

УДК 577.352.4

ПОВРЕЖДЕНИЕ СИНАПСОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПАТОЛОГИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА: МЕМБРАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ И СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ

С. В. ФЕДОРОВИЧ¹⁾, В. В. ДЕМИДЧИК¹⁾

¹⁾Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

Заболевания центральной нервной системы являются значительной медицинской и социальной проблемой. Многие из них неизлечимы или трудно поддаются фармакологической коррекции. В основе заболеваний головного мозга часто лежат дисфункции синапсов различной природы (синаптопатии), приводящие к нарушению синаптической передачи и патологической модификации нервной ткани. Для изучения функциональных свойств синапсов применяются разнообразные модельные объекты, одними из наиболее часто используемых среди которых являются синапсосомы – изолированные пресинаптические окончания, сохраняющие интактную плазматическую мембрану и большинство внутриклеточных регуляторных и энергетических систем нейрона. В представленном обзоре проанализированы результаты собственных исследований и работы ведущих научных центров мира, раскрывающие ключевые аспекты патогенеза заболеваний головного мозга, с фокусом на данные, полученные с использованием синапсосом. Проведенный анализ показал, что в основе патогенеза различных заболеваний головного мозга лежат как накопление специфических белков, так и неспецифические физико-химические факторы. Наиболее важными примерами обоих типов воздействий являются синтез амилоидных пептидов, увеличение внеклеточной концентрации глутамата и снижение рН. Эти изменения характерны как для ишемического инсульта, так и для многих нейродегенеративных заболеваний. Установлено, что внеклеточное закисление приводит к образованию активных форм кислорода в электрон-транспортной цепи синапсосомальных митохондрий, а увеличение концентрации глутамата в инкубационной среде активирует НАДФН-оксидазу плазматической мембраны синапсосом,

Образец цитирования:

Федорович СВ, Демидчик ВВ. Повреждение синапсов центральной нервной системы при патологиях головного мозга: мембранные механизмы и способы коррекции. *Экспериментальная биология и биотехнология*. 2023;3:4–11. EDN: MRRDMP

For citation:

Fedorovich SV, Demidchik VV. Damage of central nervous system synapses at brain diseases: membrane mechanisms and methods of correction. *Experimental Biology and Biotechnology*. 2023;3:4–11. Russian. EDN: MRRDMP

Авторы:

Сергей Викторович Федорович – кандидат биологических наук, доцент; доцент кафедры биохимии биологического факультета.

Вадим Викторович Демидчик – доктор биологических наук, член-корреспондент НАН Беларуси, доцент; декан биологического факультета.

Authors:

Sergei V. Fedorovich, PhD (biology), docent; associate professor at the department of biochemistry, faculty of biology. fedorovich@bsu.by

Vadim V. Demidchik, doctor of science (biology), corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, docent; dean of the faculty of biology. dzemidchik@bsu.by
<https://orcid.org/0000-0003-3765-8386>

стимулируя генерацию активных форм кислорода во внеклеточном пространстве. Гипогликемия, как осложнение сахарного диабета, ингибирует экзоцитоз в синапсосомах, что, вероятно, является защитным механизмом, а не повреждающим воздействием. Выявлен ряд факторов, которые могут быть использованы для коррекции дисфункций синапсов при заболеваниях центральной нервной системы. Так, для лечения эпилепсии может применяться кетогенная диета, когда в рационе пациентов углеводы заменяются жирами, что способствует синтезу кетоновых тел, в частности β -гидроксибутирата. С использованием синапсосом в качестве экспериментальной модели было продемонстрировано, что β -гидроксибутират ингибирует эндоцитоз, это может лежать в основе антиконвульсивного воздействия кетогенной диеты. Другим способом коррекции работы синапсов является применение ноотропных препаратов. Показано, что глицин и пирacetам, имеющие ноотропные свойства, способны индуцировать активацию пресинаптических рецепторов тормозных нейромедиаторов с последующим выходом ионов хлора из цитоплазмы и деполяризацией плазматической мембраны. Снижение порога деполяризации для высвобождения нейромедиаторов в некоторой степени объясняет ноотропное действие данных веществ. Таким образом, функционирование пресинаптического окончания нейрона можно нарушить или, наоборот, скорректировать при воздействии на специфические клеточные и мембранные мишени. Активация либо отключение идентифицированных мишеней могут быть основой терапии заболеваний головного мозга.

Ключевые слова: головной мозг; синапсы; синапсосомы; кетогенная диета; ноотропные препараты; гипогликемия.

Благодарность. Работа выполнена при поддержке гранта ректора БГУ (на имя С. В. Федоровича). Авторы признательны студентке биологического факультета К. П. Кепель за помощь в подготовке рисунка.

