакции из аминокислоты L-аргинина. Уровень суммарной концентрации нитрат- и нитрит-анионов определяли путем восстановления нитратов до нитритов хлоридом ванадия (III) и окрашиванием раствора реактивом Грисса в течение 30 мин при температуре 37°C с последующим фотометрическим определением нитритов при длине волны 520 нм [16]. Работу проводили не позднее 2-х недель с момента выделения ткани и приготовления гомогенатов, изучаемый материал хранили при температуре -20°C с добавлением ЭДТА.

Обработку полученных результатов осуществляли в программах Microsoft Excel 2013 и Statistica 10.0. Так как объемы полученных выборок не были достаточны для проведения анализа на соответствие распределения законам нормального, полученные результаты обрабатывали с применением однофакторного (для самцов) и двухфакторного (для самок) дисперсионного анализа ANOVA, при опровержении нулевой гипотезы о равенстве средних использовали попарное сравнение с применением критерия Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$, $p < 0.01$ по таблицам Гублера и Генкина [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе половозрелых самцов уровень метаболитов NO значительно менялся в зависимости от уровня ЦНС (рис. 1, 2): максимальный уровень был отмечен в гипоталамусе,

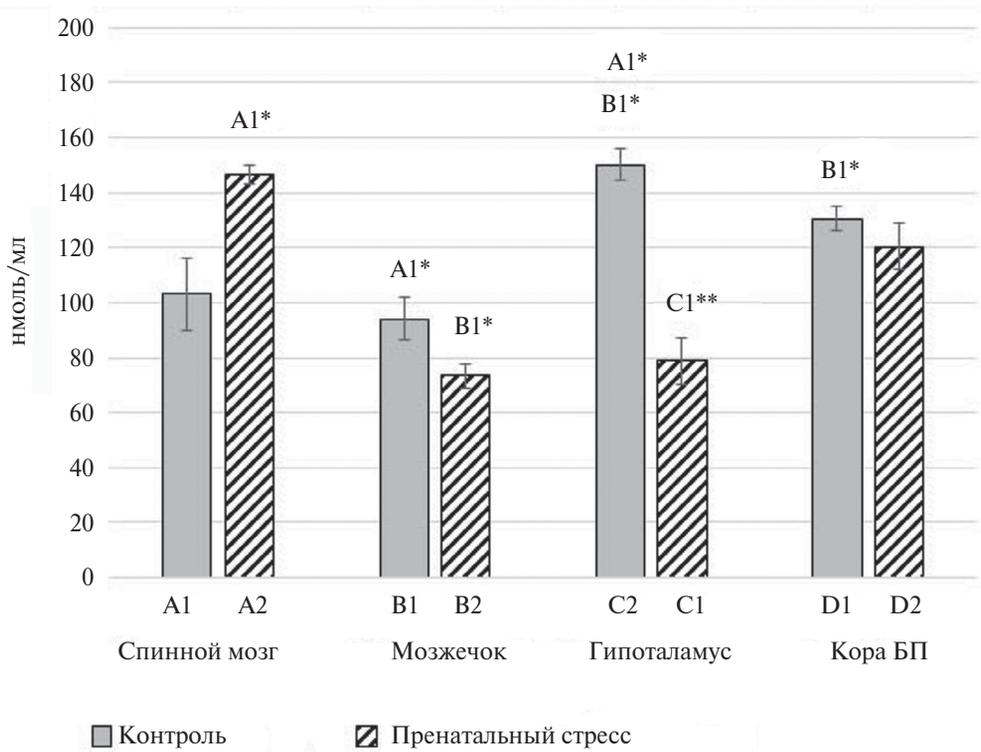


Рис. 1. Уровень NO-метаболитов в отделах мозга пренатально стрессированных самцов крыс, нмоль/мл.

Примечание: статистически значимые различия между сравниваемыми группами $p < 0.05$ — *, $p < 0.01$ — **, U-критерий Манна – Уитни.

затем следовала кора больших полушарий, спинной мозг и мозжечок, сила влияния фактора составила 40%, $p < 0.001$. Пренатальный стресс оказал влияние на исследуемый параметр, но эти изменения имели разнонаправленный характер в зависимости от уровня ЦНС. В спинном мозге после перенесенного пренатального стресса отмечено увеличение метаболитов NO ($p < 0.05$), а в мозжечке и гипоталамусе — снижение ($p < 0.05$ и $p < 0.01$ соответственно), на уровень метаболитов NO в коре больших полушарий пренатальный стресс влияния не оказал.

У самок по сравнению с самцами во всех рассмотренных отделах ЦНС отмечен более высокий уровень метаболитов NO ($p < 0.01$) вне зависимости от стадии эстрального цикла. Максимальный уровень метаболитов NO у самок был отмечен в гипоталамусе, а минимальный — в спинном мозге, сила влияния фактора — 90%, $p < 0.001$. Уровень метаболитов NO у самок был ниже на стадии диэструса в спинном мозге ($p < 0.05$), сила влияния фактора — 70%, $p < 0.001$, и в мозжечке ($p < 0.05$). На уровне метаболитов NO в гипоталамусе и коры больших полушарий различий обнаружено не было.

Пренатальный стресс повлиял на уровень метаболитов NO в спинном мозге ((вне зависимости от стадии эстрального цикла уровень метаболитов

увеличился, $p < 0.01$), сила влияния фактора — 5%, $p < 0.01$) и в мозжечке ((отмечено уменьшение показателя только на стадии эструса, $p < 0.05$), сила влияния фактора — 15%, $p < 0.05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оксид азота (NO) вырабатывается в головном мозге из L-аргинина тремя изоформами синтазы NO (NOS). Нейрональная NOS конститутивно экспрессируется в цитозоле нейронов и глиальных клетках, индуцибельная NOS обнаруживается в цитозоле глиальных клеток, эндотелиальная NOS конститутивно экспрессируется в эндотелиальных клетках в связанном с мембраной состоянии. В норме нейрональная форма присутствует в основном в нейронах мозжечка, гипоталамуса, коре мозга, стриатуме и гиппокампе, при этом наиболее высокая активность фермента обнаружена в нейронах мозжечка. Индуцибельная NO-синтаза преимущественно обнаруживается в астроцитах и микроглие, присутствует в нейронах коры и мозжечка. Активность эндотелиальной формы выявлена в нейрональных популяциях и астроцитах.

Существуют несколько путей, посредством которых пренатальный стресс может изменять уровень NO в тканях ЦНС. Известно, что

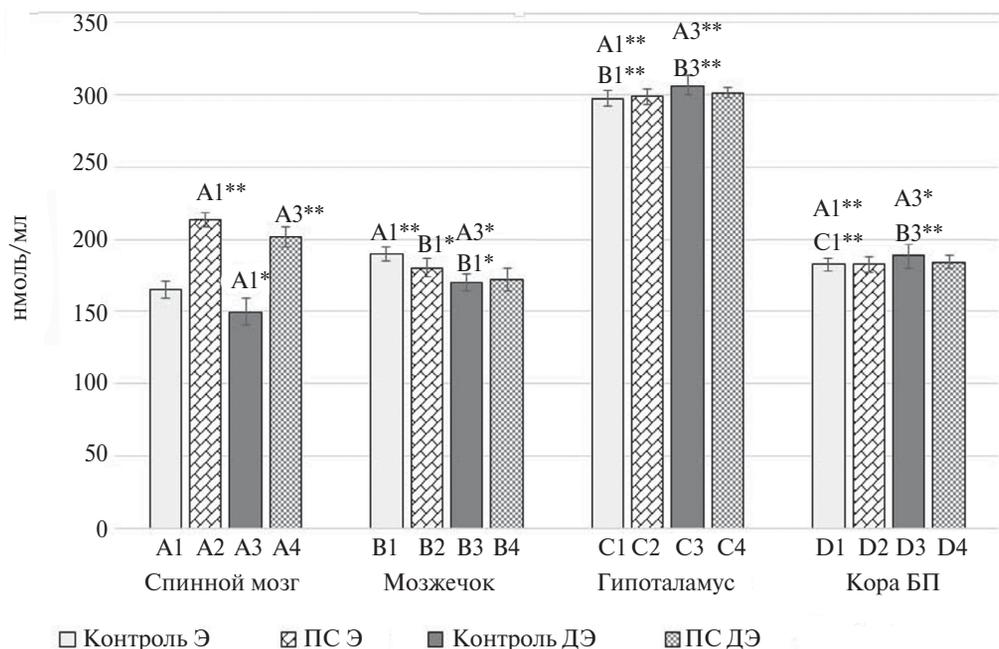


Рис. 2. Уровень NO-метаболитов в отделах мозга пренатально стрессированных самок крыс, нмоль/мл.

Примечание: статистически значимые различия между сравниваемыми группами $p < 0.05$ – *, $p < 0.01$ – **, U-критерий Манна – Уитни; PS – пренатальный стресс; Э – эструс; ДЭ – диэструс.

пренатальный стресс оказывает существенное влияние на функциональное состояние организма через эпигенетические механизмы – изменение степени метилирования ДНК, модификации гистонов и действие малых “некодирующих РНК”. Интенсивность продукции NO зависит от экспрессии генов NO-синтазы и активности этих ферментов, которая в свою очередь регулируется эпигенетическими механизмами [18]. На уровень свободнорадикального гомеостаза может оказывать влияние пренатальный материнский кортикостерон. При высоких уровнях гормона его избыток во время беременности может проникать через плацентарный барьер к плоду и подвергать плод воздействию, это может привести к задержке внутриутробного роста и повреждению головного мозга у потомства [19, 20]. Модулирующее влияние на функциональное состояние ЦНС может оказывать и изменение концентрации NO во время пренатального стресса. На ранних стадиях нейрогенеза NO участвует в развитии нейронов и способствует пролиферации клеток [21]. Есть данные, подтверждающие, что во время пренатального стресса в мозге плодов стрессированных самцов уровень NO уменьшается по сравнению с контрольными животными [22].

В нашем эксперименте в разных отделах ЦНС взрослых животных уровень метаболитов NO значительно изменился после перенесенного пренатального стресса как у самцов, так и у самок (табл. 1). В целом, более существенные изменения после перенесенного пренатального

стресса были характерны для самцов и проявлялись в основном в мозжечке, спинном мозге и гипоталамусе. У самок уровень метаболитов азота изменился только в спинном мозге и мозжечке на стадии диэструса. Были отмечены и общие черты эффектов пренатального стресса на уровень метаболитов NO в рассмотренных отделах ЦНС самцов и самок: вне зависимости от пола наблюдалось существенное увеличение уровня метаболитов NO в ткани спинного мозга и снижение метаболитов NO в мозжечке (у самок проявившееся только на стадии эструса). В коре больших полушарий как у самцов, так и у самок изменений исследуемого параметра обнаружено не было.

Таким образом, более устойчивыми к влиянию пренатального стресса оказались филогенетически более молодые структуры (кора больших полушарий), а менее устойчивыми – филогенетически старые (спинной мозг). Такая специфика, вероятно, связана с большими адаптационными возможностями более молодой структуры. Устойчивость разных отделов ЦНС к стрессу и базовый уровень свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты во многом отличаются и зависят от интенсивности систем генерации активных форм кислорода и наличия субстрата окисления [23], а также от процентного соотношения нейронов и нейроглии [24]. Детальный анализ полученных данных показал, что у самцов, перенесших стресс с 16-го по 19-й день пренатального развития, отмечено снижение продуктов окисления NO в ткани мозжечка

Таблица 1. Изменения уровня метаболитов NO на разных уровнях ЦНС пренатально стрессированных самцов и самок крыс

Параметр	Группа		
	ПС самцы, $n = 10$	ПС самки Э, $n = 10$	ПС самки ДЭ, $n = 10$
Спинной мозг	↑	↑↑	↑↑
Мозжечок	↓	↓	=
Гипоталамус	↓↓	=	=
Кора больших полушарий	=	=	=

Примечание: направления изменений в уровня метаболитов NO в разных отделах ЦНС пренатально стрессированных животных и их статистическая значимость: ↑ – $p < 0.05$, ↑↑ – $p < 0.01$, ↓ – $p < 0.05$, ↓↓ – $p < 0.01$ (критерий Манна – Уитни), = – отсутствие статистически значимых изменений между контрольной и опытной группами; ПС – пренатальный стресс; Э – эструс; ДЭ – диэструс.

и гипоталамуса ($p \leq 0.05$ и $p \leq 0.01$ соответственно) и увеличение в спинном мозге ($p \leq 0.05$). Известно, что уровень нейронов, экспрессирующих нейрональную NOS, в гипоталамусе выше, чем в других отделах мозга [25]. Возможно, такие различия связаны с полифункциональностью гипоталамических ядер и структур мозжечка, вовлеченностью гипоталамуса в развертывание адаптационных процессов и стресс-реакций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показали существенные изменения в уровне метаболитов NO у пренатально стрессированных животных, эти изменения имели половые особенности. У самцов отмечено снижение продуктов NO в мозжечке и гипоталамусе и увеличение в спинном мозге, связанные, вероятно, с морфофункциональными особенностями этих отделов. Уровень метаболитов NO в пределах изученных отделов ЦНС самок в контроле был выше, после перенесенного пренатального стресса изменился мало, значительные изменения были отмечены только в спинном мозге независимо от стадии эстрального цикла и в мозжечке на стадии эструса. Вне зависимости от пола наиболее устойчивым по отношению к пренатальному стрессу оказался уровень метаболитов NO в филогенетически более молодом отделе ЦНС – коре больших полушарий, где рассматриваемый параметр оставался без изменений. На филогенетически более древнем уровне – в ткани спинного мозга – у пренатально стрессированных животных независимо от пола и стадии эстрального цикла было отмечено существенное увеличение метаболитов NO. Учитывая значение NO как ключевой сигнальной молекулы в ЦНС, любые изменения его уровня под влиянием пренатального стресса могут нести как существенное адаптивное значение, так и иметь негативные последствия для функционального состояния ткани.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое одобрение. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены. Исследование проводилось с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет им В.Н. Татищева». Эксперименты осуществляли с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (2010/63/EU) и ФЗ РФ от 21 ноября 2011 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Silberman D.M., Acosta G.B., Zorrilla Zubilete M.A. // Pharmacol Res. 2016. № 109. P. 64–73.
2. Саульская Н.Б., Бурмакина М.А., Трофимова Н.А. // Нейрохимия. 2021. Т. 38. № 3. С. 249–256.
3. Левченкова О.С., Новиков В.Е. // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2014. № 2. С. 134–144.
4. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014. Т. 12. № 3. С. 13–19.
5. Tomomi G. // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. 2006. № 26. P. 1439.
6. Tripathi M.K., Kartawy M., Amal H. // Redox Biol. 2020. V. 34.
7. Fu Y., Liu H., He L., Ma S. // Behavioural Brain Research. 2022. V. 433.
8. Gulati K., Rai N., Ray A. // Vitam Horm. 2017. V. 103. P. 169–192.

