

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

**ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ
И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ**

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**PSYCHOPHARMACOLOGY
AND BIOLOGICAL NARCOLOGY**



**ТОМ 15
VOLUME 15**

**ВЫПУСК 3
ISSUE 3**

2024

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191181, Санкт-Петербург,

Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

РЕДАКЦИЯ

Адрес: Россия, 191181, Санкт-Петербург,

Аптекарский переулок, д. 3, литера А,
помещение 1Н

тел.: +7(812)648-83-67,

факс: +7(812)312-45-72

E-mail: psypharm@eco-vector.com

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

**Журнал основан в 2000 году
в Санкт-Петербурге**

Выходит ежеквартально

ИНДЕКСАЦИЯ

elibrary.ru

Lens

OpenAlex

CrossRef

Dimensions

РЕКЛАМА

Отдел рекламы

Тел.: +7 (965) 012-67-36

E-mail: adv2@eco-vector.com

Подписка на печатную версию журнала:

Объединенный каталог «Пресса России»

<https://www.pressa-ru.ru>. Подписной индекс

на полугодие — **85777**, на год — **85778**.

Подписка на электронную версию журнала:

<https://journals.eco-vector.com>; eLibrary.ru

Выпуски журнала размещены на сайте:

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор».

Выпускающий редактор: *Н.Н. Репьева*

Корректор: *И.В. Смирнова*

Верстка: *А.Г. Хуторовская*

Формат 60 × 90¹/₈. Усл.-печ. л. 10,25.

Тираж 100 экз. Цена свободная

Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В».

191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки, д. 104,

лит. А, пом. 3Н, оф. 1. Тел.: +7(812)646-33-77.

Заказ № 4-10940-IV. Подписано в печать 10.10.2024.

Дата выхода в свет 29.10.2024

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЯ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

Том 15 | Выпуск 3 | 2024

НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

Главный редактор

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия),

ORCID: 0000-0003-1464-1127

Заместители главного редактора

Александр Ливиевич Ураков, д-р мед. наук, профессор (Ижевск, Россия),

ORCID: 0000-0002-9829-9463

Ответственный секретарь

Инесса Владимировна Карпова, д-р биол. наук (Санкт-Петербург, Россия),

ORCID: 0000-0001-8725-8095

Редакционная коллегия

Вадим Александрович Башарин, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия),

ORCID: 0000-0001-8548-6836

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия),

ORCID: 0000-0002-8911-6805

Татьяна Александровна Воронина, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия),

ORCID: 0000-0001-7065-469X

Андрей Викторович Евсеев, д-р мед. наук, профессор (Смоленск, Россия),

ORCID: 0000-0001-7296-8502

Алан Валерьевич Калусев, д-р мед. наук, профессор РАН (Сочи, Россия),

ORCID: 0000-0002-7525-1950

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия),

ORCID: 0000-0003-0297-0425

Карэн Борисович Ованесов, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия),

ORCID: 0000-0001-7325-8027

Александр Алексеевич Спасов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Волгоград, Россия),

ORCID: 0000-0002-7185-4826

Международный редакционный совет

Вячеслав Павлович Ганапольский, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия),

Eugenia V. Gurevich, профессор (Nashville, USA),

ORCID: 0000-0002-0563-8295

Руслан Иванович Глушаков, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)

Ашхрати Зурдинович Зурдинов, академик Киргизской НАН, д-р мед. наук, профессор (Бишкек, Киргизия)

Наталья Павловна Катунина, д-р мед. наук, профессор (Брянск, Россия)

Вадим Анатольевич Кашуро, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Александр Олегович Кибитов, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Ольга Викторовна Левченко, д-р мед. наук (Смоленск, Россия)

Валерий Геннадьевич Макаров, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Евгений Владимирович Мокренко, д-р мед. наук (Иркутск, Россия)

Валерий Павлович Павленко, д-р мед. наук, профессор (Актобе, Казахстан)

Charles Nemeroff, профессор (Miami, USA)

Роман Олегович Роик, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Павел Васильевич Родичкин, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Андрей Семенович Симбирцев, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Vagif S. Soultanov, профессор (Melbourne, Australia)

Виктор Иванович Тиханов, д-р мед. наук (Благовещенск, Россия)

Иван Николаевич Тюренков, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Волгоград, Россия)

Николай Львович Шимановский, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Baofeng Yang, профессор (Harbin, China)

Исломуддин Айниддинович Юнусов, д-р мед. наук, профессор (Душанбе, Таджикистан)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/1606-8181>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор»

16+

© ООО «Эко-Вектор», 2024



FOUNDERS AND PUBLISHER

Eco-Vector

Address:

3A Aptekarskiy Lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191181, Russia

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

EDITORIAL

Address:

3A Aptekarskiy Lane, office 1N,
Saint Petersburg, 191181, Russia

E-mail: psypharm@eco-vector.com

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

**The journal was founded
in Saint Petersburg in 2000**

Published 4 times a year

INDEXING

elibrary.ru

Lens

OpenAlex

CrossRef

Dimensions

ADVERTISE

Adv. department

Phone: +7 (965) 012-67-36

E-mail: adv2@eco-vector.com

Subscription to the printed version:

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

PSYCHOPHARMACOLOGY AND BIOLOGICAL NARCOLOGY

ISSN 1606-8181 (Print)
ISSN 2070-5670 (Online)

Volume 15 | Issue 3 | 2024

QUARTERLY PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

<https://journals.eco-vector.com/1606-8181>

EDITOR-IN-CHIEF

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0003-1464-1127

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

Aleksandr L. Urakov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Izhevsk, Russia),
ORCID: 0000-0002-9829-9463

EXECUTIVE SECRETARY

Inessa V. Karpova, MD, Dr. Sci. (Biology) (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-8725-8095

EDITORIAL BOARD

Vadim A. Basharin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-8548-6836

Evgeny R. Bychkov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0002-8911-6805

Tatiana A. Voronina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Moscow, Russia),
ORCID: 0000-0001-7065-469X

Andrey V. Evseev, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Smolensk, Russia),
ORCID: 0000-0001-7296-8502

Alan V. Kaluev, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Sochi, Russia),
ORCID: 0000-0002-7525-1950

Andrey A. Lebedev, MD, Dr. Sci. (Biology), Professor (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0003-0297-0425

Karen B. Ovanesov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia),
ORCID: 0000-0001-7325-8027

Alexander A. Spasov, Academician of RAS, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Volgograd, Russia),
ORCID: 0000-0002-7185-4826

EDITORIAL COUNCIL

Vyacheslav P. Ganapolsky, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia)

Eugenia V. Gurevich, Professor (Nashville, USA),
ORCID: 0000-0002-0563-8295

Ruslan I. Glushakov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia)

Ashirali Z. Zurdinov, Academician of the Kyrgyz National Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine),
Professor (Bishkek, Kyrgyzstan)

Natalya P. Katunina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Bryansk, Russia)

Vadim A. Kashuro, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Saint Petersburg, Russia)

Alexander O. Kibitov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Olga V. Levchenkova, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Smolensk, Russia)

Valery G. Makarov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Evgeny V. Mokrenko, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Irkutsk, Russia)

Varery P. Pavlenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Aktobe, Kazakhstan)

Charles Nemeroff, Professor (Miami, Florida, USA)

Roman O. Roik, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Moscow, Russia)

Pavel V. Rodichkin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Saint Petersburg, Russia)

Andrey S. Simbirtsev, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine),
Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vagif Soultanov, Professor. (Melbourne, Australia)

Viktor I. Tikhonov, MD, Dr. Sci. (Medicine) (Blagoveshchensk, Russia)

Ivan N. Tyurenkov, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci. (Medicine),
Professor (Volgograd, Russia)

Nikolay L. Shimanovsky, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Dr. Sci.
(Medicine), Professor (Moscow, Russia)

Yang Baofeng, Professor (Harbin, China)

Islomuddin A. Yunusov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor (Dushanbe, Tajikistan)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/1606-8181>. Permissions to reproduce material must be obtained from the publisher and retained in order to confirm the legality of using reproduced materials

16+

© Eco-Vector, 2024



СОДЕРЖАНИЕ

ПСИХОНЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

-  Антиоксидантные эффекты 2-этилтиобензимидазола и комплекса солей янтарной кислоты у предварительно тренированных к гипоксии крыс при остром кислородном голодании 179
М.В. Кожурин, И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов
- I-ДОФА как средство предупреждения и ускорения обратного развития нейрогенных дистрофических повреждений внутренних органов 189
О.Н. Забродин

БИОЛОГИЧЕСКАЯ НАРКОЛОГИЯ

-  Влияние нового антагониста грелиновых рецепторов агрелакса на компульсивное переедание, вызванное острым и хроническим стрессами у крыс 199
Н.Д. Надбитова, С.С. Пюрвеев, М.А. Нетеса, А.А. Лебедев, П.Д. Шабанов

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

-  γ -Секретаза в патогенезе болезни Альцгеймера, терапевтический потенциал ее модуляторов 211
В.Н. Вильянинов, В.И. Ващенко, П.Д. Шабанов
- Микро-РНК-30а-5р как мишень для фармакологической коррекции патологических состояний нервной системы ... 237
М.И. Айрапетов, С.О. Ереско, С.А. Шамаева, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков, П.Д. Шабанов