DAMAGE OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM SYNAPSES AT BRAIN DISEASES: MEMBRANE MECHANISMS AND METHODS OF CORRECTION

S. V. FEDOROVICH^a, V. V. DEMIDCHIK^a

^aBelarusian State University, 4 Niezaliezhnasci Avenue, Minsk 220030, Belarus

Corresponding author: S. V. Fedorovich (fedorovich@bsu.by)

Diseases of the central nervous system are a serious medical and social problem. Many of them are incurable or difficult to treat pharmacologically. Synapses damaging by different origin (synapthopathies) leading to malfunctioning synaptic transmission and pathological modification of nervous tissue often is underlied in brain diseases. Various objects are used to study the functional properties of synapses, one of the most popular being isolated neuronal presynaptic endings synaptosomes retaining intact plasma membrane and majority intracellular regulating and energetic system of neuron. This review analyses the results of our own research and the work of the world's leading scientific centres, revealing important aspects of the pathogenesis of the brain, focused on data obtained using synaptosomes. The analysis showed that the pathogenesis of various brain diseases is based on both the accumulation of specific proteins and non-specific physicochemical factors. The most important examples of both types of influences are amyloid peptide synthesis, increase in the extracellular concentration of glutamate and pH decrease. These changes are characteristic of both ischemic stroke and many neurodegenerative diseases. It has been established that extracellular acidification leads to the formation of reactive oxygen species in the electron transport chain of synaptosomal mitochondria, and an increase in the concentration of glutamate in the incubation medium activates NADPH oxidase of the plasma membrane of synaptosomes followed by reactive oxygen species generation in extracellular space. Hypoglycemia, a serious complication of diabetes mellitus, leads to inhibition of exocytosis in synaptosomes, which may be a protective mechanism rather than a damaging effect. Several factors were identified that can be used for synaptic dysfunction correction in diseases of the central nervous system. So, epilepsy can be treated by the ketogenic diet, when carbohydrates are replaced by fats in the ration, which leads to the synthesis of ketone bodies, primarily β -hydroxybutyrate. It was shown using synaptosomes as an experimental model, that β -hydroxybutyrate inhibits endocytosis, which may be the reason for the anticonvulsant effect of the ketogenic diet. Another way to correct the work of synapses are nootropic drugs. It has been shown that glycine and piracetam, which have nootropic properties, are able to induce the activation of presynaptic inhibitory receptors, followed by the efflux of chlorine ions from the cytosol and depolarisation of the plasma membrane. The lowering of the depolarisation threshold for the neurotransmitter release can explain the nootropic effect of these compounds. So, the functioning of the presynaptic terminal of a neuron can be impaired or vice versa corrected by specific targets manipulation. Activation or deactivation of identified targets can be the basis for various brain diseases therapy.

Keywords: brain; synapses; synaptosomes; ketogenic diet; nootropic drugs; hypoglycemia.

Acknowledgements. This work was supported by Belarusian State University rector's grant (S. V. Fedorovich). The authors grateful student at the faculty of biology K. P. Kepel for help with figure.

Заболевания центральной нервной системы являются большой медицинской и социальной проблемой. Различные неврологические нарушения считаются главной причиной инвалидности [1] и одной из основных причин смертности в мире (например, в 2019 г. они привели к 10 млн смертей [2]). Подсчитано, что только странам Евросоюза лечение заболеваний головного мозга ежегодно обходится в более чем 800 млрд евро [3]. К сожалению, для многих заболеваний центральной нервной системы, таких как болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, болезнь Хантингтона и др., отсутствуют разработанные методы лечения, и возможна только симптоматическая терапия, лишь немного улучшающая качество жизни пациентов [4–6]. Для инсультов, болезни Паркинсона и шизофрении вероятность излечения и коррекции имеется, но возможности помочь больным часто также весьма ограничены [7–9]. В основе проблемы лежит плохая изученность механизмов повреждения нейронов, в первую очередь на уровне клетки и мембранных систем, что не позволяет расширить арсенал используемых методов терапии и диагностики заболеваний головного мозга.

Синапсы – это места контактов между нейронами. Их основной функцией является проведение и регуляция проведения нервного импульса между нервными клетками. При поступлении потенциала действия в пресинаптическое окончание нейронов происходит открытие потенциалчувствительных Ca^{2+} -каналов, что приводит к увеличению цитозольной концентрации кальция с последующим запуском экзоцитоза, слиянием мембран синаптических везикул и плазматической мембраны [10–12]. В результате этого нейромедиаторы, хранящиеся в синаптических везикулах, оказываются в синаптической щели и связываются с рецепторами на постсинаптических нейронах, приводя к передаче сигнала на соседний нейрон [11; 12]. Многие заболевания центральной нервной системы фактически обуславливаются нарушением работы синапсов. Например, при инсульте повреждения нейронов вызываются избыточным высвобождением важнейшего нейромедиатора – глутамата, что проявляется в феномене эксайтотоксичности, т. е. чрезмерной активации рецепторов глутамата N-метил-D-аспарататного (NMDA) типа, входе ионов кальция в цитоплазму и запуске апоптоза [9; 13]. В некоторых случаях нарушение функций головного мозга при инсульте может быть связано с так называемым разрушением синапсов (*synaptic failure*), при котором синапсы вообще перестают работать [14]. Важность повреждений синапсов в патогенезе заболеваний центральной нервной системы подтверждает тот факт, что когнитивный дефицит при болезни Альцгеймера связан прежде всего с уменьшением числа синапсов, а не количества нейронов [15].