9. Башкатова В.Г., Богданова Н.Г., Алексеева Е.В., Назарова Г.А., Судаков С.К. // Научно-медицинский вестник центрального Черноземья. 2018. № 71. С. 93–96.
10. Block C.L., Eroglu O., Mague S.D., Smith C.J. // Cell reports. 2022. V. 40. № 5.
11. Mohammadi M., Rohani A.H., Yaghmaei P., Sahraei H. // Basic Clin Neurosci. 2022. V. 13(3). P. 275–283.
12. Maxwell S.D., Fineberg A.M., Drabick D.A., Murphy S.K., Ellman L.M. // Journal of Abnormal Child Psychology. 2018. V. 46. P. 381–397.
13. Moura C.A., Oliveira M.C., Costa L.F. // Acta Neuropsychiatrica. 2020. V. 32. № 3. P. 122–127.
14. Павлюкевич А.Н., Беляева Л.Е. // Вестник ВГМУ. 2020. Т. 19. № 2. С. 35–43.
15. Владимирская Т.Э., Швед И.А., Криворот С.Г., Веялкина Н.Н., Адамович А.В. // Вестник национальной академии наук Белоруссии. Серия Биологических наук. 2011. № 4. С. 88–91.
16. Мажитова М.В. // Современные проблемы науки и образования. 2011. № 3. С. 2.
17. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина, 1973. с. 144.
18. Lee D.Y., Chiu, J.J. // J. Biomed. Sci. 2019. V. 26. № 1. P. 56.
19. Zhu P., Wang W., Zuo R., Sun K. // Cell Mol. Life Sci. 2019. V. 76. P. 13–26.
20. Chen Y., He Z., Chen G., Liu M., Wang H. // Toxicology. 2019. V. 428.
21. Collado-Alsina A., Ramirez-Franco J., Sanchez-Prieto J., Torres M. // J. Neurosci. 2014. V. 34. P. 8788–8799.
22. Mahmoudi R., Enant E., Delaviz H., Rad P., Roozbehi A., Barmak M.J., Azizi A. // Basic Clin Neurosci. 2016. V. 7(1). P. 5–11.
23. Галкина О.В. // Нейрохимия. 2013. Т. 30. № 2. С. 93–102.
24. Вьюшина А.В., Притворова А.В., Семенова О.Г., Ордян Н.Э. // Нейрохимия. 2020. Т. 37. № 2. С. 148–152.
25. Reis M.E.M.D., de Araújo L.T.F., de Andrade W.M.G., Resende N. da S., de Lima R.R.M., do Nascimento Jr. E.S., de O. Costa M.S.M., Cavalcante J.C. // Brain Res. 2018. V. 1685. № 15. P. 60–78.

The Effect of Prenatal Stress on the Level of NO-Metabolites in the Central Nervous System

O. N. Kuleshova¹, D. D. Teply¹, and E. D. Bazhanova^{2,3}

¹Astrakhan State University, Astrakhan, Russia

²The Federal State-Financed Institution Golikov Research Clinical Center of Toxicology under the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, Russia

³Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

Nitric oxide performs a number of essential functions in the central nervous system. This neurotransmitter regulates apoptotic processes, differentiation and proliferation of neurons, synaptic activity, plasticity. Prenatal stress may be a factor affecting the NO level in different parts of the central nervous system (CNS). The aim of the work was to study the level of NO metabolites in phylogenetically different parts of the central nervous system in prenatally stressed mature male and female rats, depending on the stage of the estrous cycle. Pregnant female rats ($n = 12$) were subjected to stress from the 16th to the 19th days of pregnancy for 3 hours in the morning. The NO level was assessed in adult (4-month-old) offspring of both sexes. In males, there was a decrease in the level of NO metabolites in the cerebellum and hypothalamus and an increase in the spinal cord. The level of NO metabolites within the studied parts of the CNS of females in the control was higher, after undergoing prenatal stress it changed less compared to males: significant changes were noted in the spinal cord regardless of the estrus cycle stage and in the cerebellum at the stage of estrus. Thus, regardless of gender, the phylogenetically younger structure, the cerebral cortex, turned out to be the most resistant to prenatal stress; the most pronounced changes were noted in the phylogenetically ancient part of the CNS, the spinal cord. Given the importance of NO in the CNS as a key signaling molecule, any changes in its level under the influence of prenatal stress can both have a significant adaptive value and have negative consequences for the functional state of the tissue.

Keywords: prenatal stress, nitric oxide, female rats, male rats, estrous cycle, ontogenesis

АССОЦИАЦИЯ ОБЪЕМОВ ЛИМБИЧЕСКИХ СТРУКТУР МОЗГА С РАЗВИТИЕМ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

© 2024 г. Н. В. Иерусалимский^{1, 2, #}, Т. А. Дружкова^{1, #}, М. Ю. Жанина^{1, 2, #},
Е. Е. Владимиров³, Н. Н. Еремина³, А. Б. Гехт^{1, 4}, Н. В. Гуляева^{1, 2, *}

¹ГБУЗ “Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева” Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

²ФГБУН “Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии” Российской академии наук, Москва, Россия

³ГБУЗ “Городская клиническая больница имени М.П. Кончаловского” Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

*E-mail: nata_gul@ihna.ru

Поступила в редакцию 25.03.2024 г.

После доработки 28.03.2024 г.

Принята к публикации 29.03.2024 г.

Постинсультные депрессивные расстройства (ПДР) и постинсультные когнитивные нарушения (ПКН) являются частыми последствиями ишемического инсульта (ИИ). Целью исследования было изучение возможных связей между относительными объемами корковых и лимбических структур головного мозга в остром периоде ИИ и изменениями биохимических показателей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, симпато-адреналовой и воспалительной систем с развитием ПДР или ПКН после ИИ легкой или умеренной степени тяжести. Пациенты, у которых позднее развилось ПДР, имели значимо меньшие относительные объемы гиппокампа, энторинальной коры и височного полюса по сравнению с пациентами без депрессивных симптомов. Развитие ПКН было ассоциировано со значимо меньшими объемами височного полюса и супрамаргинальной извилины по сравнению с пациентами без когнитивных нарушений. Множественный логистический регрессионный анализ показал более высокую вероятность развития ПДР у пациентов с меньшим объемом височного полюса ($\beta_0 = 10.9$; $\beta = -4.27$; $p = 0.04$) и повышенной активностью α -амилазы слюны ($\beta_0 = -3.55$; $\beta = 2.68e-05$; $p = 0.02$). Вероятность ПКН была выше у пациентов с меньшим объемом супрамаргинальной извилины ($\beta_0 = 3.41$; $\beta = -0.99$; $p = 0.047$), меньшим объемом височного полюса ($\beta_0 = 3.41$; $\beta = -3.12$; $p = 0.06$) и увеличенной концентрацией кортизола в волосах при поступлении (уровень накопленной стрессовой нагрузки в течение месяца до ИИ; $\beta_0 = 3.41$; $\beta = -0.05$; $p = 0.08$). Результаты подтверждают гипотезу о предрасположенности к ПДР и ПКН и сценариях их патогенеза (предварительное воздействие множественных факторов и ИИ, выступающий в качестве финального удара).

Ключевые слова: ишемический инсульт, МРТ, морфометрия, постинсультные когнитивные нарушения, постинсультное депрессивное расстройство, кортизол, α -амилаза, интерлейкин-6, гипотеза множественных ударов, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, симпатоадреналовая система

DOI: 10.31857/S1027813324020102, EDN: ESYZDT

ВВЕДЕНИЕ

Постинсультные когнитивные нарушения (ПКН) и постинсультное депрессивное расстройство (ПДР) являются одними из наиболее частых причин инвалидизации и снижают эффективность реабилитации больных [1]. Мета-анализ опубликованных

исследований показывает, что в первый год после инсульта у 4 из 10 пациентов наблюдаются когнитивные нарушения, как правило, не достигающие критериев деменции [2]. Важно отметить, что развитие ПКН и ПДР не обязательно является результатом тяжелого ишемического инсульта (ИИ). Патогенез когнитивных и аффективных нарушений у больных после ИИ легкой и средней степени тяжести без тяжелых постинсультных

Н. И., Т. Д. и М. Ж. соответствуют критерию первого автора.

неврологических последствий остается неясным. Между тем изучение механизмов развития подобных нарушений у больных на фоне их неврологического выздоровления представляется актуальным. Понимание причин развития ПКН и ПДР необходимо для оценки риска их возникновения, а также для разработки стратегии и профилактики их лечения.

Показано, что в патогенез постинсультных как когнитивных, так и аффективных нарушений вовлечены гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГНО), симпатoadrenalовая медулярная система (САМС) и воспалительные процессы [3]. Предполагается, что ИИ, как сильный стрессорный фактор, вызывает изменения в функционировании этих систем [4]. Более того, реальная стрессовая нагрузка после ИИ состоит из нескольких компонентов. К основным из них относятся негативный опыт (“накопленный стресс”), предшествующий началу инсульта; инсульт сам по себе как очаговое поражение головного мозга; ранний период после возникновения повреждения, когда больной испытывает физические и психологические страдания. Эффект действия каждого из этих факторов, а также их совокупный эффект зависят от уровня индивидуальной стрессоустойчивости [5].

Поскольку ПКН и ПДР после ИИ развиваются не у всех пациентов, предшествующие глубокие изменения в функционировании стресс-реализующих систем могут иметь решающее значение для их возникновения. В этом случае фокальное поражение головного мозга может выступать дополнительным фактором, потенцирующим ранее существовавшие нарушения в функционировании ГГНО и/или САМС и повышающим риск развития ПКН или ПДР. В этой связи представляется особенно важным поиск дополнительных источников информации, связанной с развитием ПКН и ПДР и позволяющей косвенно оценить состояние структур и систем мозга до ИИ. В клинической практике сложно оценить состояние стресс-реализующих систем в период, предшествовавший ИИ у пациентов, однако доступным подходом к такой оценке является ретроспективное измерение уровня кортизола в волосах [6, 7].

Повреждение гиппокампа — уникальной области мозга, связанной как с памятью, так и с формированием эмоций, является ключевым звеном в развитии ПКН и ПДР. Известно, что активация ГГНО сопровождается выбросом избыточного количества глюкокортикоидов (кортизола у человека), что приводит к повреждению структур лимбической системы головного мозга, в частности гиппокампа, который имеет очень высокую плотность глюкокортикоидных рецепторов (ГР) [8, 9]. Сравнительное морфометрическое исследование гиппокампа, а также других корковых

и лимбических структур мозга, связанных с формированием памяти и эмоций, проведенное в первые несколько дней после ИИ у пациентов с когнитивными и/или аффективными нарушениями и без них, могло бы дать дополнительную ценную информацию о состоянии этих структур до ИС.

Считается, что хронические заболевания мозга, такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз [10], а также психические заболевания [11] являются результатом взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды. Такие концепции обычно связаны с гипотезами двух или множественных ударов. Применяя такую гипотезу к развитию ПКН и ПДР, мы полагаем, что ИИ может представлять собой финальный удар, запускающий развитие отсроченных постинсультных последствий. При этом очень важно выявить объективные признаки преддущего удара(ов) в раннем периоде ИИ.

Целью настоящего исследования был поиск ассоциаций, зарегистрированных в остром периоде ИИ объемов корковых и лимбических структур головного мозга с развитием ПКН и ПДР после ИИ легкой или средней тяжести. Помимо гиппокампа в морфометрическое исследование были включены: энторинальная кора — связанная с гиппокампом структура, отвечающая за формирование кратковременной памяти [12, 13]; миндалевидное тело, преимущественно участвующее в формировании эмоций [14]; супрамаргинальная извилина, расположенная в теменной доле, — часть соматосенсорной ассоциативной коры, отвечающая преимущественно за когнитивные функции (речь и ориентацию) [15]; височный полюс, связанный с когнитивными функциями и тесно взаимодействующий с гиппокампом [16, 17]; средняя височная извилина, участвующая в обработке речи и семантической памяти, а также в зрительном восприятии и мультимодальной сенсорной интеграции [18]; передняя поясная кора, которая имеет ассоциативные связи с лимбической системой и префронтальной корой и, таким образом, играет важную роль в интеграции аффективных и когнитивных функций [19].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые

В исследование были включены 23 пациента (18 мужчин, 5 женщин, средний возраст 57 ± 11 лет), проходившие лечение в ГКБ имени Кончаловского, которые отвечали следующим критериям включения: возраст 45—80 лет; ишемический инфаркт мозга с полушарной локализацией, не затрагивающий лимбические структуры; легкая или средняя степень тяжести ИИ; госпитализация не позднее 48 ч после ИИ. Критериями исключения

были наличие в анамнезе инсульта, черепно-мозговой травмы с остаточными очаговыми изменениями по данным компьютерной томографии (КТ)/магнитно-резонансной томографии (МРТ); наличие когнитивных и депрессивных расстройств в анамнезе; острые и хронические соматические и гормональные заболевания; алкогольная или наркотическая зависимость. Социально-демографическая информация, медицинский анамнез и история жизни были собраны у пациентов после ИИ во время первоначальной госпитализации.