ИЗ ИСТОРИИ ФАРМАКОЛОГИИ

- Научная школа фармакологии академика Академии медицинских наук СССР С.В. Аничкова 245
Л.К. Хныченко

CONTENTS

PSYCHONEUROPHARMACOLOGY

-  Antioxidant effects of 2-ethylthiobenzimidazole and a succinic acid salt complex in hypoxia-trained rats during acute oxygen deprivation 179
M.V. Kozhurin, I.V. Zarubina, P.D. Shabanov
- I-DOPA for the prevention and acceleration of the reversal of neurogenic dystrophic damage to internal organs..... 189
O.N. Zabrodin

BIOLOGICAL NARCOLOGY

-  Effects of the new ghrelin receptor antagonist agrelax on compulsive overeating induced by acute and chronic stress in rats..... 199
N.D. Nadbitova, S.S. Pyurveev, M.A. Netesa, A.A. Lebedev, P.D. Shabanov

REVIEW

-  γ -Secretase in the pathogenesis of Alzheimer's disease, the therapeutic potential of its modulators 211
V.N. Vilyaninov, V.I. Vaschenko, P.D. Shabanov
- MicroRNA-30a-5p as a target for pharmacological correction of pathological conditions of the nervous system 237
M.I. Airapetov, S.O. Eresko, S.A. Shamaeva, A.A. Lebedev, E.R. Bychkov, P.D. Shabanov

HISTORY

- The scientific school of pharmacology of S.V. Anichkov, an academician of the USSR academy of medical sciences 245
L.K. Khnychenko

УДК 616-001.8:615.35

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635858>

Антиоксидантные эффекты 2-этилтиобензимидазола и комплекса солей янтарной кислоты у предварительно тренированных к гипоксии крыс при остром кислородном голодании

М.В. Кожурин¹, И.В. Зарубина², П.Д. Шабанов^{1, 2}¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Реакция организма на гипоксию в значительной степени определяется индивидуальной чувствительностью к ней. Показано, что субъекты с высокой устойчивостью к гипоксии (человек и животные) менее подвержены повреждающему действию гипоксии на мозг, миокард, печень, почки.

Цель — экспериментальное изучение антиоксидантных эффектов (показатели перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных систем в головном мозге) 2-этилтиобензимидазола и комплекса солей янтарной кислоты (амосукцината) и их сочетания для повышения индивидуальной устойчивости мозга крыс к гипоксии в процессе интервальной гипоксической гипобарической тренировки.

Материалы и методы. Острую гипоксическую гипобарическую гипоксию у крыс вызывали в проточной барокамере. Животных разделяли по устойчивости к острой гипоксии, поднимая их в барокамере на высоту 11 000 м со скоростью 50 м/с и экспозицией на высоте до возникновения агонального дыхания. Крысы, выдерживающие воздействие гипоксии в течение 5–10 мин, считались низкоустойчивыми, более 10 мин — высокоустойчивыми. Курс интервальной гипоксической тренировки составлял 3 дня. Однодневный цикл тренировки состоял из 6-кратного подъема крыс со скоростью 15 м/с на высоту 5000 м и экспозицией на высоте в течение 30 мин. Интервал между подъемами — 20 мин. В работе использовали синтетический адаптоген этилтиобензимидазол (Метапрот) 25 мг/кг и комплекс солей янтарной кислоты (амосукцинат) 50 мг/кг, которые вводили внутривентриально на протяжении 3 дней сразу после окончания однодневного цикла тренировки. Контрольную группу составляли тренированные и нетренированные крысы, получавшие 0,9 % раствор натрия хлорида. В головном мозге определяли содержание продуктов липопероксидации (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид) и оценивали состояние антиокислительных систем (содержание восстановленного глутатиона, активность каталазы и супероксиддисмутазы).

Результаты. Острая гипоксия вызывала чрезмерную липопероксидацию и снижение активности антиокислительных систем. Этилтиобензимидазол и амосукцинат в сочетании с гипоксической тренировкой препятствовали липопероксидации в головном мозге крыс. Содержание диеновых конъюгатов в головном мозге крыс снижалось на 12–26 %, малонового диальдегида — на 13–58 %. Препараты повышали содержание восстановленного глутатиона на 42–76 %, каталазы — в 1,5 раза, супероксиддисмутазы — в 1,5–2,2 раза. Эффект сочетанного применения этих препаратов был больше, чем у препаратов по отдельности.

Выводы. Высотные тренировки в сочетании с синтетическими адаптогенами (этилтиобензимидазол и амосукцинат) повышают адаптивные возможности мозга, что подтверждается как увеличением времени выживания на высоте, так и снижением чрезмерной липопероксидации и восстановлением антиокислительных систем.

Ключевые слова: этилтиобензимидазол; амосукцинат; соли янтарной кислоты; высотная гипоксия; адаптация; перекисное окисление липидов, антиокислительные системы; головной мозг; крысы.

Как цитировать

Кожурин М.В., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Антиоксидантные эффекты 2-этилтиобензимидазола и комплекса солей янтарной кислоты у предварительно тренированных к гипоксии крыс при остром кислородном голодании // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 3. С. 179–188. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635858>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635858>

Antioxidant effects of 2-ethylthiobenzimidazole and a succinic acid salt complex in hypoxia-trained rats during acute oxygen deprivation

Mikhail V. Kozhurin¹, Irina V. Zarubina², Petr D. Shabanov^{1,2}

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The body's response to hypoxia is largely determined by individual sensitivity. Available data show that both animal and human subjects with high resistance to hypoxia are less susceptible to its damaging effects on the brain, myocardium, liver, and kidneys.

AIM: To conduct an experimental study of the antioxidant effects (lipid peroxidation markers and antioxidant system activity in the brain) of 2-ethylthiobenzimidazole, a succinic acid salt complex (amosuccinate) and their combination to increase the individual resistance of the rat brain to hypoxia during interval hypoxic hypobaric training.

MATERIALS AND METHODS: Acute hypoxic hypobaric hypoxia in rats was induced in a flow pressure chamber. Animals were categorized according to their resistance to acute hypoxia by ascending them to an altitude of 11,000 m at a rate of 50 m/s and exposing them to this altitude until agonal respiration occurred. Rats withstanding hypoxia for 5–10 min were considered low-resistant, while those surviving for more than 10 min were high-resistant. The interval hypoxic training lasted three days and consisted of one-day training cycles with six ascends to an altitude of 5000 m (with 20-minute interval between ascends) at a rate of 15 m/s and exposure to this altitude for 30 min. A synthetic adaptogen, ethylthiobenzimidazole (Metaprot), at a dose of 25 mg/kg, and a succinic acid salt complex (amosuccinate), at a dose of 50 mg/kg, were administered intraperitoneally for three days immediately after each training cycle. The control group consisted of trained and untrained rats receiving 0.9% sodium chloride solution. In the brain, the concentration of lipid peroxidation products (diene conjugates, malondialdehyde) and the state of antioxidant systems (reduced glutathione, catalase and superoxide dismutase activity) were determined.

RESULTS: Acute hypoxia led to excessive lipid peroxidation and reduced activity of antioxidant systems. Ethylthiobenzimidazole and amosuccinate in combination with hypoxic training inhibited lipid peroxidation in the rat brain. The concentration of diene conjugates in the rat brain decreased by 12–26%, and malondialdehyde by 13–58%. The studied agents increased the levels of reduced glutathione by 42–76%, catalase by 1.5 times, and superoxide dismutase by 1.5–2.2 times. The combined effect of these agents was greater than their individual effects.

CONCLUSIONS: High-altitude training in combination with synthetic adaptogens (ethylthiobenzimidazole and amosuccinate) increases the adaptive capacity of the brain, as evidenced by longer survival at altitude, decreased excessive lipid peroxidation, and restored antioxidant systems.

Keywords: ethylthiobenzimidazole; amosuccinate; succinic acid salts; high-altitude hypoxia; adaptation; lipid peroxidation; antioxidant systems; brain, rats.

To cite this article

Kozhurin MV, Zarubina IV, Shabanov PD. Antioxidant effects of 2-ethylthiobenzimidazole and a succinic acid salt complex in hypoxia-trained rats during acute oxygen deprivation. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(3):179–188. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635858>

Received: 17.07.2024

Accepted: 09.09.2024

Published online: 29.09.2024

АКТУАЛЬНОСТЬ

Кислородная недостаточность (гипоксия) как один из основных типовых патологических процессов, прежде всего, имеет практическое приложение к здоровым людям, находящимся в определенных условиях среды со снижением парциального давления кислорода: при горных восхождениях, в летных кабинах, подводных пространствах, при ликвидации последствий разрушений и стихий и т. д. Убедительно доказано, что гипоксия влияет на все виды обмена в организме и, как правило, временно нарушает функциональное состояние его органов и систем, что впоследствии может сказаться на здоровье человека. При гипоксии в наибольшей степени страдают головной мозг, миокард, почки, печень вследствие их высокой потребности в кислороде и глюкозе, а также высокого содержания различных липидов и интенсивного обмена органов. Гипоксия мозга резко снижает сопротивляемость организма к кислородной недостаточности и перестраивает все его физиологические и биохимические системы на режим более щадящего (экономизирующего) функционирования [1]. В значительной степени реакцию организма на гипоксию определяет индивидуальная чувствительность к ней по типу высокой или низкой чувствительности. Показано, что субъекты с высокой устойчивостью к гипоксии (человек и животные) менее подвержены повреждающему действию гипоксии на мозг, миокард, печень, почки, чем особи с низкой чувствительностью к ней [2].