Для изучения синапсов применяются различные экспериментальные модели. В частности, могут использоваться синапсы стандартных первичных нейрональных культур (например, синапсы нейронов мозжечка или коры головного мозга). Однако у этого подхода есть недостатки. Во-первых, стандартные синапсы слишком малы (их размер составляет менее 1 мкм), что затрудняет использование многих аналитических подходов [16]. Во-вторых, первичные культуры нейронов выделяют в основном из головного мозга однодневных животных или эмбрионов, что не позволяет экстраполировать результаты, полученные на этих модельных объектах, на физиологические процессы в зрелых нейронах [17]. Первого недостатка (малый размер синапсов) не имеют нейроны с гигантскими пресинаптическими окончаниями (например, биполярные нейроны сетчатки золотой рыбки или нейроны так называемой чашечки Хельда, структуры слуховой области головного мозга, и некоторые другие нейроны [18; 19]). В этом случае синапсы могут достигать размера 25 мкм. Однако неясно, насколько закономерности функционирования данных специализированных структур будут характерны для стандартных синапсов. В последние годы все большую распространенность приобретают исследования с использованием синаптосом – изолированных пресинаптических окончаний нейронов. По своей природе синаптосомы являются мембранной фракцией, выделенной из головного мозга с помощью дифференциального центрифугирования (метод разработан В. П. Уиттакером в 1958 г.) [20]. Синаптосомы способны к захвату и высвобождению нейромедиаторов, они имеют внутрисинаптические везикулы и митохондрии, которые могут выполнять свои функции [21–23], и тот же протеом, что и интактные пресинаптические окончания нейронов [16]. К преимуществам синаптосом как модельного объекта также можно отнести относительную простоту и дешевизну их получения. В отличие от первичных нейрональных культур синаптосомы можно выделять из организма взрослых животных, что позволяет более адекватно оценивать процессы, протекающие в зрелом головном мозге. Еще одним важным преимуществом использования изолированных пресинаптических окончаний нейронов в эксперименте является то, что они фактически представляют собой «усредненный» синапс, позволяющий изучать наиболее общие и фундаментальные закономерности, которые будут действовать для всех (или для большинства) типов интактных синаптических соединений вне зависимости от их морфологического и функционального разнообразия.

В основе патогенеза многих заболеваний центральной нервной системы лежит воздействие специфических факторов белковой природы. Примером могут быть роль амилоидных пептидов, являющихся продуктом расщепления амилоидного белка, в развитии болезни Альцгеймера [5; 15], роль синуклеина в развитии болезни Паркинсона [7] или роль прионов в развитии болезни Крейтцфельда – Якоба [24].

В то же время концепция «один ген – одна болезнь» уже считается несостоятельной. В качестве примера вероятного вовлечения одного гена в ряд заболеваний можно привести ген *DISC* (*disrupted in schizophrenia*). Как следует из названия, этот ген связан с развитием шизофрении, однако нарушение его работы может вносить вклад в патогенез депрессии и маниакально-депрессивного психоза [25].

Кроме белковых факторов, существуют неспецифические низкомолекулярные факторы, в частности накопление или потеря некоторых нейромедиаторов, резкое изменение рН или чрезмерная генерация активных форм кислорода (АФК) или активных форм азота. Например, высокая концентрация глутамата в синаптической щели может приводить к гибели нейронов при инсульте и многих нейродегенеративных заболеваниях [9; 13], а снижение рН внеклеточной среды может индуцировать повреждение нервных клеток при гипоксии головного мозга, болезни Альцгеймера, синдроме Дауна [26; 27].

В данном обзоре рассматриваются результаты экспериментов по изучению действия различных неспецифических физико-химических факторов, таких как снижение внутриклеточного рН, увеличение концентрации глутамата, гипогликемия, гипоксия, на функционирование пресинаптических окончаний нейронов головного мозга с использованием синаптосом в качестве экспериментальной модели.

Инсульт является третьей причиной смертности и первой причиной инвалидности во всем мире [28]. Ишемический инсульт возникает в результате острого нарушения кровотока, геморрагический инсульт – в результате кровоизлияния [28]. Ишемия головного мозга сопровождается снижением внеклеточного и внутриклеточного рН, а также увеличением высвобождения глутамата [29–31].

Защеление при гипоксии вызывается прежде всего переходом на анаэробный метаболизм и накоплением лактата [29; 30]. Внеклеточный и внутриклеточный рН в некоторых случаях (например, при гипергликемии) могут снижаться вплоть до значений рН 4,3 [29]. Защеление способно приводить к гибели нейронов [30]. Основной причиной гибели нервных клеток при этом выступает чрезмерный вход ионов кальция через ионные каналы ASIC (*acid sensitive ion channels*), активируемые при ацидификации [30]. Рост уровня кальция в цитоплазме запускает апоптотический каскад, приводя к самоуничтожению нейрона. В этом случае каналы ASIC фактически являются рецепторами для низких значений рН.