Пациенты наблюдались у невролога и психиатра не менее одного года. Неврологические, психиатрические и когнитивные показатели состояния испытуемых оценивали на 1-, 30-, 180- и 365-е сутки после начала ИИ по следующим шкалам: шкала Национального Института Здравоохранения США (The National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) [20], Монреальская когнитивная шкала (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [21]; Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and depression Scale, HADS) [22]; шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) [23]; шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HAM) [24]) (рис. 1).

Информированное согласие на участие в исследовании было подписано каждым испытуемым, включенным в исследование.

Исследование соответствовало принципам Хельсинкской декларации и была одобрена локальным этическим комитетом ГБУЗ “Научно-практический психоневрологический центр имени З.П. Соловьева” Департамента здравоохранения города Москвы (№ 42, 23 августа 2019 г.).

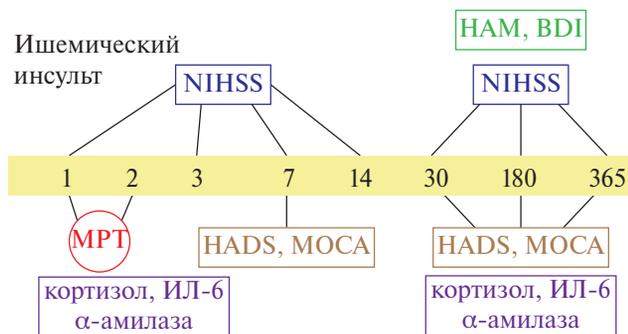


Рис. 1. Дизайн исследования. NIHSS, шкала Национального Института Здравоохранения США; HADS, Госпитальная шкала тревоги и депрессии; MoCA, Монреальская когнитивная шкала; HAM, шкала депрессии Гамильтона; BDI, шкала депрессии Бека; МРТ, магнитно-резонансная томография; 1—365, дни после ИИ.

Оценка биохимических показателей и гормонов

Кровь собирали из локтевой вены в утренние часы натощак в вакуумные пробирки S-Monovettes с активатором свертывания крови для получения сыворотки, которую затем центрифугировали при 2000g в течение 15 мин при 4°С.

Слюнную жидкость собирали в низкоадгезионные пробирки SaliCap (IBL, Швеция) в объеме около 1 мл в период между 14.00 и 15.00. Перед сбором слюнной жидкости были исключены прием пищи и использование зубной пасты; полость рта тщательно полоскали. Образцы слюнной жидкости центрифугировали при 2000g в течение 15 мин. Надосадочную фракцию собирали в чистую пробирку.

Образцы волос собирали с затылочной части головы, около 1 см от корня (накопленное количество кортизола соответствует примерно одному месяцу до исследования), и хранили до экстракции кортизола в отдельных герметичных пластиковых контейнерах. Экстракцию кортизола проводили, как описано в работе [7].

MP-морфометрия

МРТ головного мозга проводили на сканере с индукцией магнитного поля 1.5 Тл (“SIGNA” HDxt, GE Medical Systems, USA) с использованием импульсных последовательностей: FLAIR T2 ax, FLAIRcor, T2 PROPELLER ax, T2* ax, DWI 1000b ax, 3-рIT2* FGRE, IR-FSPGR-3DT1 ax в острый период ИИ. Для получения анатомического изображения использовали последовательность IR-FSPGR-3DT1 ax (TR = 7 мс, TE = 3 мс, матрица реконструкции — 256 × 256, толщина слоя — 1 мм, FoV = 90, flip angle = 12, расстояние между срезами — 1 мм).

Определение морфометрических характеристик структур головного мозга выполняли по данным T1-взвешенных изображений с помощью пакета программ FreeSurfer 7.2.0. В ходе предобработки и анализа были проведены стандартные манипуляции, такие как автоматическая трансформация в пространстве Талайраха, реконструкция коры головного мозга, сегментация белого и серого веществ кортикальных и субкортикальных структур. Относительные объемы структур были рассчитаны следующим образом:

Относительный объем структуры (относительные единицы) = (Абсолютный объем структуры / Полный внутрочерепной объем) × 1000.

Дизайн исследования

Общий дизайн проспективного исследования показан на рис. 1. Временные точки после ИИ представлены для различных измеряемых параметров.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., Талса, Оклахома, США) и GraphPadPrism версии 9.4.1. (GraphPadSoftware, Inc., Сан-Диего, Калифорния, США). Для оценки значимости факторов, влияющих на развитие постинсультных нейропсихических расстройств, использовался метод логистической регрессии. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. В зависимости от распределения для сравнения двух несвязанных выборок использовались *t*-критерий Стьюдента или критерий Манна—Уитни, а для сравнения двух связанных выборок — *t*-критерий Стьюдента либо критерий Уилкоксона. Результаты представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения или медианы и размаха. Корреляции рассчитывали с помощью теста Спирмена. При $p < 0.05$ различия считали значимыми; при $p < 0.1$ различия считались на уровне тенденции значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики испытуемых

Проведенное исследование показало, что у 65% пациентов очаг ИИ был локализован в зоне средней мозговой артерии, у 35% — задней мозговой артерии, преимущественно с правой стороны (57%). У 87% пациентов в анамнезе была сопутствующая артериальная гипертензия, а у 17% — сопутствующая дислипидемия. Последующие постинсультные когнитивные и/или аффективные нарушения были обнаружены у 65% испытуемых. При проведении тетракорической корреляции у больных с постинсультными когнитивными и аффективными нарушениями и без них с коморбидными соматическими заболеваниями были обнаружены положительные достоверные корреляции между возникновением постинсультных нарушений и артериальной гипертензией ($r = 0.62$; $p = 0.049$) и с дислипидемией ($r = 0.84$; $p = 0.03$).

По результатам тестирования по шкале MoCA и оценке врача-психиатра, ПКН выявлены у 57% обследованных пациентов. По результатам тестирования по шкале HADS и оценке врача-психиатра у 26% обследованных уже на 30-е сутки после ИИ наблюдалось ПДР.

В ходе исследования пациенты были подразделены на четыре подгруппы: пациенты без ПКН, пациенты с ПКН, пациенты без ПДР и пациенты с ПДР. Корректность деления больных на группы с ПДР и без ПДР была дополнительно подтверждена результатами психометрического обследования по шкалам HAM и BDI. Оценка влияния пола, возраста, локализации и латерализации

инфаркта головного мозга, проведенная методом логистической регрессии, подтвердила отсутствие статистической значимости влияния вышеперечисленных параметров для исследуемой когорты, как на развитие ПКН: пол ($p = 0.77$), возраст ($p = 0.31$), локализация инсульта ($p = 1$), латерализация инсульта ($p = 0.69$), так и на развитие ПДР: пол ($p = 0.36$), возраст ($p = 0.08$), локализация инсульта ($p = 1$), латерализация инсульта ($p = 0.13$).

Важно отметить, что сумма баллов по шкале NIHSS, указывающая на наличие неврологического дефицита, статистически не различалась между группами с ПКН и без них на всех временных точках (табл. 1). При этом статистически значимая положительная динамика изменений баллов по шкале NIHSS наблюдалась у пациентов всех групп (рис. 2, *a—z*).

Сравнительные характеристики пациентов с ПКН и без них

Клинические данные. Результаты тестирования показали, что баллы по шкале MoCA в группах пациентов с ПКН и без них различались, начиная с 7-го дня после ИИ, и оставались стабильными на протяжении всего периода наблюдения (рис. 3, *a*). В группе с ПКН не было обнаружено динамики баллов по шкале MoCA в течение одного года после ИИ, тогда как в группе без ПКН наблюдалось улучшение когнитивного статуса, заметное начиная с 30-х суток после ИИ. По показателям психометрических шкал, оценивающих депрессивные расстройства, HADS (рис. 3, *b*), HAM (рис. 3, *в*) и BDI (рис. 3, *г*), группы значимо не различались. Единственным исключением были баллы по шкале HAM на 180-е сутки после ИИ, показывающие более выраженные симптомы депрессии в группе пациентов с ПКН (см. рис. 3, *в*).

Биохимические показатели. Уровни α -амилазы в слюне, которые косвенно характеризуют функциональное состояние САМС и отражают уровень норадреналина [25], достоверно не различались между группами с ПКН и без ПКН на протяжении всего периода наблюдения. У пациентов обеих групп активность α -амилазы слюны была низкой в остром периоде, значительно повышалась к 30-м суткам после ИИ и в дальнейшем оставалась неизменной (данные не показаны).

Уровень кортизола в волосах, ретроспективно характеризующий накопленную стрессовую нагрузку [5], имел различную динамику у пациентов с ПКН и без него (рис. 4). В обеих группах уровень кортизола в волосах достоверно снижался к 180-му дню после ИИ по сравнению с его уровнем, соответствующим накопленному за месяц до ИИ (1-й день после ИИ). У пациентов без ПКН уровень кортизола в волосах оставался неизменным до конца периода наблюдения, тогда как у пациентов

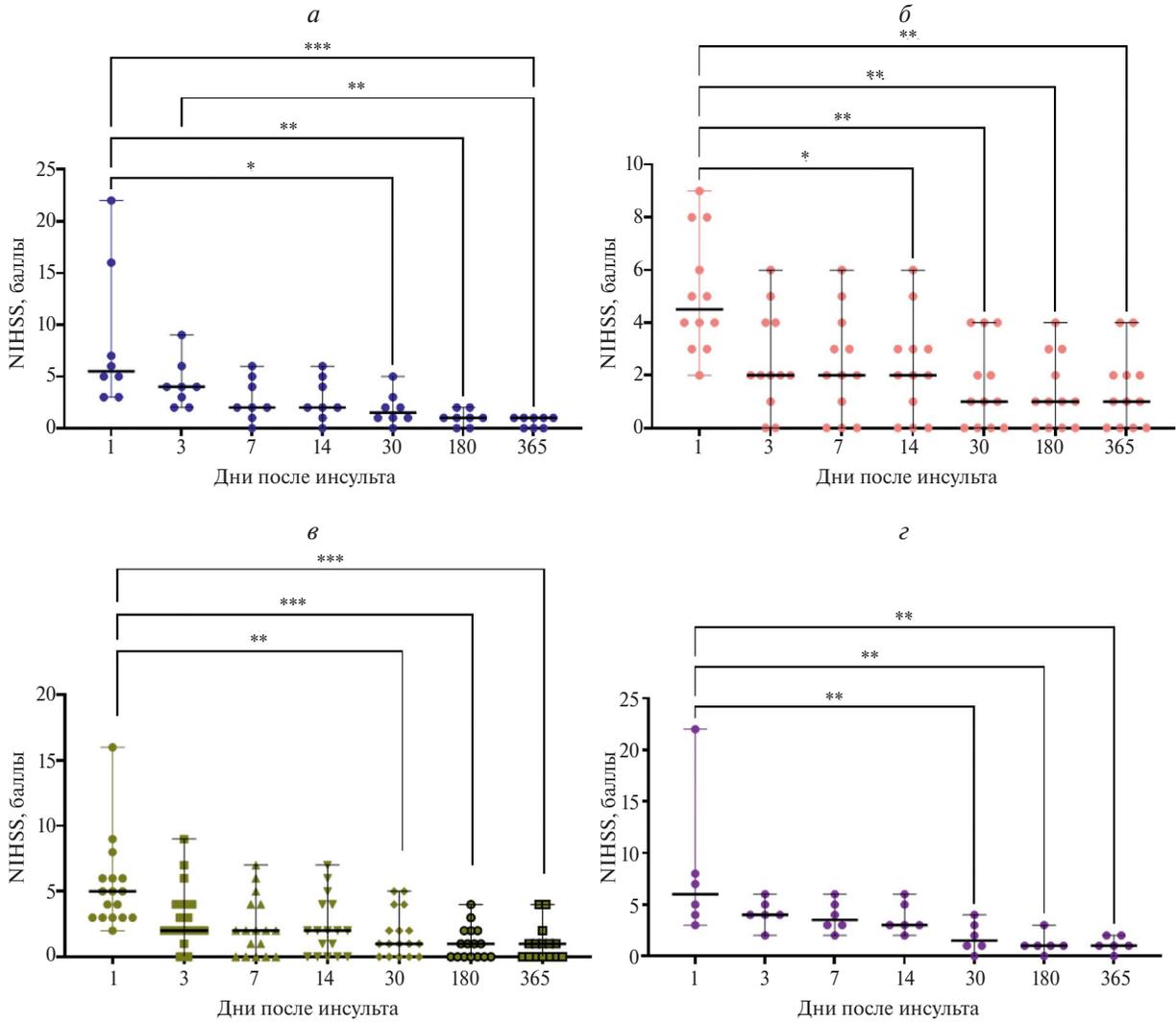


Рис. 2. Динамика изменений показателей NIHSS в группах пациентов без ПКН (а), с ПКН (б), без ПДР (в) и с ПДР (г). Статистические различия между временными точками оценивали с помощью критерия Фридмана с апостериорным критерием Данна: **p* < 0.05, ***p* < 0.01, ****p* < 0.001. Значения на графиках представлены как медиана и размах.