Цель исследования — экспериментальное изучение антиоксидантных эффектов (показатели перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных систем в головном мозге) 2-этилтиобензимидазола и комплекса солей янтарной кислоты (амосукцинат) и их сочетаний для повышения индивидуальной устойчивости мозга к гипоксии в процессе интервальной гипоксической гипобарической тренировки у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор животных. Опыты выполнены на 114 половозрелых белых беспородных крысах-самцах массой 160–180 г, полученных из питомника Рапполово (Ленинградская область). Животных содержали в условиях вивария в стандартных условиях освещения и питания при свободном доступе к воде и пище.

Моделирование на крысах острой гипоксической гипобарической гипоксии и импульсного режима тренировки к ней. Острую гипоксическую гипобарическую гипоксию вызывали, создавая в проточной барокамере для лабораторных животных условия, имитирующие пребывание на высоте. Животных разделяли по устойчивости к острой гипоксии, поднимая их в барокамере на высоту 11 000 м со скоростью 50 м/с и экспозицией на высоте до возникновения агонального дыхания.

Крысы, выдерживающие воздействие гипоксии в течение 5–10 мин, считались низкоустойчивыми (НУ), более 10 мин — высокоустойчивыми (ВУ). При изучении метаболических эффектов изучаемых препаратов и их сочетаний при острой кислородной недостаточности создавали гипоксию средней тяжести, при которой не наблюдали гибели животных в барокамере. С этой целью крыс поднимали на высоту 8000 м со скоростью 50 м/с и экспозицией на высоте 30 мин. Выбор такой модели определялся удобством оценки антигипоксической активности фармакологических средств и возможности анализа широкого диапазона гипоксических воздействий [2].

Нами был разработан особый режим интервальной гипоксической тренировки животных. Адаптацию к гипоксической гипоксии вырабатывали у крыс в течение 3 дней интервальной тренировкой животных в проточной барокамере. Однодневный цикл тренировки состоял из 6-кратного подъема крыс со скоростью 15 м/с на высоту 5000 м и экспозиции на высоте в течение 30 мин. Интервал между подъемами составлял 20 мин. В середине и конце подъемов дополнительно поднимали крыс на высоту 6500 м, после чего осуществляли спуск на высоту 5000 м.

Характеристика фармакологических препаратов. В работе использовали синтетический адаптоген 2-этилтиобензимидазола гидробромид (Метапрот) и комплекс солей янтарной кислоты (амосукцинат^{*}). Метапрот близок по строению к пуриновым основаниям нуклеиновых кислот — аденину и гуанину, проявляет типичные свойства адаптогена, антигипоксанта и актопротектора [3, 4]. Выбор комплекса солей янтарной кислоты (лабораторный шифр: амосукцинат) связан с тем, что из природных субстратов-метаболитов кислые соли сукцината являются сильными модуляторами эндогенных рецепторов сукцината (SUCNR1), кальциевых каналов L-типа и образования активных форм стероидов [5, 6].

Препараты вводили внутривентриально в оптимальной эффективной дозе (Метапрот 25 мг/кг, амосукцинат 50 мг/кг массы тела животного) на протяжении 3 дней сразу после окончания 1-дневного цикла тренировки. Контрольную группу составляли тренированные и нетренированные крысы, получавшие в эквивалентном объеме 0,9 % раствор натрия хлорида.

С целью изучения эффективности применения синтетических адаптогенов в сочетании с разработанным способом интервальной тренировки животные, получавшие фармакологическую поддержку на фоне тренировки, спустя 1 нед. после окончания цикла тренировок подвергались воздействию острой гипоксии. Контрольной группой служили нетренированные крысы, перенесшие острую гипоксию.

Биохимические методы изучения продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Об интенсивности свободнорадикальных процессов в мозге судили

^{*} ЛС не зарегистрировано в РФ.

по концентрации первичных (диеновые конъюгаты ненасыщенных жирных кислот) и вторичных (малоновый диальдегид) продуктов ПОЛ. Содержание ТБК-связывающих продуктов в пересчете на концентрацию малонового диальдегида определяли после приготовления 10 % гомогенатов больших полушарий в 25 мМ трис- HCl с 175 мМ KCl буфере (рН 7,4) и осаждения в них белка. Диеновые конъюгаты экстрагировали из навески ткани мозга массой 100 мг смесью гептана и изопропанола в соотношении 1:1 в объеме 2 мл и определяли по методу И.Д. Стальной [7, 8].

Методы определения активности антиоксидантных ферментов. О состоянии антиоксидантной системы мозга судили по активности ферментов каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), предотвращающих соответственно избыточное образование перекиси водорода и супероксидных радикалов. Активность каталазы определяли по Н.У. Bergmeyer [9] в реакции разложения перекиси водорода. Активность СОД оценивали по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия в присутствии феназинметасульфата [9]. Состояние глутатионовой антиоксидантной системы мозга оценивали по содержанию восстановленного глутатиона [10]. Активности всех изучаемых ферментов относили к содержанию белка в пробах, которое определяли унифицированным методом О.Н. Lowry и соавт. [10].

Статистическая обработка результатов исследования. Для статистической обработки полученных количественных данных применяли программное обеспечение Graph Pad Prism v.6. Все данные были представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$). Проверку на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. В случае нормальности распределения использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для выявления статистических различий нескольких групп. Для сравнения только между двумя группами попарно применяли t -критерий Стьюдента для независимых выборок. При отсутствии нормальности распределения использовали непараметрический аналог дисперсионного анализа. Для парного сравнения в этом случае применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при уровне значимости 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В эксперименте на крысах использовали метод кратковременного импульсного неповреждающего гипоксического воздействия средней интенсивности. Животных предварительно разделяли по устойчивости к острой гипоксии на группы ВУ и НУ особей, которые выдерживали высоту в 11 000 м в среднем в течение 12,15 мин (ВУ) и 5,12 мин (НУ) соответственно. После курса интервальной гипоксической тренировки продолжительность жизни крыс на высоте 11 000 м возрастала у ВУ до 14,61 мин, у НУ — до 6,79 мин.

Курсовое применение этилтиобензимидазола 25 мг/кг увеличивала продолжительность жизни на высоте у ВУ до $16,27 \pm 0,27$ мин (+11 %) и у НУ до $8,98 \pm 0,28$ мин (+32 %, $p < 0,05$) в сравнении с не получавшими препарат тренированными животными. Комплекс солей янтарной кислоты (амосукцинат) 50 мг/кг мало влиял на выживаемость животных: в группе ВУ повышал ее до $15,56 \pm 0,28$ мин (+7 %), в группе НУ — до $7,74 \pm 0,22$ мин (+14 %). Комбинированное применение этилтиобензимидазола с комплексом солей янтарной кислоты дало более существенное повышение продолжительности жизни крыс на высоте в группе ВУ до $20,46 \pm 0,27$ мин (+40 %), в группе НУ-крыс — до $15,28 \pm 0,25$ мин (+125 %).

Таким образом, этилтиобензимидазол и в меньшей степени соли янтарной кислоты повышали выживаемость ВУ и НУ к гипоксии крыс на высоте 11 000 м при экспозиции 30 мин. Комбинированное применение этилтиобензимидазола и амосукцината вызывало более значимый мощный прирост данного показателя по типу потенцирования антигипоксического эффекта, более выраженного в группе НУ к гипоксии крыс, при этом показатели НУ-крыс выравнивались с соответствующими показателями ВУ к гипоксии особей.

Для выяснения степени сохранения антигипоксических эффектов препаратов выживших животных через 7 дней подвергали повторной острой гипоксии. При этом эффективность препаратов и их комбинации сохранялась, о чем свидетельствовало время продолжительности жизни на высоте у получавших этилтиобензимидазол ВУ-крыс и увеличение ее у НУ крыс в 2 раза по сравнению с тренированными без препарата крысами. При этом у НУ-крыс этилтиобензимидазол проявлял более выраженное пролонгированное действие, увеличивая продолжительность жизни животных на 27 % по сравнению с действием первого гипоксического эпизода. ВУ-животные, тренированные на фоне введения комплекса солей янтарной кислоты, при предъявлении повторной гипоксии оставались живыми на высоте дольше на 8 %, чем при действии первого гипоксического эпизода, а НУ-крысы — на 32 %.

Таким образом, сочетание интервальной гипоксической тренировки с производным бензимидазола этилтиобензимидазолом усиливает антигипоксический эффект тренировок, повышает индивидуальную устойчивость к гипоксии и переводит НУ-крыс в разряд ВУ-особей. При этом этилтиобензимидазол и в меньшей степени амосукцинат проявляют пролонгированное и более выраженное действие в группе НУ к гипоксии животных. Это действие усиливается при комбинированном использовании этилтиобензимидазола и солей янтарной кислоты.