В пресинаптических окончаниях воздействие низких значений рН опосредовано другим рецептором – OGR1 (*ovarian cancer G protein-coupled receptor 1*) [32–34]. В зависимости от концентрации и функции основные нейромедиаторы (аминокислоты, пурины и др.) могут связываться с двумя классами сенсоров плазматической мембраны: ионотропными рецепторами (ионными каналами), характеризующимися высокими уровнями нейромедиаторов при высокой скорости реакции, и метаботропными рецепторами (системами, ассоциированными с G-белками), которым свойственны очень низкие уровни нейромедиаторов при низкой скорости реакции [32]. В первом случае активация рецепторов ведет к открытию ионных каналов и транспорту различных ионов через плазматическую мембрану, во втором случае происходит ряд биохимических реакций, в ходе которых синтезируются сигнальные молекулы либо открываются ионные каналы, регулируемые G-белками [32; 33]. В последние годы было обнаружено, что для протонов также имеются ионотропная и метаботропная системы рецепции [32–34]. Наряду с ионотропным H⁺-рецептором ASIC в нейронах обнаружены метаботропные H⁺-рецепторы, наиболее изученным и распространенным среди которых является рецептор OGR1 [33; 34]. Установлено, что в синаптосомах головного мозга крыс снижение внеклеточного рН приводит к активации рецептора OGR1 и связанного с ним фермента фосфолипазы C [32]. Образующийся инозитолтрифосфат обуславливает высвобождение ионов кальция из эндоплазматического ретикулума и их захват митохондриями, что в дальнейшем приводит к увеличению образования АФК и деполяризации синаптических митохондрий [32; 35; 36]. Окислительный стресс и митохондриальная дисфункция потенциально могут нарушить работу синапсов [37]. Важно отметить, что внутриклеточное защеление не вызывает окислительный стресс, так же как не приводит к деполяризации митохондриальных мембран в синаптосомах [35].

Важным повреждающим фактором при ишемии головного мозга является высокая концентрация глутамата в синаптической щели [13; 27]. Его источниками выступают как нейроны, так и астроциты [13; 27]. Причиной роста уровня глутамата являются деполяризация плазматической мембраны и уменьшение градиента ионов натрия из-за недостатка аденозинтрифосфата. Это приводит к электрохимическому перенаправлению транспорта глутамата на плазматической мембране, а также к экзоцитозу [13; 27]. Кроме того, избыточная активация рецепторов глутамата, прежде всего NMDA-типа, вызывает окислительный стресс [13; 27; 31]. Ранее считалось, что основным источником свободных радикалов в нейронах является электрон-транспортная цепь митохондрий [38]. Но в дальнейшем было показано, что основным источником АФК в нейронах в этом случае выступает фермент НАДФН-оксидаза [39]. Подобные явления отмечены и для пресинаптических окончаний [40]. В синаптосомах добавление глутамата ведет к активации ионотропных рецепторов глутамата NMDA- и AMPA-типа или КА-типа (последние два типа рецепторов активируются α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой и каиновоы кислотами соответственно) и далее к опосредованному НАДФН-оксидазой синтезу АФК [40].

В случае гипоксии может наблюдаться так называемое разрушение синапсов, при котором отмечается резкое снижение активности синапсов в нервной ткани [14]. Долгое время оставалось непонятным, какую природу носит данное явление, т. е. происходит оно в результате ингибирования высвобождения нейромедиаторов (пресинаптический механизм) или в ходе дисфункции процесса рецепции (постсинаптический механизм). Недавно было показано, что гипоксия ведет к ингибированию экзоцитоза и эндоцитоза [17]. Соответственно, более вероятным представляется пресинаптический механизм. В предыдущих работах авторов было обнаружено, что эндоцитоз при гипоксии ингибируется сильнее, чем экзоцитоз [17]. Эти результаты наряду с другими экспериментальными фактами позволяют сформулировать гипотезу, согласно которой эндоцитоз выступает в качестве метаболического сенсора в синапсах нейронов [27].

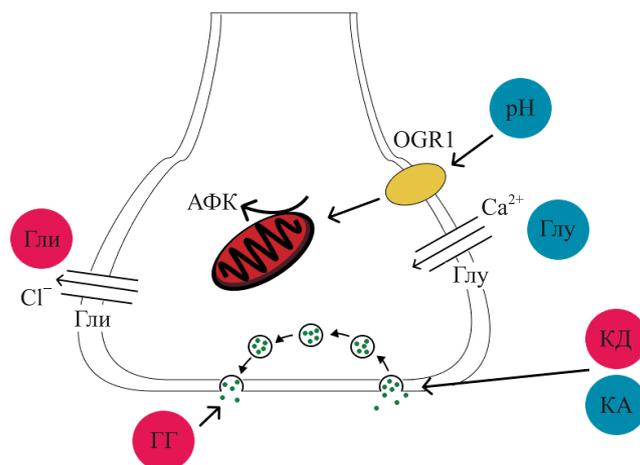
Основным триггером экзоцитоза и высвобождения нейромедиаторов являются вход ионов кальция через потенциалчувствительные каналы в цитоплазму пресинаптических окончаний и их связывание с важнейшим Ca^{2+} -сенсором – синаптотагмином-1 [10–12]. В то же время существуют варианты индукции экзоцитоза без увеличения цитозольной концентрации кальция и активации Ca^{2+} -сенсора [41]. К ним относятся гипертоническое сжатие и гипотоническое набухание пресинаптического окончания [22; 42]. Ранее авторами было показано, что схожим действием обладают антагонисты Ca^{2+} -каналов – ионы лантаноидов и рутениевый красный [42]. Молекулярные механизмы Ca^{2+} -независимого экзоцитоза пока не совсем понятны, хотя известно, что в отличие от механизмов физиологического Ca^{2+} -зависимого экзоцитоза в их основе не лежат изменения в липидных рафтах плазматической мембраны [43]. В то же время высвобождение нейромедиаторов, индуцированное гипертоническим сжатием и действием лантаноида гадолия, зависит от наличия белков интегринов в синапсосомах [42]. До настоящего момента остается непонятным, почему такое большое количество разнородных факторов вызывают Ca^{2+} -независимый экзоцитоз. Можно предположить, что после стадий докинга и прайминга система плазматическая мембрана – синаптическая везикула находится в метастабильном состоянии. В случае физиологического экзоцитоза система сдвигается из равновесия после связывания синаптотагмина-1 с ионами кальция, а в других случаях – в результате изменения натяжения плазматической мембраны или связывания поливалентных катионов с внешней поверхностью пресинаптического окончания (такие катионы значительно модифицируют свойства липидного бислоя, снижая его текучесть). Кроме того, само существование двух форм экзоцитоза, только одна из которых является физиологической, возможно, в будущем позволит их разделить фармакологически. Это будет важно для разработки терапии заболеваний центральной нервной системы, сопровождающихся неконтролируемым избыточным высвобождением нейромедиаторов.