Таблица 1. Баллы по шкале NIHSS у пациентов с ПКН и без них, с ПДР и без него

Дни после ИИ	Пациенты с ПКН, баллы (M ± SD) n = 13	Пациенты без ПКН, баллы (M ± SD) n = 10	<i>p</i>	Пациенты с ПДР, баллы (M ± SD) n = 6	Пациенты без ПДР, баллы (M ± SD) n = 17	<i>p</i>
1	5.2 ± 2.2	7.3 ± 6.5	0.93	8.2 ± 7.0	4.4 ± 1.7	0.33
3	2.9 ± 2.2	4.0 ± 2.2	0.23	4.2 ± 1.3	2.6 ± 2.1	0.15
7	2.7 ± 2.3	2.6 ± 2.1	0.98	3.8 ± 1.5	2.4 ± 2.3	0.1
14	2.6 ± 2.3	2.6 ± 2.1	0.98	3.7 ± 1.5	2.4 ± 2.3	0.1
30	1.5 ± 1.6	2.0 ± 1.8	0.52	1.8 ± 1.5	1.8 ± 1.9	0.75
180	1.2 ± 1.4	1.0 ± 0.8	0.97	1.2 ± 0.9	1.1 ± 1.4	0.69
365	1.4 ± 1.4	0.6 ± 0.5	0.20	1.2 ± 0.8	0.8 ± 1.2	0.37

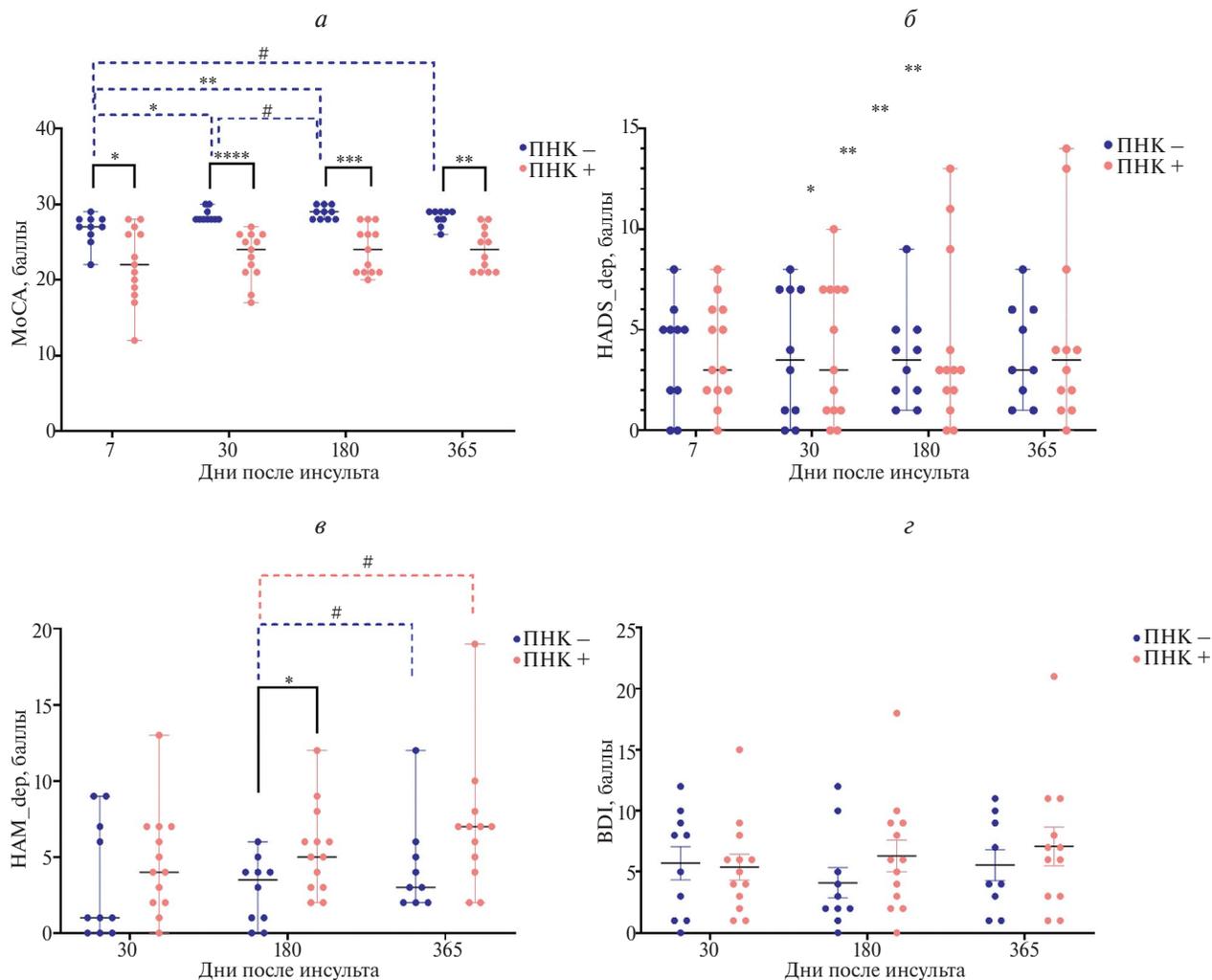


Рис. 3. Динамика изменения баллов по психометрическим шкалам. В каждый момент времени было проведено сравнение групп с ПКН и без него и оценена динамика для каждой группы. Исползованные шкалы: МоСА (а), HADS (б), HAM (в), BDI (г). Статистические различия между группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни для шкал МоСА, HADS, HAM и непарный *t*-критерий для шкалы BDI: # $p < 0.1$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. Статистические различия динамики внутри групп оценивали с помощью критерия Вилкоксона для шкал МоСА, HADS, HAM и парного *t*-критерия для шкалы BDI: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$. Данные на графиках а, б и в представлены как медиана с размахом. Данные на графике г представлены как $M \pm SEM$.

с ПКН он несколько повышался между 180-м и 365-м днями после ИИ.

Данные морфометрии. Сравнение относительных объемов структур головного мозга, выполненное в остром периоде ИИ, показало, что объемы височного полюса (рис. 5, а) и супрамаргинальной извилины (рис. 5, б, в) были достоверно меньше у больных с ПКН по сравнению с пациентами без ПКН. Положительные корреляции объемов супрамаргинальной извилины и височного полюса с баллами по шкале МоСА были обнаружены как через 30 дней ($R = 0.49$, $p = 0.02$ и $R = 0.45$, $p = 0.03$ соответственно), так и через 365 дней после ИИ ($R = 0.42$, $p = 0.06$ и $R = 0.44$, $p = 0.05$ соответственно).

Был проведен множественный логистический регрессионный анализ, в модель были включены предикторы, которые в совокупности оказали максимальное влияние на развитие ПКН (рис. 6). Наиболее эффективными предикторами оказались: объем супрамаргинальной извилины ($\beta_0 = 3.41$; $\beta = -0.99$; $p = 0.047$), объем височного полюса ($\beta_0 = 3.41$; $\beta = -3.12$; $p = 0.06$), уровень кортизола в волосах на 1-й день после ИИ, отражающий уровень накопленного стресса в течение месяца перед ИИ ($\beta_0 = 3.41$; $\beta = -0.05$; $p = 0.08$). Для этой модели псевдо R^2 был равен 0.51.

Корреляции объемов структур головного мозга с биохимическими показателями. Корреляции относительных объемов корковых и лимбических

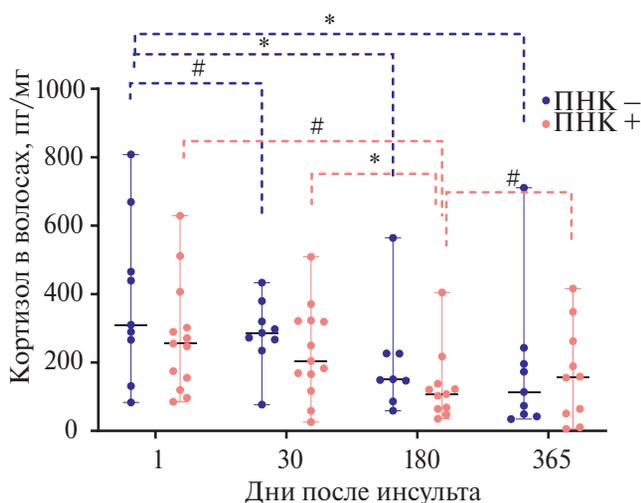


Рис. 4. Динамика уровня кортизола в волосах в группах с ПНК и без них. Статистические различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. * $p < 0.1$, ** $p < 0.05$, *** $p < 0.01$. Данные представлены как медиана с размахом.

структур мозга с биохимическими показателями представлены в табл. 2. У пациентов с ПНК выявлена статистически значимая отрицательная корреляция между относительным объемом височного полюса и уровнем ИЛ-6 на 1-й и 30-й день после ИИ ($R = -0.62, p = 0.04$ и $R = -0.66; p = 0.02$ соответственно), а также с уровнем α -амилазы через год после ИИ ($R = -0.76, p = 0.01$). У пациентов без ПНК наблюдалась отрицательная корреляция относительного объема височного полюса с уровнем кортизола в волосах в 1-й и 30-й дни после ИИ ($R = -0.68, p = 0.04$ и $R = -0.7, p = 0.04$) и положительная корреляция с уровнем кортизола в слюне на 30-й день после ИИ ($R = 0.87, p = 0.003$).

Сравнительная характеристика пациентов с ПДР и без него

Клинические данные. По данным шкал HADS, HAM и BDI психоэмоциональный статус пациентов в группах с ПДР и без него стал достоверно отличаться как на 30-й (шкала HADS, рис. 7, а), так и на 180-й день после ИИ (HAM и шкалы BDI, рис. 7, б, в). Достоверных различий между группами по шкале MoCA не было выявлено, однако положительная динамика показателей МОСА наблюдалась в группе больных без ПДР, начиная с 30-го дня после ИИ (рис. 7, г).

Биохимические показатели. У больных с ПДР активность α -амилазы в слюне достоверно не менялась на протяжении всего периода исследования по сравнению с первым днем после ИИ. Однако активность α -амилазы была достоверно выше у больных с ПДР по сравнению с пациентами без ПДР

как на 1-е сутки, так и через год после ИИ. У больных без ПДР активность α -амилазы в слюне была наименьшей в остром периоде ИИ, достоверно возрастала к 30-му дню после ИИ и в дальнейшем не изменялась (рис. 8, а).

Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови больных СПС был достоверно выше, чем у больных без ПДР на протяжении всего периода наблюдения (рис. 8, б).

Данные морфометрии. Относительные объемы энторинальной коры, височного полюса и гиппокампа были значимо ниже у пациентов с ПДР по сравнению с пациентами без ПДР (рис. 9, а–г).

Отрицательные корреляции для показателей депрессии с объемом височного полюса были выявлены начиная с 7-го дня, с объемом гиппокампа — с 30-го, а с объемом энторинальной коры — со 180-го дня после ИИ. Множественный логистический регрессионный анализ показал, что пациенты со сниженным объемом височного полюса ($\beta_0 = 10.9; \beta = -4.27; p = 0.04$; псевдо $R^2 = 0.42$) и повышенной активностью α -амилазы в слюне ($\beta_0 = -3.55; \beta = 2.68e-05; p = 0.02$, псевдо $R^2 = 0.4$) имели наибольшую вероятность развития ПДР (рис. 10).

Корреляции объемов структур головного мозга с биохимическими показателями. В табл. 3 представлены корреляции относительных объемов корковых и лимбических структур головного мозга с изучаемыми биохимическими показателями. В группе больных с ПДР была выявлена отрицательная корреляция между относительным объемом энторинальной коры и уровнем кортизола в волосах на 1-е сутки после ИИ ($R = -0.9; p = 0.04$), в дальнейшем эта корреляция исчезала и положительная корреляция возникла через год после ИИ ($R = 0.83; p = 0.04$). В группе больных без ПДР была выявлена отрицательная корреляция между относительным объемом энторинальной коры и уровнем кортизола в волосах на 30-й день после ИИ ($R = -0.64; p = 0.01$); между относительным объемом височного полюса и кортизолом в слюне в первый день ($R = -0.5; p = 0.049$); между относительным объемом гиппокампа и уровнем кортизола в волосах в первый день после ИИ ($R = -0.48; p = 0.0496$). Положительные корреляции в этой группе больных обнаружены также между относительным объемом энторинальной коры и уровнем α -амилазы на первый день после ИИ ($R = 0.51; p = 0.04$) и с ИЛ-6 через один год после ИИ ($R = 0.67; p = 0.02$); между относительным объемом височного полюса и α -амилазой в 1-е сутки после ИИ ($R = 0.63; p = 0.01$) (см. табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Факторы риска развития постинсультных когнитивных и аффективных расстройств

Известно, что существует множество факторов риска возникновения ИИ. Среди них основными

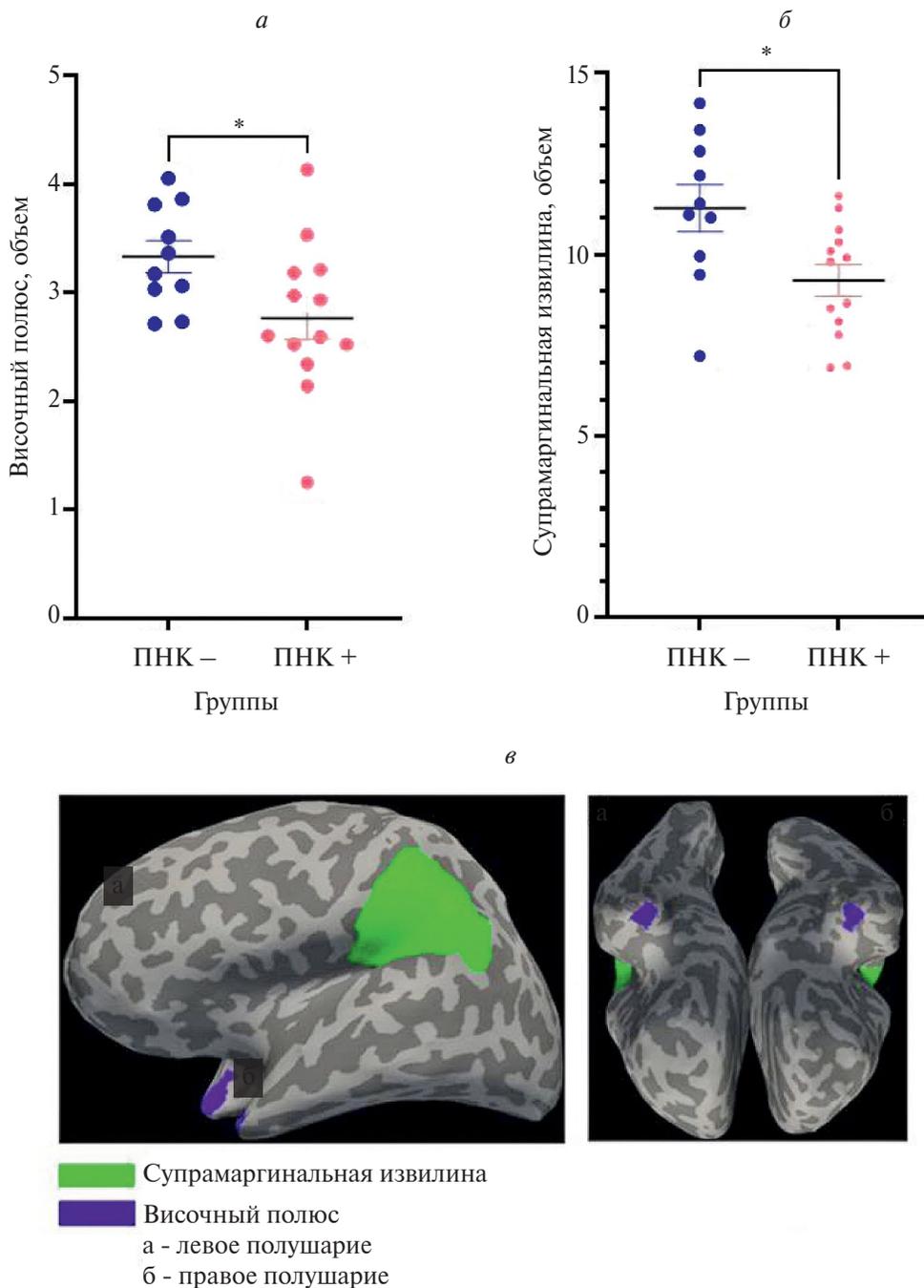


Рис. 5. Относительные объемы височного полюса (а) и супрамаргинальной извилины (б) в группах с ПКН и без них. Статистические различия между группами оценивали с помощью непарного *t*-критерия: **p* < 0.05. Все данные представлены как М ± SEM. Показано расположение височного полюса и супрамаргинальной извилины (в).

