

**Макаров Е.А., Филонов И.А., Изможерова Н.В., Бахтин В.М.
ДОФАМИНЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Makarov E.A., Filonov I.A., Izmozherova N.V., Bakhtin V.M.
DOPAMINERGIC BRAIN SYSTEM**

Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural State Medical University
Yekaterinburg, the Russian Federation

E-mail: emakarov13589@gmail.com

Аннотация. Дофаминергическая система обладает широким спектром функций, а её расстройства являются основным звеном патогенеза таких заболеваний, как болезнь Паркинсона, шизофрения, депрессия. Данная статья рассматривает функциональные особенности дофаминергической системы головного мозга.

Annotation. The dopaminergic system has a wide range of functions, and its pathology is also the main link in the pathogenesis of diseases such as Parkinson's disease, schizophrenia, depression. This article considers functional features of the dopaminergic brain system: the classification and function of dopamine receptors and 7 main pathways of dopamine exposure in the brain.

Ключевые слова: Дофаминергическая система, дофаминовые рецепторы.

Key words: Dopaminergic system, dopamine receptors.

Введение

Дофаминергическая система является одной из моноаминергических систем головного мозга. Её главным медиатором является предшественник норадреналина – дофамин. Отростки нейронов данной системы образуют множество связей с образованиями в ЦНС, обладая, таким образом, огромным спектром функций и сложной системой передачи, включающей в себя 5 типов рецепторов и 7 путей. Все это находится под контролем подкорковых образований, в состав которых входят нейроны, обладающие способностью синтезировать дофамин.

Цель исследования – обзор литературы, посвящённой дофаминергической системе головного мозга, ее регуляции и функциям.

Результаты исследования и их обсуждение

Одно из первых доказательств существования рецепторов дофамина (DA) в мозгу, а также их связь с аденилатциклазной системой, было получено в 1972

году в работе Kebabian и Calne [1]. Спустя 6 лет, установлено, что рецепторы DA в нервной системе представляют собой два вида рецепторов, первый из которых связан с системой 3'5'-циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), другая независима от него. Kebabian и Calne, исходя из этих данных предложили классифицировать DA рецепторы на D₁, стимулирующие аденилатциклазу (АС), и D₂, не осуществляющий данный эффект.

В настоящее время дуализм дофаминовых рецепторов остается неизменным с выделением двух групп: D₁ подобные рецепторы, к которым относят D₁ и D_{5/1b} подтипы, и D₂ подобные рецепторы, к которым относятся D₂, D₃ и D₄ подтипы. Дальнейший анализ подтвердил сходство рецепторов в структуре и выявлена высокая степень гомологичности. Так рецепторы D₁ и D_{5/1b} были гомологичны по доменам на 80% процентов, рецепторы D₂ и D₃ – на 75 %, а рецепторы D₂ и D₄ – на 53% [2].

В основе механизма действия лежит передача сигнала через G-протеин-зависимые клеточные процессы. Рецепторы класса D₁ (рецепторы D₁ и D₅) в основном связаны с белками G $\alpha_{s/olf}$ и стимулируют активность АС и продукцию второго мессенджера цАМФ. Напротив, рецепторы класса D₂ (рецепторы D_{2s}, D_{2L}, D₃ и D₄) связаны с белками G $\alpha_{i/o}$ для ингибирования продукции цАМФ [2].

В настоящее время для каждого из рецепторов, вследствие выяснения их основной локализации, выделяют отдельный пул функций [3,4]:

Таблица 1

Локализация и функции дофаминовых рецепторов

Тип	Функция	Локализация
D1	Память, внимание, контроль импульсов, регуляция функции почек, локомоция	Стриатум, прилежащее ядро, обонятельная луковица, миндалевидное тело, гиппокамп, черная субстанция.
D2	Движение, внимание, сон, память, обучение	Стриатум, вентральная тегментальная область (ВТА), обонятельная луковица
D3	Познание, контроль над импульсами, внимание, сон	Стриатум, острова Каллеи.
D4	Познание, контроль над импульсами, внимание, сон	Фронтальная кора, миндалина, гипоталамус.
D5	Принятие решений, познание, внимание, секреция ренина.	Кора головного мозга, черная субстанция, гипоталамус.