С энергетической точки зрения головной мозг представляет собой очень затратный орган. Он занимает около 2 % от общей массы, но потребляет 20 % энергии организма и 20–25 % кислорода [27; 44]. В основном энергия тратится на ионный транспорт [27; 44]. Неудивительно, что нарушения метаболизма нейронов лежат в основе многих патологических состояний [27; 44]. В качестве примера можно привести гипогликемию. Около 30 % больных сахарным диабетом страдают от снижения уровня глюкозы в крови, связанного с лечением инсулином [45]. Острая гипогликемия приводит к коме и смерти, эпизоды умеренной гипогликемии вызывают нейродегенеративные изменения [45]. Механизм развития повреждения нейронов при снижении уровня глюкозы в крови не совсем понятен, но предполагается ведущая роль избыточного высвобождения глутамата [45]. Авторами показано, что гипогликемия приводит к ингибированию экзоцитоза и достаточно небольшой деполяризации плазматической мембраны синапсом по сравнению с массивной деполяризацией синаптических митохондрий [46]. Электрический потенциал плазматической мембраны поддерживается за счет использования в митохондриях эндогенных энергетических субстратов [46]. Их природа все еще непонятна. Следует отметить, что электрический потенциал самой маленькой органеллы синапсов (синаптической везикулы) в случае гипогликемии остается неизменным [46]. Можно предположить, что описанные изменения различных биофизических параметров и процессов носят защитный, адаптивный характер. К нейропротекторным изменениям, вероятно, также относится увеличение рН-градиента синаптических митохондрий [46]. Таким образом, предполагаем, что вклад эксайтотоксичности в повреждения нейронов при гипогликемии является незначительным, в то же время существует целый ряд защитных механизмов, позволяющих головному мозгу переживать краткие эпизоды гипогликемии.

В некоторых случаях для лечения заболеваний центральной нервной системы можно использовать направленные изменения метаболизма нервной ткани и организма в целом. Одним из способов изменения метаболизма является так называемая кетогенная диета [47; 48]. При использовании этого вида терапии производится замена углеводов на жиры в рационе [47; 48]. В результате в печени из жирных кислот образуются так называемые кетоновые тела – β -гидроксибутират (БГБ), ацетоацетат и ацетон. Основным кетоновым телом является БГБ [49]. Он и ацетоацетат далее могут использоваться митохондриями нейронов и кардиомиоцитов в качестве энергетического субстрата [47; 48]. Кетогенная диета применяется на практике прежде всего для лечения детской эпилепсии, но потенциально она также может использоваться

для терапии болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, нейротравмы [47; 48]. Какого-то единого молекулярного механизма, объясняющего нейропротекторные свойства кетоновых тел, похоже, не существует, но считается, что они могут положительно влиять на нейроны на уровне перепрограммирования метаболизма, активации специфических G-протеинсвязанных рецепторов, эпигенетической регуляции [27; 48]. Известно, что БГБ действует и непосредственно на синапсы. Авторами показано, что умеренные (4 ммоль/л) дозы БГБ могут частично ингибировать эндоцитоз [49]. Снижение скорости эндоцитоза способно приводить к уменьшению пула синаптических везикул при избыточной стимуляции, чем может объясняться антиконвульсивное действие кетогенной диеты [27; 48]. В то же время очень высокие (более 20 ммоль/л) концентрации кетоновых тел, которые наблюдаются при таком осложнении сахарного диабета, как кетоацидоз, несомненно, обладают нейротоксичностью [48; 50]. Было показано, что 25 ммоль/л БГБ, в отличие от 4 ммоль/л этого же вещества, вызывают деполяризацию плазматической мембраны, что отрицательно сказывается на работе синапсов [51]. Кроме того, в случае высоких концентраций происходит практически полное ингибирование эндоцитоза, что делает синапс фактически «одноразовым» [51]. Таким образом, действие кетоновых тел на синапсы может отличаться в зависимости от их концентрации.