Непременным атрибутом гипоксии является чрезмерная липидная перекисная окислительная реакция [2]. Поэтому в качестве изучения этого механизма антигипоксического действия мы оценивали возможности фармакологического усиления синтетическими адаптогенами (этилтиобензимидазолом и амосукцинатом) физиологических способов

повышения устойчивости крыс к свободнорадикальным процессам гипоксического генеза. Исследование показало, что данные препараты в сочетании с гипоксической тренировкой препятствуют чрезмерной липопероксидации в головном мозге крыс. Содержание первичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов — в головном мозге ВУ- и НУ-крыс снижалось на фоне этилтиобензимидазола на 14 и 12 % соответственно ($p < 0,05$). На фоне действия амосукцината содержание диеновых конъюгатов достоверно снижалось на 17 % в мозге ВУ-крыс и 26 % в мозге НУ-крыс. Содержание вторичного продукта ПОЛ — малонового диальдегида — уменьшалось в группах ВУ- и НУ-животных при использовании на фоне гипоксических тренировок этилтиобензимидазола на 13 и 56 %, амосукцината — на 22 и 58 % соответственно (табл. 1).

Изменения в процессах ПОЛ наблюдали на фоне активизации антиоксидантных систем мозга животных обеих групп. Содержание восстановленного глутатиона достоверно увеличивалось в мозге ВУ- и НУ-животных на фоне использования в курсе гипоксических тренировок этилтиобензимидазола на 19 и 36 %, амосукцината — на 22 и 60 % соответственно. Сочетанное использование

синтетических адаптогенов и интервальной гипоксической тренировки сопровождалось увеличением активности СОД в мозге крыс обеих групп. Так, активность СОД увеличивалась в мозге ВУ и НУ крыс на фоне действия этилтиобензимидазола на 52 и 159 %, а на фоне амосукцината — на 45 и 187 % соответственно ($p < 0,05$).

Применение синтетических адаптогенов в курсе гипоксических тренировок корректировало активность каталазы, снижая ее активность в мозге ВУ-крыс и увеличивая в мозге НУ-животных по отношению к эффектам гипоксической тренировки без фармакологической поддержки. При этом в группе НУ-животных на фоне действия этилтиобензимидазола активность каталазы восстанавливалась до уровня, характерного для интактных НУ-животных, а на фоне действия амосукцината ее активность достоверно не отличалась от показателей в мозге интактных ВУ-животных.

Таким образом, использование этих препаратов в курсе интервальной гипоксической тренировки усиливает эффекты тренировки, повышает адаптивные метаболические изменения в головном мозге крыс с различной индивидуальной устойчивостью к гипоксии, увеличивая

Таблица 1. Влияние этилтиобензимидазола и амосукцината на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных систем в головном мозге крыс, тренированных к гипоксической гипоксии ($M \pm m$, $n = 10$)

Table 1. Effect of ethylthiobenzimidazole and amosuccinate on lipid peroxidation and antioxidant system activity in the brain of rats trained to hypoxic hypoxia ($M \pm m$, $n = 10$)

Показатели	Группы крыс	Высокоустойчивые	Низкоустойчивые
Диеновые конъюгаты, мкмоль/г	Тренировка	23,61 $\pm$ 0,22	28,54 $\pm$ 0,21
	Тренировка + этилтиобензимидазол	20,15 $\pm$ 0,19*	25,61 $\pm$ 0,19*#
	Тренировка + амосукцинат	21,11 $\pm$ 0,16*	26,52 $\pm$ 0,22*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат	19,21 $\pm$ 0,21*	26,27 $\pm$ 0,22*
Малоновый диальдегид, мкмоль/г	Тренировка	12,24 $\pm$ 0,17	15,12 $\pm$ 0,18
	Тренировка + этилтиобензимидазол	9,12 $\pm$ 0,21*	10,71 $\pm$ 0,15*#
	Тренировка + амосукцинат	7,25 $\pm$ 0,17*	8,82 $\pm$ 0,17*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат	6,89 $\pm$ 0,21*	7,99 $\pm$ 0,14*
Восстановленный глутатион, мкмоль/г	Тренировка	35,17 $\pm$ 0,16	29,12 $\pm$ 0,19
	Тренировка + этилтиобензимидазол	38,71 $\pm$ 0,15*	32,24 $\pm$ 0,17*#
	Тренировка + амосукцинат	36,55 $\pm$ 0,14*	32,51 $\pm$ 0,16*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат	40,72 $\pm$ 0,14*	36,24 $\pm$ 0,16*
Супероксиддисмутаза, А/мг белка	Тренировка	2,24 $\pm$ 0,05	1,89 $\pm$ 0,07
	Тренировка + этилтиобензимидазол	2,45 $\pm$ 0,03*	2,24 $\pm$ 0,06*
	Тренировка + амосукцинат	2,34 $\pm$ 0,04*	2,11 $\pm$ 0,05*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат	2,72 $\pm$ 0,04*	2,37 $\pm$ 0,06*
Каталаза, мкмоль H_2O_2 /мин $\times$ мг белка	Тренировка	8,32 $\pm$ 0,19*	2,13 $\pm$ 0,17*
	Тренировка + этилтиобензимидазол	7,04 $\pm$ 0,13*	2,56 $\pm$ 0,18*#
	Тренировка + амосукцинат	6,43 $\pm$ 0,16*	4,12 $\pm$ 0,16*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат	5,75 $\pm$ 0,15*	7,71 $\pm$ 0,14*

* $p < 0,05$ по сравнению с группой тренированных к гипоксии крыс; # $p < 0,05$ по сравнению с интактными высокоустойчивыми крысами.

* $p < 0.05$ compared to the hypoxia-trained rats; # $p < 0.05$ compared to intact highly resistant rats.

долю ВУ к гипоксии особей в смешанной популяции животных.

Действие острой гипоксии на защищенных синтетическими адаптогенами тренированных крыс препятствовало чрезмерной липопероксидации в тканях головного мозга. Так, в мозге ВУ-животных, защищенных этилтиобензимидазолом, содержание диеновых конъюгатов было на 17 %, а в мозге НУ на 15 % ниже, чем в контрольной группе. Предварительное применение сочетания амосукцината с гипоксической тренировкой при острой гипоксии уменьшало содержание диенов в мозге ВУ крыс на 22 %, НУ на 25 %, а сочетания этилтиобензимидазола с амосукцинатом — на 28 и 39 % соответственно (табл. 2).

Одновременно снижалось содержание вторичного продукта ПОЛ — малонового диальдегида. Профилактическое применение в ходе интервальной гипоксической тренировки этилтиобензимидазола при воздействии острой гипоксии уменьшало содержание малонового диальдегида в мозге ВУ-крыс на 33 %, НУ — на 22 %. Использование амосукцината в ходе тренировок сопровождалось снижением малонового диальдегида при острой гипоксии в мозге ВУ-крыс на 42 %, НУ — на 47 %, а сочетания этилтиобензимидазола с амосукцинатом — на 54 и 56 % соответственно ($p < 0,05$).

Предварительная гипоксическая тренировка в импульсном режиме с фармакологической поддержкой синтетическими адаптогенами при воздействии острой гипоксии сохраняла активность антиоксидантных систем в головном мозге крыс с различной устойчивостью к гипоксии на более высоком уровне, чем у животных контрольной группы. На фоне действия этилтиобензимидазола содержание восстановленного глутатиона в мозге ВУ-крыс было на 26 %, а в мозге НУ — на 15 % выше, чем у нетренированных крыс при острой гипоксии.

Применение амосукцината в ходе интервальной тренировки при воздействии острой гипоксии позволяло сохранить уровень восстановленного глутатиона в мозге ВУ-животных на 49 %, а в мозге НУ — на 42 % выше, чем у контрольных крыс. После предварительной тренировки животных в сочетании с этилтиобензимидазолом и амосукцинатом содержание глутатиона в мозге ВУ-крыс было на 71 %, а в мозге НУ — на 83 % выше, чем у нетренированных крыс при острой гипоксии.