Рецепторы D₁ также участвуют в путях передачи сигналов, которые связаны с различными нервно-психическими расстройствами, активируя фосфолипазу С (PLC) и вызывая высвобождение внутриклеточного кальция [5]. Кальций не только участвует в регуляции сигнального пути, но также участвует в модуляции высвобождения нейротрансмиттеров посредством экзоцитоза. Это позволяет контролировать активность Na⁺/K⁺- АТФазы.

Рецепторы D₂ представляют собой ауторецепторы, которые являются либо соматодендритными ауторецепторами, которые, снижают возбудимость

нейронов, либо терминальными ауторецепторами, которые в основном снижают синтез и упаковку, и ингибируют высвобождение дофамина. Было высказано предположение, что во время эмбриональной стадии ауторецептор D₂ может играть роль в развитии нейронов DA. D₂ рецепторов активируют пути передачи сигналов, связанные с пролиферацией клеток, такие как митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК) и Akt [6] (вирусный протоонкоген тимомы, также известный как протеинкиназа B).

Исходя из локализации DA нейронов, выделяют 7 путей дофаминергической системы [7]:

Нигростриарный: берет начало от дофаминовых нейронов в компактной части черной субстанции, проецируется в дорсальный стриатум и в основном связана с моторным контролем. Основной функцией является модуляция кортикостриатальной передачи в нейронах со средними шипами, экспрессирующими дофаминовые рецепторы D₁ или D₂. Это лежит в основе моторной функции человека.

Мезокортикальный: тела нейронов, образующих этот тракт, находятся в вентральной части покрышки среднего мозга, а основные проекции этих нейронов достигают лобной коры, преимущественно префронтальной коры в 10 поле по Бродману [7]. Соответствующие окончания расположены в основном в глубоких слоях лобной коры. В ее функционал входит модуляция активности нейронов, образующих корково-корковые, корково-таламические и корково-стриатные пути. [8] Особенностью данной системы является экспрессия её нейронами более высоких уровней тирозингидроксилазы (ТН), фермента, ограничивающего скорость биосинтеза дофамина [Bayer and Pickel, 1990; Blanchard et al., 1994], что может быть связано с отсутствием ауторецепторов, регулирующих синтез, и высокой скоростью высвобождения дофамина в префронтальной коре головного мозга.

Мезолимбический: тела нейронов этой системы, расположены в вентральном поле покрышки среднего мозга и частично в компактной части черной субстанции. Их отростки идут в поясную извилину, энториальную кору, миндалину, обонятельный бугорок, аккумбентное ядро, гиппокамп, парагиппокампальную извилину, перегородку и другие структуры лимбической системы мозга. Мезолимбическая система опосредовано проецируется также на лобную кору и гипоталамус. Локализация нейронов и отростков данной системы определяет её широкий функционал: модуляция памяти, эмоций, обучения и нейроэндокринной регуляции. Усиление передачи DA в этой системе связано с аддиктивными, усиливающими и сенсibiliзирующими эффектами многократного воздействия психостимулирующих препаратов злоупотребления [8]. Кроме того, терапевтические эффекты антипсихотических препаратов, используемых при лечении шизофрении, могут зависеть от ингибирования мезолимбической активности нейронов DA, которую индуцируют эти препараты.

Тубероинфундибулярный: образован аксонами нейронов, расположенных в аркуатном ядре гипоталамуса. Отростки таких нейронов достигают наружного слоя срединного возвышения. Этот тракт осуществляет контроль секреции пролактина. Дофамин оказывает тормозное влияние на секрецию данного гормона, поэтому содержание пролактина в плазме крови служит косвенным показателем функции дофаминергической системы мозга, что часто используют для оценки влияния на нее психофармакологических средств [8].

Инцертгогипоталамический: принимает участие в нейроэндокринной регуляции. Инцертгогипоталамические DA-нейроны находятся в роstralной части медиальной зоны вставки и заканчиваются в центральном ядре миндалины, горизонтальной диагональной полосе Брока и паравентрикулярном ядре гипоталамуса. Их функции неясны, но, вероятно, связаны с интеграцией вегетативных и нейроэндокринных реакций на сенсорные стимулы.