Рецепторы нейромедиаторов в основном находятся на постсинаптических нейронах, но существует также пул пресинаптических рецепторов [52]. Их функция состоит в обратной регуляции высвобождения нейромедиаторов из пресинаптической терминали [52]. Как известно, нейромедиаторы делятся на возбуждающие и тормозные. Ионотропные рецепторы для тормозных нейромедиаторов представлены особыми Cl⁻-каналами. В постсинаптических нейронах их открытие приводит к гиперполяризации плазматической мембраны [53]. Но в пресинаптических окончаниях процессы развиваются иначе. В синапсосамах цитоплазматическая концентрация хлора составляет около 50 ммоль/л [54]. Такой высокий уровень хлора приводит к тому, что при открытии анионных каналов ионы хлора не входят в клетку, а выходят из клетки, это ведет к массивной деполяризации мембраны [53; 54]. Авторами показано, что тормозной нейромедиатор глицин и циклическое производное тормозного нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты пирацетам способствуют деполяризации, а не гиперполяризации плазматической мембраны синапсом [53; 55]. Следует отметить, что глицин и пирацетам часто используются в качестве ноотропных препаратов, но механизм их действия остается непонятным [56; 57]. Можно предположить, что небольшая деполяризация плазматической мембраны при действии глицина или пирацетама снижает порог потенциала действия, необходимый для высвобождения нейромедиаторов.



Основные молекулярные мишени физико-химических воздействий, локализованные на пресинаптическом окончании нейронов.

Снижение pH влечет за собой активацию рецептора OGR1, что приводит к образованию

АФК в митохондриях. Глутамат (Глу) вызывает вход ионов кальция в цитозоль.

Кетогенная диета (КД) способствует умеренному ингибированию эндоцитоза.

Кетоацидоз (КА) практически полностью блокирует эндоцитоз.

Гипогликемия (ГТ) ведет к ингибированию экзоцитоза, которое, вероятно, снижает повреждающее действие этого фактора. Глицин (Гли) вызывает выход ионов хлора из цитозоля.

Синим цветом отмечены нейротоксичные воздействия, красным цветом – потенциально нейропротекторные воздействия.

Гипотетическая модель построена на основе работ [10; 17; 21–23; 27; 32; 35; 36; 40; 46; 48; 49; 51; 54; 55]

Main molecular targets for different physicochemical factors, which are localised on neuronal presynaptic endings.

Lowering of pH leads to OGR1 receptor activation with following reactive oxygen species formation in mitochondria.

Glutamate (Глу) is induced calcium ion uptake in cytosol. Ketogenic diet (КД) promotes moderate endocytosis inhibiting.

Ketoacidosis (КА) virtually completely blocked endocytosis. Hypoglycemia (ГТ) leads to exocytosis inhibiting, which likely decrease damaging influence of this factor. Glycine (Гли) induce chlorine ion efflux from cytosol.

Neurotoxic influences are marked by blue colour, potentially neuroprotective influences are marked by red colour.

Hypothetic model was built according paper [10; 17; 21–23; 27; 32; 35; 36; 40; 46; 48; 49; 51; 54; 55]

Таким образом, функционирование пресинаптического окончания нейрона можно нарушить или, наоборот, скорректировать при воздействии на специфические мишени. Активация либо отключение идентифицированных мишеней могут быть основой для терапии различных заболеваний головного мозга. Наиболее важные потенциальные мишени, идентифицированные с использованием синаптосом в качестве экспериментальной модели, изображены на рисунке.