немодифицируемыми факторами риска являются возраст, пол, семейный анамнез, этническая принадлежность [26—28], тогда как к основным модифицируемым факторам риска относятся артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, психологический стресс, курение и др. [29—32]. Неоднократно подтверждено, что модифицируемые факторы риска связаны

с системным хроническим воспалением [33, 34], которое может индуцировать повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера [35] и развитие последующего нейровоспаления [36, 37].

Системное хроническое воспаление обычно связано с активацией стресс-реализующих систем организма — ГГНО [38] и САМС [39]. Гормоны, высвобождаемые при активации ГГНО, запускают

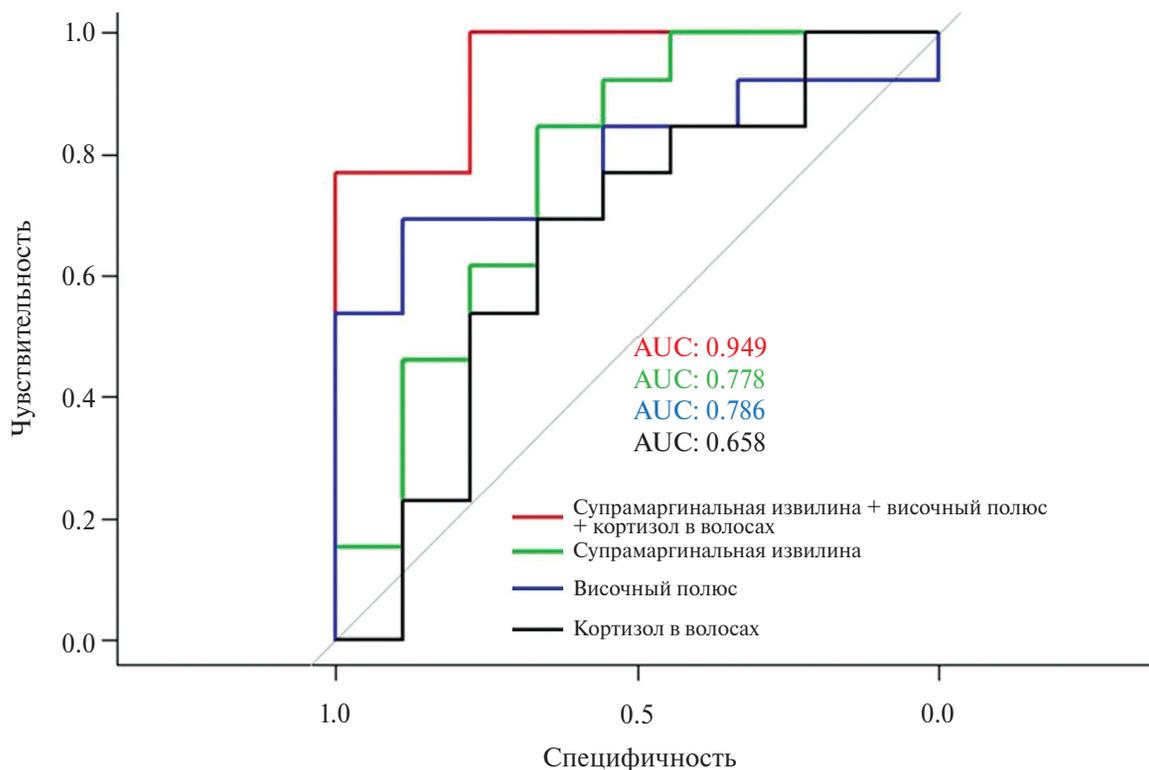


Рис. 6. Множественная логистическая регрессия и ROC-анализ предикторов, влияющих на развитие ПКН.

Таблица 2. Корреляции относительных объемов морфологических структур с биохимическими показателями у пациентов с ПКН и без них

Показатель	Пациенты с ПКН (R; p; n)	Пациенты без ПКН (R; p; n)
Височный полюс с ИЛ-6 на 1-й день после инсульта	-0.62; 0.04; 11	—
Височный полюс с ИЛ-6 на 30-й день после инсульта	-0.66; 0.02; 12	—
Височный полюс с α-амилазой на 365-й день после инсульта	-0.76; 0.01; 10	—
Височный полюс с кортизолом в волосах на 1-й день после инсульта	—	-0.68; 0.04; 9
Височный полюс с кортизолом в волосах на 30-й день после инсульта	—	-0.7; 0.04; 9
Височный полюс с кортизолом в слюне на 30-й день после инсульта	—	0.87; 0.003; 9

$P > 0.1$

множество процессов, участвующих в воспалительных и иммунных взаимодействиях. Например, гипоталамический кортикотропин-рилизинг-гормон индуцирует активацию микроглии; аденокортикотропный гормон (АКТГ) может ингибировать активность иммунных клеток и оказывать противовоспалительное действие; глюкокортикоиды

(кортизол, кортикостерон) связываются с глюкокортикоидными и минералокортикоидными рецепторами, индуцируя пути передачи сигнала, участвующие в центральном воспалительном ответе [38]. В зависимости от локализации этих рецепторов в головном мозге воспаление может специфически запускаться в разных областях мозга [40, 41],

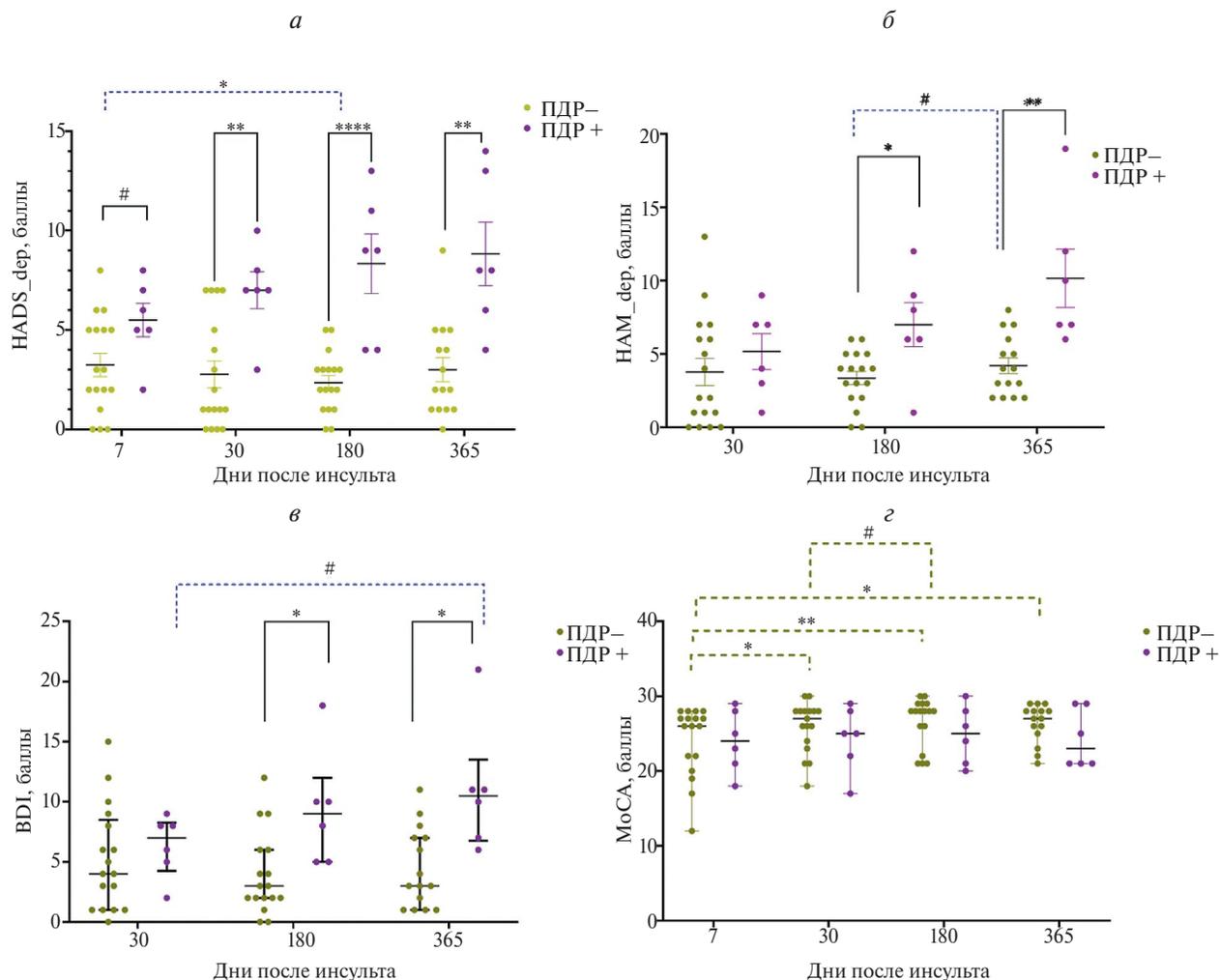


Рис. 7. Динамика психоэмоционального статуса в группах с ПДР и без ПДР по шкале HADS (а), HAM (б), BDI (в) и MoCA (г). Статистические различия между группами оценивали с помощью непарного *t*-критерия для шкал HADS и HAM и критерия Манна—Уитни для шкал BDI и MoCA: * $p < 0.1$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, **** $p < 0.001$. Статистические различия для динамики внутри одних и тех же групп оценивали с помощью парного *t*-критерия для шкал HADS, HAM и критерия Вилкоксона для шкал BDI и MoCA: # $p < 0.1$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. Данные на графиках а, б представлены как $M \pm SEM$. Данные на графиках в, г представлены как медиана с размахом.

затрагивая преимущественно наиболее чувствительные к нему структуры. Многие исследования показали, что гиппокамп, неокортекс, миндалевидное тело и гипоталамус находятся среди областей мозга, уязвимых к нейровоспалению, на которые воздействуют внешние сигналы, связанные с периферическим системным воспалением [42–44].

Развитие когнитивных и аффективных расстройств — тесно связанные процессы [45–47]. Разделение больных после ИИ на группы с ПКН, без ПКН, с ПДР и без ПДР было проведено в целях выявления наиболее значимых факторов, влияющих на развитие каждой патологии после ИИ. Проведенный в настоящем исследовании морфометрический анализ корковых и лимбических структур головного мозга показал, что у пациентов

с постинсультными когнитивными и/или аффективными нарушениями достоверно уменьшаются (по сравнению с больными ИИ без ПКН или ПДР) относительные объемы височного полюса, гиппокамп, энторинальной коры и супрамаргинальной извилины в первые дни после ИИ, вскоре после поступления в стационар. Относительные объемы структур и выявленная разница между ними вряд ли могут быть следствием ИИ как такового из-за очень короткого периода времени от начала ИИ до момента выполнения МРТ. При этом ни одна из исследованных структур не была затронута инфарктом или локализована вблизи зоны инфаркта головного мозга. Изложенные выше соображения позволяют предположить, что объемы выбранных структур уже были снижены к моменту

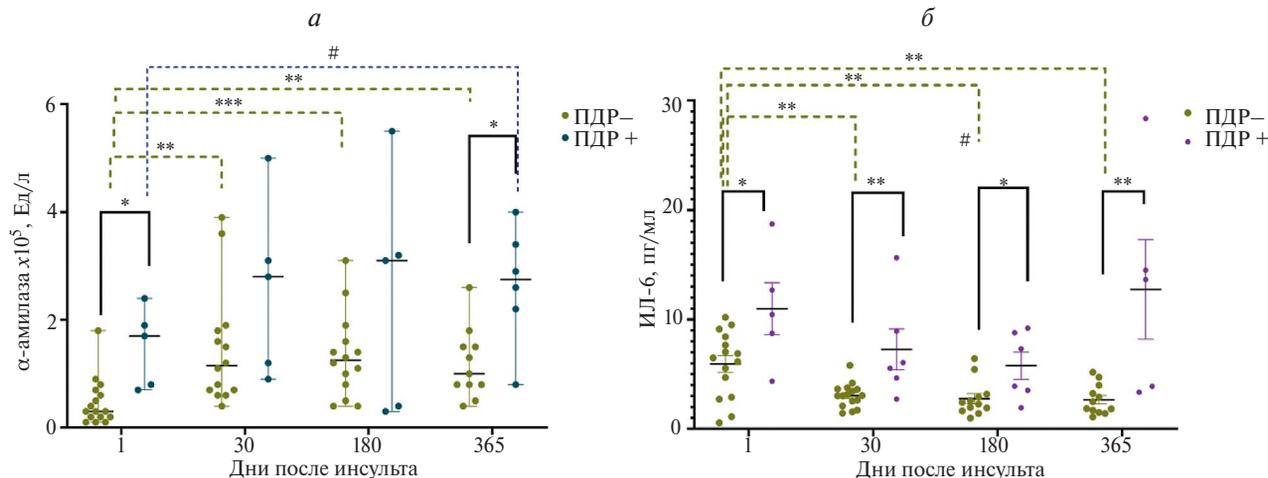


Рис. 8. Динамика содержания α -амилазы в слюне (а) и ИЛ-6 в сыворотке крови (б) в группах с ПДР и без него. Статистические различия между группами оценивали с помощью критерия Манна—Уитни для α -амилазы в слюне (а), а по непарному *t*-тесту для ИЛ-6 в сыворотке крови: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. Статистические различия в динамике оценивали по критерию Вилкоксона для α -амилазы в слюне и по парному *t*-критерию для ИЛ-6 в сыворотке крови: # $p < 0.1$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Данные на графике а представлены как медиана с размахом. Данные на графике б представлены как $M \pm SEM$.