Диенцефалоспинальный: источником проекций диенцефалоспинального тракта являются нейроны заднего гипоталамуса, отростки которых достигают задних рогов спинного мозга [8].

Ретинальный: расположен в пределах сетчатки глаза. Данный тракт сегодня исследован крайне мало, в основном все эксперименты проведены на животных, но на данный момент можно сказать, что дофамин, являясь антагонистом мелатонина в сетчатке, способствует её приспособлению к свету [9].

Выводы:

1. Выделяют 2 семейства дофаминовых рецепторов: D1-подобные, стимулирующие аденилатциклазу, и D2-подобные, блокирующие её;
2. Дофаминергическая система головного мозга представляет собой совокупность нескольких нейронных трактов, осуществляющих модуляцию памяти, контроль эмоций и сознания, регуляцию моторики, контроль гормонопродукции, светочувствительность.

Список литературы:

1. Колотитолова О.И. Дофаминергическая система мозга / О.И. Колотилова, И.И. Коренюк, Д.Р. Хусаинов, И.В. Черетаев // Вестник Брянского государственного университета. - 2014. - №4. – С. 1-11.
2. Beaulieu J.M. Dopamine receptors - IUPHAR Review 13/ Beaulieu JM, Espinoza S, Gainetdinov RR // Br J Pharmacol. 2015 P. 1-23.
3. Bhatia A., Dopamine Receptors / Bhatia A, Lenchner JR, Saadabadi A. // Biochemistry. – 2020.
4. J.D.Elsworth. Dopamine / J.D.Elsworth, R.H.Roth // Encyclopedia of Neuroscience. - 2009. - P. 539-547
5. Mannoury la Cour C. Signaling pathways leading to phosphorylation of Akt and GSK-3 β by activation of cloned human and rat cerebral D₂ and D₃ receptors / Mannoury la Cour C, Salles MJ, Pasteau V, Millan MJ // Mol Pharmacol. – 2011. – P. 91-105.

6. Mishra A. Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease / Mishra A, Singh S, Shukla S. // J Exp Neurosci. - 2018. Vol. 12. – P. 1-8.

7. Ha CM. Calcyon forms a novel ternary complex with dopamine D1 receptor through PSD-95 protein and plays a role in dopamine receptor internalization / Ha CM, Park D, Han JK, Jang JI, Park JY, Hwang EM, Seok H, Chang S. // J Biol Chem. - 2012. Vol. 287(38). – P. 31813-31822

8. Stone RA. Pharmacology of myopia and potential role for intrinsic retinal circadian rhythms / Stone RA, Pardue MT, Iuvone PM, Khurana TS // Exp Eye Res. – 2013. – P. 35-47.

9. Undieh AS. Pharmacology of signaling induced by dopamine D[1]-like receptor activation / Undieh A.S. // Pharmacol Ther. – 2010.- P.37-60.

УДК 615.038

**Малинкина М.А., Деркач А.Ю., Барац М.Е., Бахтин В.М., Изможерова Н.В.
ИНГИБИТОРЫ НЕПРИЛИЗИНА В ФАРМАКОТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Malinkina M.A., Derkach A.Y., Barats M.E., Bakhtin. V.M., Izmozherova N.V.
NEPRILYSIN INHIBITORS IN PHARMACOTHERAPY OF VARIOUS
DISEASES**

Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology
Ural State Medical University
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: malinkina_2000@mail.ru

Аннотация. Современные исследования иллюстрируют роль непрализина в качестве возможной точки приложения в терапии ряда заболеваний, среди которых сердечная недостаточность, сахарный диабет и болезнь Альцгеймера. В статье приведено описание этих исследований с указанием роли непрализина в патогенезе обозначенных заболеваний.

Annotation. Current research illustrates the role of neprilysin as a possible point of application in the treatment of a number of diseases, including heart failure, diabetes mellitus and Alzheimer's disease. The article describes these studies with an emphasis on the role of neprilysin in these diseases pathogenesis.

Ключевые слова: непрализин, сакубитрил/валсартан, сердечная недостаточность, сахарный диабет, болезнь Альцгеймера.