Библиографические ссылки / References

1. Feigin VL, Vos T, Nichols E, Owolabi MO, Carroll WM, Dichgans M, et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *The Lancet Neurology*. 2020;19(3):255–265. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30411-9.
2. Ding Chenyu, Wu Yuying, Chen Xiaoyong, Chen Yue, Wu Zanyi, Lin Zhangya, et al. Global, regional, and national burden and attributable risk factors of neurological disorders: the global burden of disease study 1990–2019. *Frontiers in Public Health*. 2022; 10:952161. DOI: 10.3389/fpubh.2022.952161.
3. Di Luca M, Olesen J. The cost of brain diseases: a burden or a challenge? *Neuron*. 2014;82(6):1205–1208. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.05.044.
4. Pasinelli P, Brown RH. Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006;7(9):710–723. DOI: 10.1038/nrn1971.
5. De Strooper B. Proteases and proteolysis in Alzheimer disease: a multifactorial view on the disease process. *Physiological Reviews*. 2010;90(2):465–494. DOI: 10.1152/physrev.00023.2009.
6. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. *European Journal of Neurology*. 2018;25(1):24–34. DOI: 10.1111/ene.13413.
7. Corti O, Lesage S, Brice A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. *Physiological Reviews*. 2011;91(4):1161–1218. DOI: 10.1152/physrev.00022.2010.
8. Oertel-Knöchel V, Bittner RA, Knöchel C, Prvulovic D, Hampel H. Discovery and development of integrative biological markers for schizophrenia. *Progress in Neurobiology*. 2011;95(4):686–702. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2011.05.006.
9. George PM, Steinberg GK. Novel stroke therapeutics: unraveling stroke pathophysiology and its impact on clinical treatments. *Neuron*. 2015;87(2):297–309. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.05.041.
10. Hu K, Carroll J, Fedorovich S, Rickman C, Sukhodub A, Davletov B. Vesicular restriction of synaptobrevin suggests a role for calcium in membrane fusion. *Nature*. 2002;415(6872):646–650. DOI: 10.1038/415646a.
11. Südhof TC. The synaptic vesicle cycle. *Annual Review of Neuroscience*. 2004;27:509–547. DOI: 10.1146/annurev.neuro.26.041002.131412.
12. Südhof TC. Neurotransmitter release: the last millisecond in the life of a synaptic vesicle. *Neuron*. 2013;80(3):675–690. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.022.
13. Lau A, Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*. 2010;460(2):525–542. DOI: 10.1007/s00424-010-0809-1.
14. Hofmeijer J, van Putten MJAM. Ischemic cerebral damage: an appraisal of synaptic failure. *Stroke*. 2012;43(2):607–615. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.632943.
15. Spires-Jones TL, Hyman BT. The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2014;82(4):756–771. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.05.004.
16. Wilhelm BG, Mandad S, Truckenbrodt S, Kröhnert K, Schäfer C, Rammner B, et al. Composition of isolated synaptic boutons reveals the amounts of vesicle trafficking proteins. *Science*. 2014;344(6187):1023–1028. DOI: 10.1126/science.1252884.
17. Fedorovich S, Hofmeijer J, van Putten MJAM, le Feber J. Reduced synaptic vesicle recycling during hypoxia in cultured cortical neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2017;11:32. DOI: 10.3389/fncel.2017.00032.
18. Wang L-Y, Augustine GJ. Presynaptic nanodomains: a tale of two synapses. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2014;8:455. DOI: 10.3389/fncel.2014.00455.
19. Moser T, Grabner CP, Schmitz F. Sensory processing at ribbon synapses in the retina and the cochlea. *Physiological Reviews*. 2020;100(1):103–144. DOI: 10.1152/physrev.00026.2018.
20. Hebb CO, Whittaker VP. Intracellular distributions of acetylcholine and choline acetylase. *The Journal of Physiology*. 1958; 142(1):187–196. DOI: 10.1113/jphysiol.1958.sp006008.
21. Waseem TV, Konev SV, Fedorovich SV. Influence of hypotonic shock on glutamate and GABA uptake in rat brain synaptosomes. *Neurochemical Research*. 2004;29(9):1653–1658. DOI: 10.1023/b:nere.0000035799.79422.d1.
22. Waseem TV, Rakovich AA, Lavrukevich TV, Konev SV, Fedorovich SV. Calcium regulates the mode of exocytosis induced by hypotonic shock in isolated neuronal presynaptic endings. *Neurochemistry International*. 2005;46(3):235–242. DOI: 10.1016/j.neuint.2004.09.002.
23. Fedorovich SV, Waseem TV, Puchkova LV. Biogenetic and morphofunctional heterogeneity of mitochondria: the case of synaptic mitochondria. *Reviews in the Neurosciences*. 2017;28(4):363–373. DOI: 10.1515/revneuro-2016-0077.
24. Aguzzi A, Calella AM. Prions: protein aggregation and infectious diseases. *Physiological Reviews*. 2009;89(4):1105–1152. DOI: 10.1152/physrev.00006.2009.
25. Brandon NJ, Millar JK, Korth C, Sive H, Singh KK, Sawa A. Understanding the role of DISC1 in psychiatric disease and during normal development. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(41):12768–12775. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3355-09.2009.
26. Yates CM, Butterworth J, Tennant MC, Gordon A. Enzyme activities in relation to pH and lactate in postmortem brain in Alzheimer-type and other dementias. *Journal of Neurochemistry*. 1990;55(5):1624–1630. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1990.tb04948.x.
27. Fedorovich SV, Waseem TV. Metabolic regulation of synaptic activity. *Reviews in the Neurosciences*. 2018;29(8):825–835. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0090.
28. Corbyn Z. A growing global burden. *Nature*. 2014;510(7506):S2–S3. DOI: 10.1038/510S2a.
29. Kraig RP, Chesler M. Astrocytic acidosis in hyperglycemic and complete ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1990;10(1):104–114. DOI: 10.1038/jcbfm.1990.13.