Таблица 2. Влияние острой гипоксии на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных систем в головном мозге крыс, тренированных на фоне синтетических адаптогенов ($M \pm m$, $n = 10$)

Table 2. Effect of acute hypoxia on lipid peroxidation and antioxidant system activity in the brain of rats trained with synthetic adaptogens ($M \pm m$, $n = 10$)

Показатели	Группы крыс	Высокоустойчивые	Низкоустойчивые
Диеновые конъюгаты, мкмоль/г	Гипоксия – контроль	25,75 ± 0,66	32,12 ± 0,25
	Тренировка + этилтиобензимидазол + гипоксия	21,42 ± 0,19*	27,23 ± 0,16*
	Тренировка + амосукцинат + гипоксия	20,11 ± 0,18*	24,17 ± 0,21*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат + гипоксия	18,52 ± 0,19*	19,54 ± 0,23*
Малоновый диальдегид, мкмоль/г	Гипоксия – контроль	16,69 ± 0,24	19,47 ± 0,21
	Тренировка + этилтиобензимидазол + гипоксия	11,14 ± 0,23*	15,23 ± 0,19*
	Тренировка + амосукцинат + гипоксия	9,76 ± 0,19*	10,24 ± 0,16*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат + гипоксия	7,64 ± 0,21*	8,57 ± 0,15*
Восстановленный глутатион, мкмоль/г	Гипоксия – контроль	23,10 ± 0,23	18,15 ± 0,21
	Тренировка + этилтиобензимидазол + гипоксия	29,16 ± 0,17*	20,94 ± 0,18*
	Тренировка + амосукцинат + гипоксия	34,47 ± 0,18*	25,79 ± 0,16*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат + гипоксия	39,58 ± 0,19*	33,25 ± 0,15*
Супероксиддисмутаза, А/мг белка	Гипоксия – контроль	1,20 ± 0,05	0,86 ± 0,07
	Тренировка + этилтиобензимидазол + гипоксия	1,85 ± 0,04*	1,83 ± 0,06*
	Тренировка + амосукцинат + гипоксия	2,64 ± 0,06*	2,35 ± 0,05*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат + гипоксия	2,86 ± 0,05*	2,79 ± 0,04*
Каталаза, мкмоль H ₂ O ₂ /мин × мг белка	Гипоксия – контроль	12,36 ± 0,15	1,46 ± 0,19
	Тренировка + этилтиобензимидазол + гипоксия	10,12 ± 0,14*	1,69 ± 0,17*
	Тренировка + амосукцинат + гипоксия	8,32 ± 0,17*	3,52 ± 0,18*
	Тренировка + этилтиобензимидазол + амосукцинат + гипоксия	6,53 ± 0,15*	4,18 ± 0,15*

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой (острая гипоксия).

* $p < 0.05$ compared to the control group (acute hypoxia).

Активность СОД у тренированных крыс на фоне этилтиобензимидазола при действии острой гипоксии в мозге ВУ достоверно превышала на 54 %, а НУ — на 113 % уровень фермента у нетренированных животных при острой гипоксии. У тренированных на фоне амосукцината животных активность СОД в мозге ВУ была на 120 %, а в мозге НУ — на 173 % выше, чем в контроле ($p < 0,05$). Животные, получавшие в ходе тренировок сочетание этих препаратов, при действии острой гипоксии сохраняли активность СОД в мозге ВУ на 138 %, НУ — на 224 % выше, чем у нетренированных крыс ($p < 0,05$).

При тренировке в импульсном гипоксическом режиме в сочетании с синтетическими адаптогенами острая гипоксия вызывала менее выраженное угнетение активности каталазы в мозге НУ-животных и активацию в мозге ВУ-крыс. На фоне предварительного применения этилтиобензимидазола в ходе гипоксической тренировки активность каталазы в мозге ВУ-крыс была на 18 % ниже, а в мозге НУ — на 16 % выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Использование амосукцината в ходе тренировок снижало активность каталазы в мозге ВУ-животных на 33 % и увеличивало на 141 % в мозге НУ-крыс. Более выраженное действие проявило сочетание этих препаратов, достоверно снижая активность каталазы в мозге ВУ-животных на 47 % и увеличивая ее на 186 % в мозге НУ-крыс.

Таким образом, изучение возможности фармакологического усиления синтетическими адаптогенами физиологических способов повышения индивидуальной устойчивости крыс к гипоксии показало, что изучаемые препараты в сочетании с гипоксической тренировкой эффективно корректируют энергетические нарушения и процессы чрезмерной липопероксидации в мозге крыс с различной чувствительностью к гипоксии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя совокупность метаболических изменений при гипоксии на фоне действия синтетических адаптогенов (этилтиобензимидазол и амосукцинат), следует отметить, что для каждого из них характерен определенный профиль фармакологической активности, хотя имеются и значительные различия в плане повышения индивидуальной устойчивости к гипоксии.

Прежде всего о выборе фармакологических веществ для анализа. 2-Этилтиобензимидазола гидробромид, бемитил широко применяется в современной фармакологии и медицине как антигипоксикант и актопротектор, долгое время входил в число табельных средств Министерства обороны СССР и Российской Федерации как препарат для повышения физической и в меньшей мере умственной работоспособности человека [2–4]. Для этилтиобензимидазола доказаны типичные антигипоксические свойства, которые проявляются в большей степени при хронических гипоксических состояниях. Амосукцинат

представляет собой комплекс солей янтарной кислоты. В медицине соли янтарной кислоты (сукцинаты) входят в состав лекарственных препаратов, например, мексидола (3-оксипиридина сукцинат) или цитофлавина (комплексный препарат на основе солей янтарной кислоты), и применяются как биологически активные добавки (БАД) к пище, поскольку имеют традицию пищевого потребления [5, 6, 11]. С фармакологической точки зрения сукцинаты оказывают антигипоксическое и адаптогенное действие. Дозы сукцината в составе лекарственных средств и БАД варьируют, достигая граммовых концентраций на разовый прием в некоторых рецептурах БАД. Разработчики подобных средств исходили из посылки, что вводимый извне сукцинат может частично восстановить в организме нарушенный метаболизм глюкозы (гликолиз), возникающий при гипоксии. Согласно биоэнергетической концепции гипоксии [1], при кислородном голодании гликолиз протекает неполноценно, накапливаются недоокисленные продукты типа лактата и пирувата, цикл Кребса, обеспечивающий образование АТФ как универсального источника энергии, дает сбой. Поэтому предполагают, что большие дозы сукцината могут способствовать оптимизации работы цикла Кребса, выполняя роль своего рода энергетического донатора. Однако следует напомнить, что сукцинат (а все соли янтарной кислоты в жидкой среде диссоциируют до катиона и сукцината-аниона) плохо проникает через биологические барьеры (стенки желудка, стенки капилляров, мембраны клеток, митохондрии и т. д.), и вероятность того, что вводимый извне сукцинат попадет в митохондрию и тем более встроится в цикл Кребса, крайне невелика. С открытием рецепторов, чувствительных к сукцинату (SUCNR1), стало возможным объяснить эффекты сукцината как сигнальной молекулы, запускающей каскад внутриклеточных механизмов активации ядерного аппарата клеток и работу митохондрий [1, 6]. Тогда встал вопрос, какие дозы сукцината и какие виды солей янтарной кислоты наиболее предпочтительны для обеспечения данной функции. На вопрос о дозах можно с уверенностью ответить, что дозы солей янтарной кислоты должны быть небольшими, порядка 25–100 мг/кг при введении внутрь. Что касается солей, то они предпочтительно должны представлять собой продукт образования слабой кислоты (сукцинат) и слабого основания, например аммиака (NH_4OH). Интересно отметить, что наибольшую фармакологическую активность проявила янтарная кислота, получаемая из природного янтара. Показано, что именно природные субстраты-метаболиты в виде кислых солей сукцината являются сильными модуляторами орфановых рецепторов и рецепторов SUCNR1, они также способны активировать кальциевые каналы L-типа, способствовать аккумуляции Ca^{2+} внутри клетки эндоплазматическим и саркоплазматическим ретикулом и митохондриями и регулировать лимитирующий этап в метаболизме холестерина — вход в митохондрии

и последующую биотрансформацию в активные формы стероидов [5]. Поэтому выбор амосукцината в форме комплекса солей янтарной кислоты в дозе 50 мг/кг как потенциального антигипоксанта вполне укладывается в данную концепцию, что, собственно, и было показано в настоящей работе.

Более того, задача исследования предусматривала не просто оценку антигипоксической активности этилтиобензимидазола и амосукцината, но и возможность модулирования ими приспособительных эффектов интервальной гипоксической тренировки (прекондиционирования), к чему мы неоднократно обращались и раньше [7, 12]. Действительно, именно небольшие дозы препаратов (этилтиобензимидазол 25 мг/кг и амосукцинат 50 мг/кг) оказывали потенцирующее действие на адаптивные эффекты импульсной интервальной гипоксической тренировки. Это указывает на правильный подбор условий гипоксической тренировки и фармакологической поддержки, что позволило получить синергические эффекты обоих воздействий в виде феномена суммации и потенцирования.

ВЫВОДЫ

1. Интервальная гипобарическая тренировка формирует в тканях головного мозга ВУ и, особенно, НУ к гипоксии крыс адекватный условиям воздействия метаболический ответ, заключающийся в предупреждении чрезмерной липопероксидации и активации ферментов антиоксидантной защиты.

2. Синтетические адаптогены (этилтиобензимидазол и амосукцинат) усиливают антигипоксические эффекты интервальной гипобарической тренировки, увеличивая продолжительность жизни тренированных крыс при острой гипоксии и адаптивные метаболические изменения в головном мозге ВУ и НУ к гипоксии животных.

3. Позитивные эффекты синтетических адаптогенов (этилтиобензимидазол и оксиэтиламмония метилфеноксиацетат) проявляются более выражено у НУ к гипоксии особей, что способствует увеличению доли ВУ к гипоксии особей в общей популяции животных.

4. По эффективности действия препараты можно расположить по возрастанию в ряду: этилтиобензимидазол < амосукцинат < этилтиобензимидазол + амосукцинат.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Воробьева В.В., Левченкова О.С., Ленская К.В. Роль биоэнергетической гипоксии в морфологической трансформации миокарда при вибрационной болезни // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 1. С. 69–78. EDN: AHTSSM doi: 10.17816/phbn625963

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: М.В. Кожурин, И.В. Зарубина — получение и анализ данных, написание статьи; П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2024-0015 «Нейробиологические механизмы патогенеза социально значимых заболеваний и посттравматических расстройств. Подходы к моделированию патологических процессов и коррекции нарушений».