возникновения ИИ у тех пациентов, у которых в дальнейшем развились либо ПКН, либо ПДР. Сравнительная оценка уровней и динамики биохимических показателей, отражающих функционирование ГГНО, САМС и воспалительной системы у больных с ПКН и ПДР и без них, свидетельствует о различных изменениях в этих системах с течением времени в периоде после ИИ. Выявленные в настоящем исследовании корреляции относительных объемов рассмотренных корковых и лимбических структур с показателями ГГНО, САМС и системы воспаления могут свидетельствовать об их тесной взаимосвязи.

Выше было отмечено, что одним из ведущих сопутствующих заболеваний в исследуемой когорте была артериальная гипертензия (87%), которая, с одной стороны, является наиболее частым фактором риска развития ИИ. С другой стороны, гипертензия тесно связана с развитием системного воспаления, которое может изменить функционирование ГГНО и САМС и опосредовано способствовать нейровоспалению, которое в первую очередь затрагивает корковые и лимбические структуры, отвечающие за когнитивные функции и эмоции. Положительная достоверная связь развития ПКН и ПДР с артериальной гипертензией ($r = 0.62$; $p = 0.049$), выявленная в настоящем исследовании с использованием тетрасторической корреляции, позволяет предположить потенциальную взаимосвязь между мозговыми механизмами, лежащими в основе гипертензии, и отсроченными постинсультными когнитивными и аффективными нарушениями.

Результаты морфометрического исследования корковых и лимбических структур головного

мозга вместе с данными по уровню и изменениям биохимических показателей в течение периода наблюдения, а также обнаруженные между ними корреляции позволяют предположить, что нарушения регуляции функционирования ГГНО, САМС и воспалительной системы более выражены у пациентов с ПКН и ПДР.

Предикторы начала постинсультного когнитивного снижения. Результаты исследования динамики изменения кортизола в волосах показали, что дисрегуляция ГГНО была более выраженной у пациентов с последующим ПКН. С помощью метода множественной логистической регрессии было показано, что вероятность развития ПКН была выше у пациентов, имеющих сниженные объемы супрамаргинальной извилины ($\beta_0 = 3.41$; $\beta = -0.99$; $p = 0.047$) и височного полюса ($\beta_0 = 3.47$; $\beta_0 = 3.41$; $\beta = -3.12$; $p = 0.06$) и повышенный уровень кортизола в волосах на 1-е сутки после ИИ, который косвенно отражает уровень накопленной стрессовой нагрузки в течение последнего месяца, предшествующего ИИ ($\beta_0 = 3.41$; $\beta = -0.05$; $p = 0.08$). Этот результат подтверждает данные, представленные в работе [6], о том, что высокие концентрации кортизола в волосах предсказывают худшие когнитивные исходы после ИИ. Положительная корреляция объема височного полюса с уровнем ИЛ-6, обнаруженная у пациентов с ПКН, может косвенно указывать на участие воспаления в возникновении ПКН.

Предикторы развития постинсультного депрессивного расстройства. Морфометрический анализ показал, что относительные объемы гиппокампа, энторинальной коры и височного полюса были

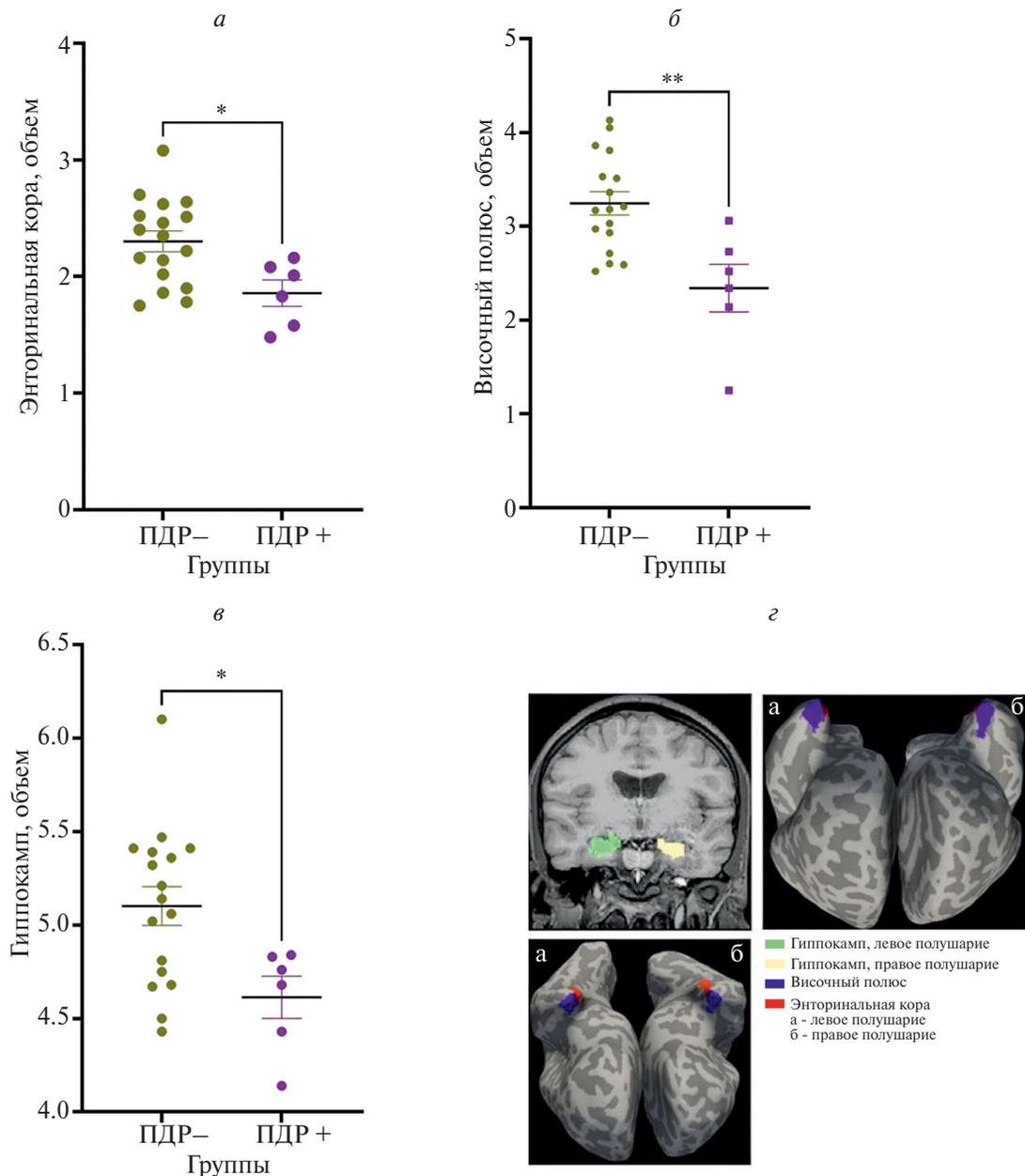


Рис. 9. Относительные объемы энторинальной коры (а), височного полюса (б) и гиппокампа (в) в группах пациентов с ПДР и без него. Статистические различия между группами оценивали с помощью непарного *t*-критерия: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$. Все данные представлены как $M \pm SEM$. Показано расположение энторинальной коры, височного полюса и гиппокампа (з).

уменьшены у пациентов с последующим ПДР по сравнению с пациентами без ПДР. Энторинальная кора структурно и функционально ассоциирована с гиппокампом, участвует в регуляции субгранулярного нейрогенеза [12, 48]. Энторинальная кора служит одним из основных источников возбуждения в зубчатой извилине гиппокампа — основной нейрогенной нише, обеспечивающей генерацию и созревание нейронов, встраивающихся в состав гиппокампальной цепи [49]. В многочисленных

исследованиях было показано, что нарушение нейрогенеза в гиппокампе является важнейшим признаком депрессии [50—52]. Стимуляция энторинальной коры сопровождается сбросом тета-ритма гиппокампа, что обеспечивает оптимальную индукцию долговременной потенциации, способствующей тонкому кодированию пространственной информации в гиппокампе [53]. Таким образом, нейрогенез в гиппокампе и функционирование энторинальной коры тесно взаимосвязаны [54].

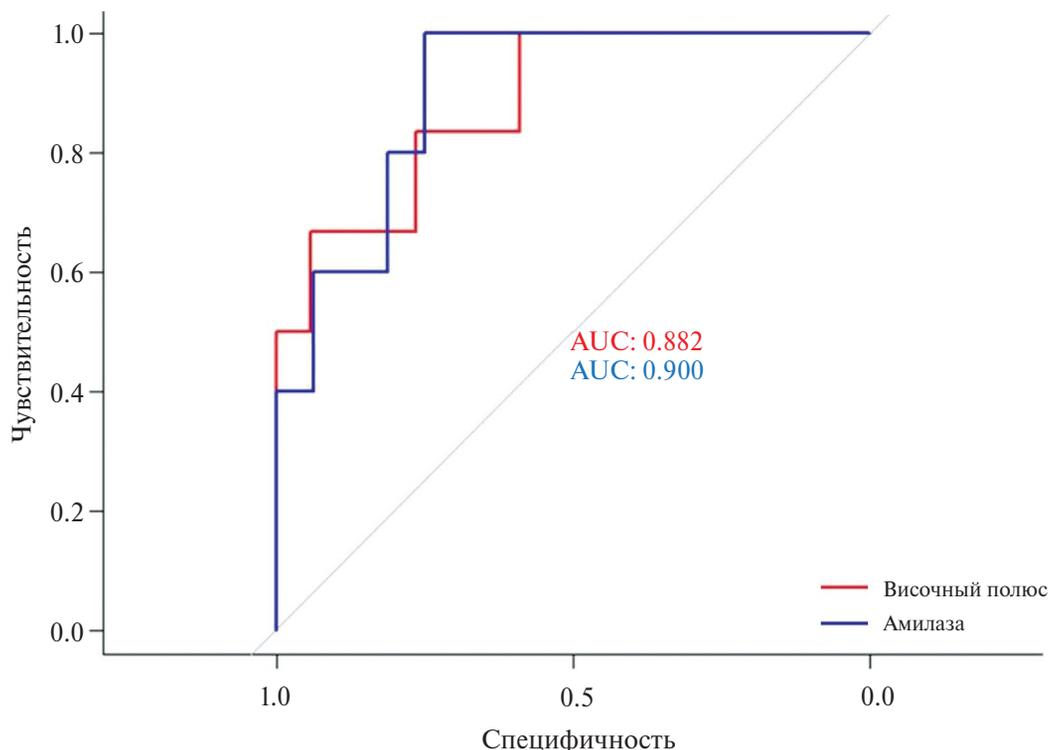


Рис. 10. Множественная логистическая регрессия и ROC-анализ влияния изменения в объеме височного полюса и уровне α -амилазы на развитие ПДР.

Таблица 3. Корреляции объемов морфологических структур с биохимическими показателями (пациенты с ПДР и без него)

Показатель	Пациенты с ПДР (R; p; n)	Пациенты без ПДР (R; p; n)
Энторинальная кора с кортизолом в волосах на 1-й день после инсульта	-0.9; 0.04; 5	—
Энторинальная кора с кортизолом в волосах на 365-й день после инсульта	0.83; 0.04; 6	—
Энторинальная кора с кортизолом в волосах на 30-й день после инсульта	—	-0.64; 0.01; 17
Гиппокамп с кортизолом в волосах на 1-й день после инсульта	—	-0.48; 0.0496; 17
Височный полюс с кортизолом в слюне на 1-й день после инсульта	—	-0.5; 0.049; 16
Височный полюс с α -амилазой на 1-й день после инсульта	—	0.63; 0.01; 16
Энторинальная кора с α -амилазой на 1-й день после инсульта	—	0.51; 0.04; 16
Энторинальная кора с ИЛ-6 на 365-й день после инсульта	—	0.67; 0.02; 12

$P > 0.1$

Нарушение функций этих структур, сопровождающее атрофию, может увеличить риск развития депрессивного расстройства [55].

Методом множественной логистической регрессии было показано, что пациенты со сниженным объемом височного полюса ($\beta_0 = 10.9$; $\beta = -4.27$; $p = 0.04$; псевдо $R^2 = 0.42$) и повышенной активностью α -амилазы слюны ($\beta_0 = -3.55$; $\beta = 2.68e-05$; $p = 0.02$; псевдо $R^2 = 0.4$) имели большую вероятность развития ПДР. Нарушения в височном полюсе связаны с развитием ряда психических и неврологических заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, лобно-височная эпилепсия, шизофрения и др. [56–59]. Височный полюс функционально связан со многими областями коры головного мозга, что позволяет ему получать и обрабатывать информацию от различных органов чувств [60]. При сравнительном анализе уровня и динамики биохимических показателей у пациентов с ПДР была выявлена достоверно повышенная активность α -амилазы слюны, что косвенно указывает на активацию САМС, а также уровня ИЛ-6, характеризующего воспалительный процесс. Эти результаты согласуются с ранее опубликованными нами данными [3].