30. Wemmie JA, Taugher RJ, Kreple CJ. Acid-sensing ion channels in pain and disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14(7):461–471. DOI: 10.1038/nrn3529.
31. Choi DW. Excitotoxicity: still hammering the ischemic brain in 2020. *Frontiers in Neuroscience*. 2020;14:579953. DOI: 10.3389/fnins.2020.579953.
32. Fedorovich SV, Dubouskaya TG, Waseem TV. Synaptic receptors for low pH in extracellular space: metabotropic receptors are an underestimated factor in stroke. *Neural Regeneration Research*. 2020;15(11):2033–2034. DOI: 10.4103/1673-5374.282249.
33. Zha X-M, Xiong Z-G, Simon RP. pH and proton-sensitive receptors in brain ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2022;42(8):1349–1363. DOI: 10.1177/0271678X221089074.
34. Ludwig M-G, Vanek M, Guerini D, Gasser JA, Jones CE, Junker U, et al. Proton-sensing G-protein-coupled receptors. *Nature*. 2003;425(6953):93–98. DOI: 10.1038/nature01905.
35. Pekun TG, Lemeshchenko VV, Lyskova TI, Waseem TV, Fedorovich SV. Influence of intra- and extracellular acidification on free radical formation and mitochondria membrane potential in rat brain synaptosomes. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2013;49(1):211–222. DOI: 10.1007/s12031-012-9913-3.
36. Dubouskaya TG, Hrynevich SV, Waseem TV, Fedorovich SV. Calcium release from intracellular stores is involved in mitochondria depolarization after lowering extracellular pH in rat brain synaptosomes. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2018;78(4):343–352. DOI: 10.21307/ane-2018-033.
37. Keating DJ. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, regulation of exocytosis and their relevance to neurodegenerative diseases. *Journal of Neurochemistry*. 2008;104(2):298–305. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.04997.x.
38. Reynolds IJ, Hastings TG. Glutamate induces the production of reactive oxygen species in cultured forebrain neurons following NMDA receptor activation. *The Journal of Neuroscience*. 1995;15(5):3318–3327. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.15-05-03318.1995.
39. Brennan AM, Suh SW, Won SJ, Narasimhan P, Kauppinen TM, Lee H, et al. NADPH oxidase is the primary source of superoxide induced by NMDA receptor activation. *Nature Neuroscience*. 2009;12(7):857–863. DOI: 10.1038/nn.2334.
40. Alekseenko AV, Lemeshchenko VV, Pekun TG, Waseem TV, Fedorovich SV. Glutamate-induced free radical formation in rat brain synaptosomes is not dependent on intrasynaptosomal mitochondria membrane potential. *Neuroscience Letters*. 2012;513(2):238–242. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.02.051.
41. Bouron A. Modulation of spontaneous quantal release of neurotransmitters in the hippocampus. *Progress in Neurobiology*. 2001;63(6):613–635. DOI: 10.1016/s0301-0082(00)00053-8.
42. Waseem TV, Lapatsina LP, Fedorovich SV. Influence of integrin-blocking peptide on gadolinium- and hypertonic shrinking-induced neurotransmitter release in rat brain synaptosomes. *Neurochemical Research*. 2008;33(7):1316–1324. DOI: 10.1007/s11064-007-9585-5.
43. Waseem TV, Kolos VA, Lapatsina LP, Fedorovich SV. Influence of cholesterol depletion in plasma membrane of rat brain synaptosomes on calcium-dependent and calcium-independent exocytosis. *Neuroscience Letters*. 2006;405(1–2):106–110. DOI: 10.1016/j.neulet.2006.06.029.
44. Harris JJ, Jolivet R, Attwell D. Synaptic energy use and supply. *Neuron*. 2012;75:762–777. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.08.019.
45. Languren G, Montiel T, Julio-Amilpas A, Massieu L. Neuronal damage and cognitive impairment associated with hypoglycemia: an integrated view. *Neurochemistry International*. 2013;63(4):331–343. DOI: 10.1016/j.neuint.2013.06.018.
46. Hrynevich SV, Pekun TG, Waseem TV, Fedorovich SV. Influence of glucose deprivation on membrane potentials of plasma membranes, mitochondria and synaptic vesicles in rat brain synaptosomes. *Neurochemical Research*. 2015;40(6):1188–1196. DOI: 10.1007/s11064-015-1579-0.
47. Gano LB, Patel M, Rho JM. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *Journal of Lipid Research*. 2014;55(11):2211–2228. DOI: 10.1194/jlr.R048975.
48. Fedorovich SV, Voronina PP, Waseem TV. Ketogenic diet versus ketoacidosis: what determines the influence of ketone bodies on neurons? *Neural Regeneration Research*. 2018;13(12):2060–2063. DOI: 10.4103/1673-5374.241442.
49. Hrynevich SV, Waseem TV, Hébert A, Pellerin L, Fedorovich SV. β -Hydroxybutyrate supports synaptic vesicle cycling but reduces endocytosis and exocytosis in rat brain synaptosomes. *Neurochemistry International*. 2016;93:73–81. DOI: 10.1016/j.neuint.2015.12.014.
50. Kanikarla-Marie P, Jain SK. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*. 2016;95:268–277. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.03.020.
51. Voronina PP, Adamovich KV, Adamovich TV, Dubouskaya TG, Hrynevich SV, Waseem TV, et al. High concentration of ketone body β -hydroxybutyrate modifies synaptic vesicle cycle and depolarizes plasma membrane of rat brain synaptosomes. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2020;70(1):112–119. DOI: 10.1007/s12031-019-01406-9.
52. Lovinger DM, Mateo Y, Johnson KA, Engi SA, Antonazzo M, Cheer JF. Local modulation by presynaptic receptors controls neuronal communication and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*. 2022;23(4):191–203. DOI: 10.1038/s41583-022-00561-0.
53. Ben-Ari Y, Gaiarsa J-L, Tyzio R, Khazipov R. GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiological Reviews*. 2007;87(4):1215–1284. DOI: 10.1152/physrev.00017.2006.
54. Waseem TV, Fedorovich SV. Presynaptic glycine receptors influence plasma membrane potential and glutamate release. *Neurochemical Research*. 2010;35(8):1188–1195. DOI: 10.1007/s11064-010-0174-7.
55. Fedorovich SV. Piracetam induces plasma membrane depolarization in rat brain synaptosomes. *Neuroscience Letters*. 2013;553:206–210. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.08.045.
56. Malík M, Tlustoš P. Nootropic as cognitive enhancers: types, dosage and side effects of smart drugs. *Nutrients*. 2022;14(16):3367. DOI: 10.3390/nu14163367.
57. File SE, Fluck E, Fernandes C. Beneficial effects of glycine (Bioglycin) on memory and attention in young and middle-aged adults. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1999;19(6):506–512. DOI: 10.1097/00004714-199912000-00004.