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУН «Института экспериментальной медицины», протокол № 2/23 от 15.06.2023.

ADDITIONAL INFO

Authors' contributions. All authors made significant contributions to the conception and preparation of the article, and read and approved the final version before publication. Contribution of each author: M.V. Kozhurin, I.V. Zarubina — receiving and data analysis, article writing; P.D. Shabanov — development of the general concept.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2024-0015 "Neurobiological mechanisms of the pathogenesis of socially significant diseases and post-traumatic disorders. Approaches to modeling pathological processes and correcting disorders".

Ethics approval. The present study protocol was approved by the Ethics Committee of the Institute of Experimental Medicine, Protocol No. 2/23 of 06.05.2023.

2. Шабанов П.Д., Зарубина И.В. Гипоксия и антигипоксанта, в фокусе черепно-мозговая травма // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019. Т. 17, №1. С. 7–16. EDN: NNOOGA doi: 10.7816/RCF1717-16

3. Марышева В.В., Шабанов П.Д. Повышение физической выносливости у животных препаратами с тиомочевинной группировкой (обзор литературы) // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019. Т. 17, № 1. С. 17–30. EDN: BEYBCD doi: 10.7816/RCF17117-30
4. Бузник Г.В., Шабанов П.Д. Фармакотерапия нарушений астенического спектра у хирургических пациентов и пострадавших с сочетанными травмами с помощью сукцинатсодержащих препаратов // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020. Т. 19, №3. С. 12–21. EDN: VRQRML doi: 10.37903/vsgma.2020.3.3
5. Байрамов А.А., Мамина Н.Ш., Каронова Т.Л., и др. Фармакологическая коррекция экспериментально индуцированного остеопороза, осложненного сахарным диабетом 2-го типа // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2024. Т. 22, № 1. С. 75–81. EDN: BGERVX doi: 10.17816/RCF623110
6. Ким А.Е., Шустов Е.Б., Ганапольский В.П. Патогенетические и фармакодинамические особенности применения производных янтарной кислоты при различных заболеваниях сердечно-сосудистой и нервной систем // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2024. Т. 15, № 1. С. 7–22. EDN: VPUGOB doi: 10.17816/phbn626718
7. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. От идеи С.П. Боткина о «предвоздействии» до феномена preconditionирования. Перспек-

- тивы применения феноменов ишемического и фармакологического preconditionирования // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2016. Т. 14, № 1. С. 4–28. EDN: VVEOFJ doi: 10.17816/RCF1414-28
8. Шабанов П.Д., Зарубина И.В. Развивающийся мозг как объект становления оксидантных и антиоксидантных систем // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2023. Т. 14, № 4. С. 229–236. EDN: QJBCIO doi: 10.17816/phbn623031
9. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л, 2004. 356 с.
10. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Травматический токсикоз и антитоксические средства. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2014. 412 с.
11. Якушева Е.Н., Шулькин А.В., Абаленихина Ю.В. Оценка эффективности этилметилгидроксипиридина сукцината при алкогольной абстиненции // *Психофармакология и биологическая наркология*. 2024. Т. 15, № 1. С. 61–68. EDN: EKXMEZ doi: 10.17816/phbn625395
12. Шабанов П.Д. Истоки и предпосылки создания концепции ноотропов // *Нейрохимия*. 2023. Т. 40, № 2. С. 101–107. EDN: UCVTWX doi: 10.31857/S1027813323020127

REFERENCES

1. Vorobieva VV, Levchenkova OS, Lenskaya KV. Role of bioenergetic hypoxia in the morphological transformation of the myocardium during vibration disease. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):69–78. EDN: AHTSSM doi: 10.17816/phbn625963
2. Shabanov PD, Zarubina IV. Hypoxia and antihypoxants, focus on brain injury. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(1):7–16. EDN: NNOOGA doi: 10.7816/RCF1717-16
3. Marysheva VV, Shabanov PD. Enhancement of physical endurance in animals by means of compounds with thiourea group (review of literature). *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(1):17–30. EDN: BEYBCD doi: 10.7816/RCF17117-30
4. Buznik GV, Shabanov PD. Pharmacotherapy of asthenic disorders in surgical patients and sufferers with combined injuries by means of succinate containing drugs. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy*. 2020;17(3):12–21. EDN: VRQRML doi: 10.37903/vsgma.2020.3.3
5. Bairamov AA, Mamina NS, Karonova TL, et al. Pharmacological correction of experimentally induced osteoporosis complicated by type 2 diabetes mellitus. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2024;19(1):75–81. EDN: BGERVX doi: 10.17816/RCF623110
6. Kim AE, Shustov EB, Ganapolsky VP. Pathogenetic and pharmacodynamic features of succinic acid derivative application for various diseases of the cardiovascular and nervous systems. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):7–22. EDN: VPUGOB doi: 10.17816/phbn626718
7. Zarubina IV, Shabanov PD. From the S.P. Botkin's idea of "preexposure" to preconditioning phenomenon. Perspectives for use of phenomena of ischemic and pharmacological preconditioning. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(1):4–28. EDN: VVEOFJ doi: 10.17816/RCF1414-28
8. Shabanov PD, Zarubina IV. The developing brain in the formation of oxidant and antioxidant systems. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(4):229–236. EDN: QJBCIO doi: 10.17816/phbn623031
9. Zarubina IV, Shabanov PD. *Molecular pharmacology of antihypoxants*. Saint Petersburg: N-L Publ.; 2004. 356 p. (In Russ.)
10. Zarubina IV, Shabanov PD. *Traumatic toxicosis and antitoxic agents*. Saint Petersburg: Inform Navigator; 2014. 412 p. (In Russ.)
11. Yakusheva EN, Shchulkin AV, Abalenikhina YV. Effectiveness of ethylmethylhydroxypyridine succinate in alcohol withdrawal. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):61–68. EDN: EKXMEZ doi: 10.17816/phbn625395
12. Shabanov PD. The origins and background of the creation of the nootropics concept. *Nejrohimiâ*. 2023;40(2):101–107. EDN: UCVTWX doi: 10.31857/S1027813323020127

ОБ АВТОРАХ

***Михаил Васильевич Кожурин,**

адрес: 197022, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: ssrkog@mail.ru

Ирина Викторовна Зарубина, д-р биол. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-7670-2864; eLibrary SPIN: 1902-3574;
e-mail: I.V.Zarubina@list.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Mikhail V. Kozhurin,**

address: 12, Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022,
Russia; e-mail: ssrkog@mail.ru

Irina V. Zarubina, Dr. Sci. (Biology), Professor;

ORCID: 0000-0002-7670-2864; eLibrary SPIN: 1902-3574;
e-mail: I.V.Zarubina@list.ru

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 661.1/4-001-003.996:547.466

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635867>

l-ДОФА как средство предупреждения и ускорения обратного развития нейрогенных дистрофических повреждений внутренних органов

О.Н. Забродин

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Представлен обзор экспериментальных и клинических исследований влияния левовращающего изомера диоксифенилаланина (l-ДОФА) на развитие и репарацию нейрогенных дистрофических изменений (нейрогенную дистрофию) сердца, желудка, печени и поджелудочной железы. Эти изменения вызывались рефлекторно: раздражением у крыс и кроликов рефлексогенных зон — дуги аорты и пилородуоденальной зоны, тонзиллогенно — раздражением миндалин у кроликов; 3-часовым электрорадражением и иммобилизацией крыс и центрогенно — электростимуляцией заднего отдела гипоталамуса у кроликов. Выявлено защитное действие l-ДОФА в дозах 30–50–300 мг/кг в отношении развития в исследуемых органах биохимических и морфологических проявлений нейрогенной дистрофии — значительного уменьшения содержания норадреналина, креатинфосфата и увеличения содержания молочной кислоты. Применение l-ДОФА в периоде репарации ускоряло восстановление адренергической медиации, показателей энергетического обмена и исчезновение морфологических проявлений дистрофии, в частности, геморрагических эрозий слизистой оболочки желудка. В клинических условиях предоперационная подготовка пациентов с помощью l-ДОФА (5 мг/кг) в течение 3 дней до митральной комиссуротомии препятствовала развитию послеоперационной сердечной недостаточности; назначение l-ДОФА в стадии начинающейся ремиссии ускоряло рубцевание изъязвлений стенки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью.

Ключевые слова: l-диоксифенилаланин (l-ДОФА); нейрогенная дистрофия сердца, желудка, печени и поджелудочной железы; предупреждение; обратное развитие.