Гипотезы множественных ударов для ПКН и ПДР

Ряд выдвинутых ранее гипотез “двух ударов” или “множественных ударов” для нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера [61–66], болезни Паркинсона [67–69]), депрессии [70, 71], тревоги [72], посттравматического стрессового расстройства [73] и шизофрении [74–77]) позволяют предположить, что для начала развития вышеуказанных заболеваний необходимо последовательное взаимодействие между многочисленными (генетическими и/или экологическими) факторами риска. Более ранние события могут подготовить реакцию на действие последующего негативного фактора. Например, модель “двух ударов” депрессии предполагает, что стресс взаимодействует с базовыми (вероятно, генетическими) предрасположенностями, формируя состояние центральной нервной системы, уязвимое к развитию депрессивного расстройства при возникновении стрессовых событий в более позднем возрасте [71]. Стресс и инфекции в раннем возрасте вызывают активацию ГГНО, изменяют уровни нейротрансмиттеров, нейротрофинов и провоспалительных цитокинов, влияют на функционирование микроглии и индуцируют окислительный стресс. Модель множественных ударов для болезни Паркинсона предполагает, что эти “удары”, включающие токсический стресс (например, в результате окисления дофамина и/или митохондриальной дисфункции), сопровождаются ингибированием нейропротекторного ответа (например, нарушением функции

паркина или стресс-индуцированной аутофагии) и могут вызывать избирательную гибель нейронов [68]. Модель множественных ударов для болезни Альцгеймера объясняет, как АРОЕ4 приводит к уязвимому состоянию мозга и церебральной патологии посредством взаимосвязанных “ударов” (нейродегенерации, невровазкулярной дисфункции, нейровоспаления, окислительного стресса, разрушения эндосомального транспорта, нарушения клеточного метаболизма, нарушения гомеостаза кальция, нарушения регуляции транскрипции) [66].

Применяя концепцию множественных ударов к развитию ПКН и ПДР, мы предполагаем, что предшествующие до наступления ИИ множественные “удары” генетической и/или функциональной природы формируют основу для постинсультных аффективных и когнитивных нарушений. Этот первый набор ударов может представлять собой континуум эндогенных и экзогенных факторов, формирующих предпатологическое состояние головного мозга. “Удары”, действующие в различных комбинациях, приводят мозг в потенциально уязвимое состояние, при котором дальнейшие воздействия будут вызывать или усугублять неблагоприятные процессы. В этом уязвимом состоянии мозга развитие ПКН и/или ПДР могут быть вызваны ИИ даже легкой или умеренной степени. Циркулирующие гормоны (в том числе связанные с ГГНО) способствуют развитию изменений, которые становятся значимыми для уязвимого мозга. Предшествующее ИИ снижение объемов корковых и лимбических отделов головного мозга может отражать последствия множественных “ударов”, которые и закладывают основу для развития отсроченных постинсультных осложнений, в том числе ПКН и ПДР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов можно предположить, что склонность к развитию когнитивных и/или аффективных нарушений у пациентов после ИИ в значительной степени предопределена еще до ИИ их потенциально неэффективной адаптивной реакцией на стрессорные факторы, что усугубляет дисрегуляции стресс-реализующих систем и развитие хронического воспаления, повреждающего наиболее чувствительные к нему корковые и лимбические структуры головного мозга. В то же время развитие ПКН обусловлено нарушением регуляции ГГНО и сопряжено с уязвимостью височного полюса и субмаргинальной извилины. Существенную роль в развитии ПДР могут играть активация САМС и выраженные воспалительные процессы, приводящие к повреждению гиппокампа, энторинальной коры и височного полюса.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из основных ограничений этого исследования является относительно небольшая когорта пациентов с ИИ, что, в частности, связано с логистическими проблемами длительного периода наблюдения. Другим ограничением исследования является отсутствие данных МРТ для префронтальной коры, что было вызвано техническими проблемами. Третьим важным ограничением является предположение о том, что объемы областей мозга существенно не изменились в течение нескольких дней между поступлением и МРТ-сканированиями. Невозможность получения исходных (до ИИ) МРТ и лабораторных данных является неизбежным ограничением дизайна проспективного исследования.

СОКРАЩЕНИЯ

BDI — шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory)

HADS — госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)

НАМ — шкала депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression)

ГН-ось — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

ИЛ-6 — интерлейкин-6

ИИ — ишемический инсульт

MoCA — Монреальская когнитивная шкала (Montreal Cognitive Assessment)

МР — магнитный резонанс

МРТ — магнитно-резонансная визуализация

NIHSS — шкала Национального Института Здравоохранения США (The National Institutes of Health Stroke Scale)

ПKN — постинсультные когнитивные нарушения

ПДР — постинсультное депрессивное расстройство

САМС — симпатoadреналовая медуллярная система

ВКЛАД АВТОРОВ

Концептуализация, Н. Г.; методология, Т. Д., Е. В., М. Ж.; валидация, Т. Д., М. Ж. и Н. И.; визуализация, М. Ж. и Н. И.; формальный анализ, М. Ж.; исследование, Е. В., Н. Е., Т. Д. и Н. И.; ресурсы, А. Г.; курирование данных, Т. Д.; написание — подготовка первоначального проекта, Т. Д. и М. Ж.; написание — рецензирование и редактирование, Н. Г.; надзор, А. Г. и Н. Г.; администрирование проекта, Т. Д. Все авторы прочитали и одобрили опубликованную версию рукописи.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое одобрение. Исследование проведено в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом ГБУЗ Научно-практического психоневрологического центра имени З.П. Соловьева ДЗМ (протокол № 42 от 23 августа 2019 г.).

Информированное согласие. Информированное согласие было получено от всех испытуемых, участвовавших в исследовании.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ДОСТУПНОСТИ ДАННЫХ

Все данные, полученные или проанализированные в ходе этого исследования, включены в эту опубликованную статью. Первичные наборы данных, созданные и/или проанализированные в ходе текущего исследования, можно получить у ответственного автора по обоснованному запросу.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы очень признательны к. б. н. Ирине Самодуровой за ценные советы и помощь в обсуждении результатов исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. He A., Wang Zu., Wu X., Sun W., Yang K., Feng W., Wang Y., Song H. // *Lancet Regional Health — Western Pacific*. 2023. V. 33. № 100687. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100687.
2. Sexton E., McLoughlin A., Williams D.J., Merriam N.A., Donnelly N., Rohde D., Hickey A., Wren M-A., Bennett K. // *Eur Stroke J*. 2019. V. 4. P. 160—171. DOI: 10.1177/2396987318825484.
3. Zhanina M.Y., Druzhkova T.A., Yakovlev A.A., Vladimirova E.E., Freiman S.V., Eremina N.N., Guekht A.B., Gulyaeva N.V. // *Curr. Issues Mol. Biol*. 2022. V. 44. P. 6290—6305. DOI: org/10.3390/cimb44120429.
4. Gulyaeva N.V., Onufriev M.V., Moiseeva Y.V. // *Front Neurosci*. 2021. V. 15. № 781964. DOI: 10.3389/fnins.2021.781964.
5. Gulyaeva N.V. // *Biochemistry (Mosc)*. 2019. V. 84. P. 1306—1328. DOI: 10.1134/S0006297919110087.
6. Assayag E.B., Tene O., Korczyn A.D., Shopin L., Auriel E., Molad J., Hallevi H., Kirschbaum C., Bornstein N.M., Shenhar-Tsarfaty S., Kliper E., Stalder T. // *Psychoneuroendocrinol*. 2017. V. 82. P. 133—139. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.013.
7. Pochigaeva K., Druzhkova T., Yakovlev A., Onufriev M., Grishkina M., Chepelev A., Guekht A.B., Gulyaeva N.V. //

- Metab. Brain Dis. 2017. V. 32. P. 577—583. DOI: 10.1007/s11011-017-9952-0.
8. *Gulyaeva N.V.* // Neurochem Res. 2019. V. 44. P. 1306—1322. DOI: 10.1007/s11064-018-2662-0.
 9. *Gulyaeva N.V.* // Biochemistry (Mosc). 2023. V. 88. P. 565—589. DOI: 10.1134/S0006297923050012.
 10. *Patrick K.L., Bell S., Patrick L., Weindel C.G., Watson R.O.* // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2019. V. 9. № 138. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00138.
 11. *Cattane N., Vernon A.C., Borsini A., Scassellati C., Endres D., Capuron L., Tamouza R., Benros M.E., Leza J.C., Pariante C.M., Riva M.A., Cattaneo A.* // Eur. Neuropsychopharmacol. 2022. V. 58. P. 55—79. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2022.02.002.
 12. *Witter M.P., Doan T.P., Jacobsen B., Nilssen E.S., Ohara S.* // Front. Syst. Neurosci. 2017. V. 11. № 46. DOI: org/10.3389/fnsys.2017.00046.
 13. *Fransen E.* // Neural Netw. 2005. V. 18. P. 1141—1149. 10.1016/j.neunet.2005.08.004.
 14. *Janal P.H., Tye K.M.* // Nature. 2015. V. 517. P. 284—292. DOI: 10.1038/nature14188.
 15. *Gazzaniga M., Ivry R., Mangun G.* // Norton Press, London. 2009. V. 768. 1359 p.
 16. *Herfurth K., Kasper B., Schwarz M., Stefan H., Pauli E.* // Epilepsy Behav. 2010. V. 19. P. 365—371. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.07.012.
 17. *Irish M., Piquet O.* // Front. Behav. Neurosci. 2013. V. 7. № 27. 10.3389/fnbeh.2013.00027.
 18. *Onitsuka T., Shenton M.E., Salisbury D.F., Dickey C.C., Kasai K., Toner S.K., Frumin M., Kikinis R., Jolesz F.A., McCarley R.W.* // Amer. J. Psychiatry. 2004. V. 161. P. 1603—1611. DOI: org/10.1176/appi.ajp.161.9.1603.
 19. *Stevens F.L., Hurley R.A., Taber K.H.* // J. Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2011. V. 23. P. 121—125. DOI: 10.1176/jnp.23.2.jnp121.
 20. *Lyden P.* // Stroke. 2017. V. 48. P. 513—519.
 21. *Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., Cummings J.L., Chertkow H.* // J. Am. Geriatr. Soc. 2005. V. 53. P. 695—699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
 22. *Zigmond A.S., Snaith R.P.* // Acta Psychiatr. Scand. 1983. V. 67. P. 361—370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
 23. *Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J.* // Arch. Gen. Psychiatry. 1961. V. 4. P. 561—571. DOI: 10.1001/archpsyc.1961.01710120031004.
 24. *Hamilton M.* // J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1960. V. 23(1). P. 56—62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.
 25. *Nater U.M., Rohleder N.* // Psychoneuroendocrinology. 2009. V. 34. P. 486—496. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.01.014.
 26. *Arboix A., Garcia-Eroles L., Comes E., Oliveres M., Targa C., Balcells M., Pujadas R., Massons J.* // Rev. Esp. Cardiol. 2008. V. 61. P. 1020—1029.
 27. *Dichgans M.* // Lancet Neurol. 2007. V. 6. P. 149—161. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70028-5.
 28. *Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J., Albers G.W., Bush R.L.* // Practice Guideline. 2011. V. 42. P. 227—276. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181f7d043.
 29. *Mancia G.* // Hypertension. 2011. V. 57. P. 141—143. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.165852.
 30. *Arboix A., Milian M., Oliveres M., Garcia-Eroles L., Massons J.* // Eur. Neurol. 2006. V. 56. P. 6—12. DOI: 10.1159/000094249.
 31. *Arboix A., Alio J.* // Curr. Cardiol. Rev. 2010. V. 6. P. 150—161. DOI: 10.2174/157340310791658730.
 32. *Hurtado-Alvarado G., Dominguez-Salazar E., Pavon L., Velazquez-Moctezuma J., Gomez-Gonzalez B.* // J. Immunol. Res. 2016. V. 2016. P. 4576012. DOI: 10.1155/2016/4576012.
 33. *Sorriento D., Iaccarino G.* // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 3879. DOI: 10.3390/ijms20163879.
 34. *Xiao L., Harrison D.G.* // Can. J. Cardiol. 2020. V. 36. P. 635—647. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.01.013.
 35. *Elwood E., Lim Z., Naveed H., Galea I.* // Brain. Behav. Immun. 2017. V. 62. P. 35—40. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.10.020.
 36. *Sun Y., Koyama Y., Shimada S.* // Front. Aging Neurosci. 2022. V. 14. № 903455. DOI: 10.3389/fnagi.2022.903455.
 37. *Aktas O., Ullrich O., Infante-Duarte C., Nitsch R., Zipp F.* // Arch. Neurol. 2007. V. 64. P. 185—189. DOI: 10.1001/archneur.64.2.185.
 38. *Besedovsky H., del Rey A., Sorkin E., Dinarello C.A.* // Science 1986. V. 233(4764). P. 652—654. DOI: 10.1126/science.3014662.
 39. *Nance D.M., Sanders V.M.* // Brain Behav. Immun. 2007. V. 21. P. 736—745. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.03.008.
 40. *Herman J.P., McKlveen J.M., Solomon M.B., Carvalho-Netto E., Myers B.* // Braz. J. Med. Biol. Res. 2012. V. 45. P. 292—298. DOI: 10.1590/s0100-879x2012007500041.
 41. *Reichmann F., Hassan A.M., Farzi A., Jain P., Schultze R., Holzer P.* // Sci. Rep. 2015. V. 5. № 9970. DOI: 10.1038/srep09970.
 42. *Riazi K., Galic M.A., Kentner A.C., Reid A.Y., Sharkey K.A., Pittman Q.J.* // J. Neurosci. 2015. V. 35. P. 4942—4952. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4485-14.2015.
 43. *Zonis S., Pechnick R.N., Ljubimov V.A., Mahgerefteh M., Wawrowsky K., Michelsen K.S., Chesnokova V.* // J. Neuroinflammation. 2015. V. 12. № 65. DOI: 10.1186/s12974-015-0281-0.
 44. *Peppas S., Pansieri C., Piovani D., Danese S., Peyrin-Biroulet L., Tsantes A.G., Brunetta E., Tsantes A.E., Bonovas S.* // J. Clin. Med. 2021. V. 10. № 377. DOI: 10.3390/jcm10030377.
 45. *Babkair L.A.* // J. Neurosci. Nurs. 2017. V. 49. P. 73—84. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000271.

46. *Kalaria R.N., Akinyemi R., Ihara M.* // *Biochim. Biophys. Acta.* 2016. V. 1862. P. 915–925. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.01.015.
47. *Li W., Ling S., Yang Y., Hu Z., Davies H., Fang M.* // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2014. V. 35. P. 104–109.
48. *Li Y., Mu Y., Gage F.H.* // *Current Topics in Development Biology*, Academic Press. 2009. V. 87. P. 149–174. DOI: org/10.1016/S0070-2153(09)01205-8.
49. *Ge S., Sailor K.A., Ming G., Song H.* // *J. Physiol.* 2008. V. 586. P. 3759–3765. DOI: org/10.1113/jphysiol.2008.155655.
50. *Wang H., Warner-Schmidt J., Varela S., Enikolopov G., Greengard P., Greengard P., Flajolet M.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. V. 112. P. 9745–9750. DOI: 10.1073/pnas.1510291112.
51. *Zhang J., He H., Qiao Y., Zhou T., He H., Yi S., Zhang L., Mo L., Li Y., Jiang W., You Z.* // *Glia.* 2020. V. 68. P. 2674–2692. DOI: 10.1002/glia.23878.
52. *Lee M.M., Reif A., Schmitt A.G.* // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2013. V. 14. P. 153–179. DOI: 10.1007/7854_2012_226.
53. *Buzsaki G., Moser E.I.* // *Nat. Neurosci.* 2013. V. 16. P. 130–138. DOI: 10.1038/nn.3304.
54. *Kim I.B., Park S-C.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 11725. DOI: 10.3390/ijms222111725.
55. *Kino T.* // *Front. Physiol.* 2015. V. 6. P. 230. DOI: 10.3389/fphys.2015.00230.
56. *Meneses A., Koga S., O'Leary J., Dickson D.W., Bu G., Zhao N.* // *Mol. Neurodegener.* 2021. V. 16. P. 84. DOI: 10.1186/s13024-021-00503-x.
57. *Erp T.G.M., Walton E., Hibar D.P., Schmaal L., Jiang W., Glahn D.C., Pearlson G.D., Yao N., Fukunaga M., Hashimoto R. et al.* // *Biol. Psychiatry* 2018. V. 84. P. 644–654. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.04.023.
58. *Silva Filho S.R.B., Barbosa J.H.O., Rondinoni C., Dos Santos A.C., Salmon C.E.G., da Costa Lima N.K., Ferriolli E., Moriguti J.C.* // *Neuroimage.* 2017. V. 15. P. 15–24. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.04.001.
59. *Campo P., Poch C., Toledano R., Igoa J.M., Belinchon M., García-Morales I., Gil-Nagel A.* // *Brain Struct Funct.* 2016. V. 221(1). P. 473–485. DOI: 10.1007/s00429-014-0919-1.
60. *Herlin B., Navarro V., Dupont S.* // *J. Chem. Neuroanat.* 2021. V. 113. № 101925. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2021.101925.
61. *Zhu X., Raina A.K., Perry G., Smith M.A.* // *Lancet Neurol.* 2004. V. 3. P. 219–226. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00707-0.
62. *Zhu X., Lee H.G., Perry G., Smith M.A.* // *Biochim. Biophys. Acta* 2007. V. 1772. P. 494–502. DOI: 10.1016/j.bbadis.2006.10.014.
63. *Bonda D.J., Bajić V.P., Spremo-Potparevic B., Casadesus G., Zhu X., Smith M.A., Lee H.G.* // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2010. V. 36. P. 157–163. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2010.01064.x.
64. *Moh C., Kubiak J.Z., Bajic V.P., Zhu X., Smith M., Lee H.G.* // *Results Probl. Cell. Differ.* 2011. V. 53. P. 565–576. DOI: 10.1007/978-3-642-19065-0_23.
65. *Custodia A., Ouro A., Romaus-Sanjurjo D., Pías-Peleteiro J.M., de Vries H.E., Castillo J., Sobrino T.* // *Front. Aging Neurosci.* 2022. V. 13. № 811210. DOI: 10.3389/fnagi.2021.811210.
66. *Steele O.G., Stuart A.C., Minkley L., Shaw K., Bonnar O., Anderle S., Penn A.C., Rusted J., Serpell L., Hall C., King S.* // *Eur. J. Neurosci.* 2022. V. 56. P. 5476–5515. DOI: 10.1111/ejn.15685.
67. *Carvey P.M., Punati A., Newman M.B.* // *Cell Transplant.* 2006. V. 15. P. 239–250. DOI: 10.3727/000000006783981990.
68. *Sulzer D.* // *Trends Neurosci.* 2007. V. 30. P. 244–250. DOI: 10.1016/j.tins.2007.03.009.
69. *Cabezudo D., Baekelandt V., Lobbestael E.* // *Front. Neurosci.* 2020. V. 14. № 376. DOI: 10.3389/fnins.2020.00376.
70. *Jacobs R.H., Orr J.L., Gowins J.R., Forbes E.E., Langenecker S.A.* // *J. Affect. Disord.* 2015. V. 175. P. 494–506. DOI: 10.1016/j.jad.2015.01.038.
71. *Worlein J.M.* // *ILAR J.* 2014. V. 55. P. 259–273. DOI: 10.1093/ilar/ilu030.
72. *Catuzzi J.E., Beck K.D.* // *Exp. Neurol.* 2014. V. 259. P. 75–80. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.01.023.
73. *Georgopoulos A.P., James L.M., Christova P., Engdahl B.E.* // *J. Ment. Health Clin. Psychol.* 2019. V. 2. P. 9–14.
74. *Bayer T.A., Falkai P., Maier W.* // *J. Psychiatr. Res.* 1999. V. 33. P. 543–548. DOI: 10.1016/s0022-3956(99)00039-4.
75. *Feigenson K.A., Kusnecov A.W., Silverstein S.M.* // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014. V. 38. P. 72–93. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.11.006.
76. *Davis J., Eyre H., Jacka F.N., Dodd S., Dean O., McEwen S., Debnath M., McGrath J., Maes M., Amminger P., McGorry P.D., Pantelis C., Berk M.* // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016. V. 65. P. 185–194. DOI: org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.017.
77. *Grayson B., Barnes S.A., Markou A., Piercy C., Podda G., Neill J.C.* // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2016. V. 29. P. 403–428. doi: 10.1007/7854_2015_403.

Association of the Volumes of Limbic Brain Structures with the Development of Psychoneurological Disorders in Patients with Ischemic Stroke

N. V. Ierusalimsky^{1,2}, T. A. Druzhkova¹, M. Yu. Zhanina^{1,2}, E. E. Vladimirova³,
N. N. Eremina³, A. B. Guekht^{1,4}, and N. V. Gulyaeva^{1,2}

¹Research and Clinical Center for Neuropsychiatry of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

²Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³M. P. Konchalovsky City Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Post-stroke depressive disorders (PSD) and post-stroke cognitive impairments (PCI) are frequent consequences of ischemic stroke (IS). The study was focused on exploring possible associations between relative volumes of cortical and limbic brain structures during the acute period of IS, and changes in biochemical indices of hypothalamic-pituitary-adrenal, sympathoadrenal medullary and inflammatory systems, with the development of PSD or PCI after mild or moderate IS. Patients developing PSD later on had significantly smaller relative volumes of the hippocampus, entorhinal cortex, and temporal pole versus patients without depressive symptoms. PCI development was associated with significantly smaller volumes of temporal pole and supramarginal gyrus versus patients without cognitive changes. Multiple logistic regression analysis showed higher likelihood of developing PSD in patients with smaller temporal pole volume ($\beta_0 = 10.9$; $\beta = -4.27$; $p = 0.04$) and increased salivary α -amylase activity ($\beta_0 = -3.55$; $\beta = 2.68e-05$; $p = 0.02$). PCI likelihood was higher in patients with smaller supramarginal gyrus volume ($\beta_0 = 3.41$; $\beta = -0.99$; $p = 0.047$), smaller temporal pole volume ($\beta_0 = 3.41$; $\beta = -3.12$; $p = 0.06$), and increased hair cortisol concentration at admission (index of accumulated stress load within a month before IS; $\beta_0 = 3.41$; $\beta = -0.05$; $p = 0.08$). The data support the hypothesis suggesting predisposition to PSD and PCI and multi hit scenarios of their pathogenesis with IS providing a final hit.

Keywords: ischemic stroke, MRI, morphometry, post-stroke cognitive impairment, post-stroke depressive disorder, cortisol, α -amylase, interleukin-6, multiple hit hypothesis, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, sympathoadrenal system

ПАМЯТИ МИХАИЛА ИОСИФОВИЧА АГАДЖАНОВА



21 марта 2024 г. в Ереване скончался заведующий кафедрой биохимии Ереванского государственного медицинского университета, д.б.н., профессор Михаил Иосифович Агаджанов. Будучи заместителем главного редактора журнала “Нейрохимия”, М.И. Агаджанов долгие годы активно участвовал в работе редколлегии журнала.

Михаил Иосифович был ярким, интеллигентным, мудрым, чутким и обаятельным человеком. Он обладал уникальным научным и педагогическим даром. Под его руководством кафедра биохимии стала одной из лучших в университете. Будучи педагогом по призванию, он сумел создать особое творческое пространство, особую атмосферу, и, уходя, оставил Свет на кафедре, наполненный глубоким смыслом, научным любопытством и добротой.

М.И. Агаджанов родился 3 июля 1939 г. в городе Тбилиси в семье потомственных врачей. Дедушка, Михаил Георгиевич Агаджанов, был известным

урологом. Бабушка, Елена Ивановна Манташева-Алиханян, была внучатой племянницей известного промышленника и мецената Александра Манташева.

В 1957 г. М.И. Агаджанов окончил среднюю школу с золотой медалью, в том же году поступил в Ереванский медицинский институт, который, в статусе именованного стипендианта (им. Л.А. Орбели), окончил с отличием в 1963 г. и был зачислен в аспирантуру при кафедре биохимии (заведующий кафедрой член-корр. АН Арм. ССР, проф. В. Г. Мхитарян). В процессе обучения в аспирантуре многократно стажировался на кафедре биохимии МГУ, возглавляемой академиком С.Е. Севериным в целях освоения современных методов исследования.

В 1966 г. М.И. Агаджанов защитил кандидатскую диссертацию. В 1967—1974 гг. работал ассистентом, а с 1974 г. — доцентом на кафедре биохимии. Одновременно активно занимался общественной деятельностью. В 1979 г. М.И. Агаджанов защитил докторскую диссертацию, в том же году ему было присвоено звание профессора. Более 35 лет М.И. Агаджанов руководил кафедрой биохимии ЕГМУ. В 1989—1991 гг. одновременно занимал должность проректора по науке ЕГМУ.

С 1997 г. профессор Агаджанов был избран действительным членом, а также академиком-секретарем Медицинской академии наук РА.

В 2002 г. профессор Агаджанов основал и возглавил Армянскую ассоциацию болезни Альцгеймера.

В 2005 г., с учетом современных требований к научным исследованиям, М.И. Агаджанов основал Комитет по этике ЕГМУ и стал его бессменным руководителем. С 2013 г. являлся вице-президентом Армянской ассоциации биохимиков. С 2015 г. являлся Почетным членом Международного общества по изучению стресса и поведения (ISBS).

В 1970—1980-х гг. профессор Агаджанов изучал роль перекисного окисления липидов в развитии различных патологических состояний. Он выдвинул точку зрения, согласно которой усиление перекисного окисления липидов — общая, неспецифическая реакция организма на различные стрессовые воздействия, и пришел к выводу, что при самых различных патологических состояниях, в дополнение к специфическому лечению, необходимо применять антиоксидантотерапию. В 1990-е гг. научный коллектив под руководством профессора Агаджанова приступил к исследованию механизмов нейродегенерации и разработке возможных способов ее коррекции. Результаты проведенных исследований были доложены на

различных международных конференциях и опубликованы в престижных журналах и удостоились признания со стороны научной общественности.

Проф. Агаджанов владел английским и немецким языками, он был одним из первых преподавателей в ЕГМУ, читающих иностранным студентам лекции на английском языке. В 1989 и 1991 гг. его приглашали в Токио читать лекции в Университете Китасато. Он был награжден Национальной медалью Университета Китасато.

В 2010 г. М.И. Агаджанову было присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки Республики Армения.

Проф. Агаджанов являлся автором более 300 опубликованных работ, под его руководством защищено 6 докторских и 30 кандидатских диссертаций, получено 6 авторских свидетельств, опубликовано 3 учебника.

16—19 мая 2024 г. Международным обществом по изучению стресса и поведения (ISBS) была проведена международная конференция в Ереване, в рамках которой, в знак уважения памяти профессора Михаила Иосифовича Агаджанова, был проведен Агаджановский симпозиум по нейродегенерации.

Уход Михаила Иосифовича Агаджанова — невосполнимая потеря для родных, друзей и коллег, для возглавляемой им кафедры биохимии, для всего Ереванского государственного медицинского университета.

Михаила Иосифовича больше нет с нами, но осталось его дело, его аура, которые всегда будут напоминать об этом светлом и неординарном человеке. А это больше, чем остаться.

Редколлегия журнала, коллеги, ученики