Как цитировать

Забродин О.Н. l-ДОФА как средство предупреждения и ускорения обратного развития нейрогенных дистрофических повреждений внутренних органов // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 3. С. 189–198. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635867>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635867>

l-DOPA for the prevention and acceleration of the reversal of neurogenic dystrophic damage to internal organs

O.N. Zabrodin

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

This review presents experimental and clinical studies of the effects of the levorotatory isomer of dihydroxyphenylalanine (l-DOPA) on the development and reversal of neurogenic dystrophic changes (neurogenic dystrophy) in the heart, stomach, liver, and pancreas. These changes were induced by stimulation of the reflexogenic zones such as the aortic arch and pyloroduodenal area in rats and rabbits, by tonsillar stimulation in rabbits, by 3-hour electrical stimulation and immobilization in rats, and by central electrical stimulation of the posterior hypothalamus in rabbits. Protective effects of l-DOPA were identified at doses of 30, 50, and 300 mg/kg in terms of the development of biochemical and morphological manifestations of neurogenic dystrophy in the studied organs, including a significant decrease in norepinephrine and creatine phosphate levels and an increase in lactic acid level. The use of l-DOPA during the repair phase accelerated the recovery of adrenergic mediation, energy metabolism, and the resolution of dystrophic morphological manifestations, in particular, hemorrhagic erosions of the gastric mucosa. In clinical settings, preoperative medication of patients with l-DOPA (5 mg/kg) for 3 days before mitral commissurotomy prevented the development of postoperative heart failure. In patients with peptic ulcer disease, the administration of l-DOPA during the early remission phase accelerated the healing of ulcers in the stomach and duodenal wall.

Keywords: l-dihydroxyphenylalanine (l-DOPA); neurogenic dystrophy of the heart, stomach, liver, and pancreas; prevention; reversal.

To cite this article

Zabrodin ON. l-DOPA for the prevention and acceleration of the reversal of neurogenic dystrophic damage to internal organs. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(3):189–198. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635867>

Received: 04.02.2024

Accepted: 09.09.2024

Published online: 28.09.2024

L-ДОФА как биохимический предшественник катехоламинов и средство лечения пациентов с болезнью Паркинсона

Левовращающий изомер диоксифенилаланина — L-ДОФА — обладает биохимической и фармакологической активностью, участвует в синтезе катехоламинов (КА) в различных органах как *in vitro* [42], так и *in vivo* [30, 40]. Электронномикроскопическими исследованиями показано, что после введения L-ДОФА в адренергических нейронах увеличивается количество везикул, содержащих КА [23, 37]. L-ДОФА легко проникает в головной мозг и способствует синтезу в первую очередь дофамина (ДА), а также норадреналина (НА) [41].

Установлено, что L-ДОФА — препарат леводопа — уменьшает недостаток ДА в базальных ганглиях, имеющий место при болезни Паркинсона, за счет превращения в ДА под влиянием ДОФА-декарбоксилазы (ДДК) в пресинаптических окончаниях нигростриарных дофаминовых нейронов. При этом L-ДОФА метаболизируется с помощью фермента ДДК в головном мозге и на периферии — в печени и слизистой оболочке кишечника, что способствует активации периферических ДА-рецепторов с развитием побочных явлений (ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота). В связи с этим его применяют в сочетании с ингибитором периферической ДДК бенсеразидом [43].

В настоящее время ДА рассматривают не только как нейромедиатор, но и как трофический агент, действующий через ДАергические рецепторы. Показано, что длительное назначение L-ДОФА крысам, у которых была повреждена черная субстанция, в дозах, эквивалентных тем, что назначают пациентам при болезни Паркинсона, ускоряло восстановление функционирующих нейронов, повышало их число и увеличивало продукцию нейротрофических факторов. В исследованиях на моделях паркинсонизма физические упражнения потенциально увеличивали содержание нейротрофинов в мозгу и защищали или повышали регенерацию нигростриарных нейронов [44].

Нейротрофины представляют собой семейство белков, которые индуцируют выживание, развитие и функцию нейронов [5]. Трофогены (трофины) — вещества различной, преимущественно белковой, природы, осуществляющие собственно трофические эффекты поддержания жизнедеятельности и генетически заложенных свойств клетки. Таким образом, нейротрофины уместно рассматривать в качестве варианта трофогенов. Последние оказывают свое действие не только на нервные, но и на соматические клетки.

Признается двоякое влияние симпатической нервной системы (СНС) на трофику тканей: 1) импульсное — путем действия высвобождающегося под влиянием нервных импульсов НА на бета-адренорецепторы и 2) путем транспорта с аксональным током от тела клетки к адренергическим терминалям РНК, аминокислот, ДОФА, а также АТФ [15].

Бета-адренорецепторы входят в состав регуляторной части фермента аденилатциклазы, их возбуждение приводит к активации ее ферментативной части и образованию циклического аденизин-монофосфата (цАМФ) — «второго посредника» в действии медиаторов и гормонов (в частности, НА и адреналина — А) на внутриклеточный метаболизм [10].

Представленные данные уместно сопоставить с учением Л.А. Орбели об адаптационно-трофической функции СНС, которая оказывает адаптационно-трофическое влияние на центральную нервную систему (ЦНС) и периферическую нервную систему, поперечнополосатую мускулатуру и органы чувств [33].

Адаптационно-трофическое влияние СНС на ЦНС, имеющее место, в частности, при физических упражнениях, осуществляется путем усиления афферентной, в частности симпатической, импульсации, поступающей в головной мозг. Напротив, как показывают проведенные на собаках исследования, блокада афферентной симпатической импульсации путем удаления верхних шейных ганглиев приводит к глубоким функциональным нарушениям в деятельности ЦНС [33].

Обнаружено, что нанесение чрезвычайного раздражения на рефлексогенные зоны (дуга аорты, пилорoduоденальная область морских свинок, белых крыс и кроликов), а также 3-часовое электрораздражение и иммобилизация крыс (далее — сочетанное раздражение) приводят к развитию нейрогенных, рефлекторных дистрофических изменений в сердце, желудке, печени и поджелудочной железе [2, 23].

Нейрогенная, точнее рефлекторная, дистрофия миокарда — так называемая тонзиллогенная миокардиодистрофия — была также получена путем раздражения тонзиллярных областей у кроликов скипидаром [35].

L-ДОФА как средство предупреждения истощения резервных возможностей симпатической нервной системы в условиях чрезвычайных воздействий и развития нейрогенных дистрофических изменений внутренних органов

Сердце. Трехчасовое электрораздражение дуги аорты у крыс и кроликов приводит к снижению уровня НА в миокарде при вскрытии животных сразу после раздражения: у крыс — в 4 раза, у кроликов — в 6 раз. Введение L-ДОФА в дозе 10 мг/кг внутривентрально двукратно: за 30–40 мин до начала 3-часового электрораздражения дуги аорты у крыс и кроликов и за 1 ч до его окончания, предупредило достоверное снижение содержания НА и А в сердце, отмеченное сразу и через 24 ч после раздражения у контрольных животных [21, 29]. Подобный превентивный эффект L-ДОФА был подтвержден при гистохимическом исследовании КА в миокарде методом флуоресцентной микроскопии [21].

Предварительное введение l-ДОФА перед раздражением дуги аорты у крыс предупредило в миокарде последующее разобщение окисления и фосфорилирования и связанное с ним истощение энергетических ресурсов. Это проявилось в предотвращении значительного уменьшения содержания в нем креатинфосфата (КФ), нарастания неорганического фосфора (НФ), увеличения уровня молочной кислоты (МК) и благоприятно сказалось на электрокардиографических изменениях в миокарде [21, 29].

Двукратное введение l-ДОФА в дозе 25 мг/кг перед началом электростимуляции заднего отдела гипоталамуса у кроликов предупредило значительное снижение содержания НА и КФ в сердце и стенке аорты [21].

При анализе механизмов тонзилотенной миокардиодистрофии выявлены аналогичные представленным выше биохимические и функциональные изменения в миокарде: значительное снижение содержания НА и КФ, увеличение уровня НФ и МК, нарушение фазы деполяризации электрокардиограммы. Эти патологические явления предупреждались введением перед раздражением ганглиоблокатора гексония и симпатолитика орнида, что указывало на их связь с повышенным высвобождением НА из симпатических окончаний [35]. Полученные данные согласуются с результатами исследований, согласно которым внутрибрюшинное введение l-ДОФА в дозе 10 мг/кг предупреждало истощение содержания НА и А в сердце крыс, вызываемое повышенным физическим напряжением — 3-часовым плаванием с дополнительным грузом [30].

Легкие. Введение l-ДОФА в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно за 30 мин до 2-часового электрораздражения заднего отдела гипоталамуса у кроликов предупредило значимое снижение уровня НА в ткани легких [23].

Желудок. Внутривенные инфузии l-ДОФА собакам восстанавливали пепсинообразующую способность СОЖ после ее истощения введением гистамина и ацетилхолина [7]. Введение l-ДОФА (10–25–50 мг/кг, внутрибрюшинно) за 1 ч до начала сочетанного раздражения крыс предупредило значительное уменьшение содержания НА и КФ в стенке желудка [23, 26]. Кроме того, введенный в дозе 300 мг/кг перед тем же раздражением l-ДОФА предупредил вызываемое этим раздражением выраженное снижение уровня НА в желудочной стенке и развитие геморрагических эрозий слизистой оболочки желудка (ГЭСОЖ) [11].

Важная роль предупреждения истощения содержания НА в стенке желудка для предотвращения развития язв — язвлений СОЖ была выявлена при исследовании, проведенном на кошках. l-ДОФА в дозе 50 мг/кг, внутривенно, препятствовал развитию у животных язв желудка, вызываемых электрошоком или введением малой дозы резерпина [38, 39].

Введение перед принятым сочетанным раздражением крыс средств, препятствующих синтезу НА: резерпина, альфа-метилдофа или альфа-метил-п-тирозина, увеличивало степень снижения уровня НА в желудке и развития ГЭСОЖ [11, 13, 14].

Вместе с тем введение l-ДОФА крысам в дозе 300 мг/кг не предупредило снижения уровня НА и не уменьшило число ГЭСОЖ в стенке желудка, вызываемых резерпином (5 мг/кг) [14]. Этот факт объясним тем, что резерпин блокирует «аминный насос» — транспорт из нейроплазмы ДА, образованного из ДОФА, внутрь везикул, где обычно происходит синтез НА [45].

Печень. Введение l-ДОФА в дозе 25 мг/кг за 30 мин до сочетанного раздражения крыс полностью предотвратило падение уровня НА в ткани печени. Одновременно l-ДОФА тормозил развитие в печени деструктивных изменений. Подобные защитные эффекты l-ДОФА в ткани печени были получены при травматизации пилорoduodenальной области у крыс [27].

Поджелудочная железа. Как и в других исследованных органах (сердце, желудке, печени), введение l-ДОФА (10 мг/кг) перед раздражением пилорoduodenальной области способствовало предупреждению развития нейротрофических дистрофических изменений в поджелудочной железе у крыс. Такое введение одновременно препятствовало истощению содержания НА и энергетических ресурсов — содержания КФ в тканях железы [23, 31].

Влияние l-ДОФА на обратное развитие дистрофических изменений в сердце, желудке, печени и поджелудочной железе

Если предварительное введение l-ДОФА способствовало предупреждению рефлекторных дистрофических изменений в органах крыс и кроликов, то при его введении после окончания раздражения, вызвавшего эти изменения, имело место ускорение восстановления трофических процессов в органах — сердце, желудке, печени и поджелудочной железе.

Сердце. При 4-кратном введении l-ДОФА в дозе 10 мг/кг в течение 2 сут после раздражения дуги аорты у крыс и кроликов отмечено полное восстановление содержания НА в миокарде по сравнению с контрольными животными, подвергнутыми только раздражению [21, 29].

Подобное же восстановление адренергических и энергетических процессов в миокарде у кроликов было отмечено в миндалинах при введении l-ДОФА в течение 10 дней после окончания их раздражения [35].

Желудок. Внутривенные инфузии l-ДОФА собакам способствовали восстановлению пепсинообразующей функции СОЖ после ее истощения ацетилхолином и гистамином [7].

С целью изучения влияния l-ДОФА на обратное развитие дистрофических изменений в СОЖ и содержание НА в стенке желудка крыс его вводили внутрибрюшинно (150 мг/кг) сразу после окончания 3-часового электрораздражения животных и 2 раза в день в течение последующих 2 сут. При вскрытии крыс спустя 3 сут после раздражения было отмечено достоверное восстановление содержания НА в желудочной стенке и ускорение

заживления ГЭСЖ, количество которых было в 2,3 раза меньше, чем у крыс контрольной группы, подвергнутых только раздражению. Такой лечебный эффект l-ДОФА был подтвержден при гистологическом исследовании [16]. Подобные, но менее выраженные эффекты, оказало введение по аналогичной схеме другого предшественника КА — тирозина [14, 26].

Универсальное заживляющее действие l-ДОФА проявилось и в отношении криогенных изъязвлений стенки желудка у крыс [3].

Печень. В аналогичных условиях опытов введение l-ДОФА (10 мг/кг внутривентриально) в течение 2 сут после окончания сочетанного раздражения крыс способствовало более быстрому восстановлению содержания НА, КФ и внутренней структуры ткани печени, чем у контрольных крыс, подвергнутых только сочетанному раздражению, способствуя тем самым восстановлению трофической функции СНС [27].

Поджелудочная железа. Введение l-ДОФА (10 мг/кг внутривентриально) в течение 2 сут после окончания раздражения пилорoduodenальной области крыс ускоряло восстановление содержания медиатора НА и КФ в ткани поджелудочной железы, по сравнению с крысами контрольной группы, получавшими только такое раздражение [31].

Опыт клинического применения l-ДОФА и его препаратов (кроме лечения пациентов с болезнью Паркинсона)

Особый интерес представляют противолипидемические и положительные метаболические свойства l-ДОФА, выявленные при комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [32]. Последние из перечисленных свойства l-ДОФА проявились в его антигипоксическом и антиоксидантном действии, предупреждении усиления энергодефицита и процесса перекисного окисления липидов. В связи с этим l-ДОФА рассматривается не только как прекурсор ДА, но и в качестве «физиологически активного вещества, близкого естественным метаболитам организма, с неспецифическим положительным влиянием на обмен веществ» [32]. Авторы приходят к заключению, что для четкого представления о месте приложения и характере действия l-ДОФА в комплексной терапии больных ИБС необходимы дальнейшие исследования.

В связи с этим уместно представить другую трактовку полученных данных. l-ДОФА является прекурсором не только ДА, но и других КА — НА и А, способствуя синтезу НА в адренергических нейронах ЦНС (в частности, в гипоталамусе) и периферической нервной системы. Вместе с тем гиполипидемические и положительные метаболические эффекты l-ДОФА в комплексной терапии больных ИБС зеркально противоположны имеющим место при электростимуляции гипоталамуса (супраоптическое ядро) у кроликов, приводящей к гиперактивации СНС [23].

В совместных исследованиях сотрудников отдела фармакологии и отдела атеросклероза Научно-исследовательского института экспериментальной медицины Академии медицинских наук (НИИЭМ АМН) СССР изучалось влияние электростимуляции в течение 7–25 дней супраоптической области гипоталамуса на липидный обмен и развитие атеросклероза коронарных артерий у кроликов, находившихся на гиперхолестериновой диете [23]. По сравнению с животными, подвергнутыми только электростимуляции или кормлению холестерином, у них развились выраженные признаки дислипидемии: имело место значительно большее повышение уровня холестерина в плазме крови и тенденция к повышению уровня свободных жирных кислот, триглицеридов и глюкозы [23].

Одновременно в этих условиях было отмечено значительное (в 4 раза) снижение уровня НА в миокарде, связанное с вызванной раздражением гипоталамуса гиперактивацией СНС, повышенным высвобождением НА из адренергических терминалей и последующим его ферментативным разрушением. В миокарде были отмечены и другие признаки, характерные для гиперактивации СНС: уменьшение содержания КФ, нарастание уровня НФ и МК. Кроме того, деструктивные изменения в миокарде у таких животных были более выраженными, а в сосудах достигли в отдельных случаях степени атеросклеротических бляшек, по сравнению с кроликами, находившимися на диете, богатой холестерином, или получавших электростимуляцию гипоталамуса [23].

В связи с этим эффекты l-ДОФА (антигиперлипидемический и положительный метаболический) в комплексной терапии больных ИБС объяснимы его симпатолитическими свойствами, связанными с тем, что применение его высоких доз (1,5 г в сут), приводя к усилению синтеза ДА, должно замедлить синтез НА в гипоталамусе по принципу обратной связи и ослабить тем самым повышенную эфферентную симпатическую импульсацию. Отмечены периферические [1] и центральные [43] симпатолитические свойства l-ДОФА.

Защита нейронов гипоталамуса кроликов от раздражения, проводимого через хемиотроды, путем предварительного введения под стимулирующий электродмикродозы центрального М-холинолитика метамизила, предохраняла СОЖ кроликов от развития в ней деструктивных изменений, а также одновременно от значительного снижения содержания НА в стенке желудка, сердце и аорте [23]. Как упоминалось, предупреждение в органах снижения НА, вызванного чрезвычайным раздражением, объяснимо предотвращением: 1) его избыточного высвобождения под влиянием повышенной симпатической импульсации и 2) последующего ферментативного разрушения.

Сердце. В совместных исследованиях отдела фармакологии НИИЭМ АМН СССР с кафедрой и клиникой госпитальной хирургии Первого Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова, которыми руководил

академик АМН СССР Ф.Г. Углов, было проанализировано развитие во время операций по поводу врожденных и приобретенных пороков сердца нейрогенных дистрофических изменений в миокарде и возможность их предупреждения. Предоперационная подготовка пациентов с врожденными пороками сердца с помощью орального приема L-ДОФА в течение 3 дней предупредила значительное уменьшение содержания НА и А в биоптатах миокарда ушка правого предсердия, отмеченное в конце операции, способствовала сохранению ультраструктуры клеточных органелл (митохондрий, саркоплазматического ретикулула) и препятствовала развитию послеоперационной СН [19, 22].

Применение внутрь L-ДОФА в комплексном лечении инфаркта миокарда (ИМ) у людей в подостром периоде (спустя 2 нед. после начала заболевания) в течение 2 нед. улучшало клиническое течение заболевания, нормализовало гемодинамику, способствовало синтезу КА (судя по увеличению суточной экскреции с мочой НА и А, сниженной до операции) и ускорению репаративных процессов в миокарде [25]. Следует отметить, что лечение пациентов с помощью L-ДОФА в подостром периоде ИМ было построено по принципиально той же схеме, что и для лечения больных язвенной болезнью: перед назначением L-ДОФА нейротропные блокаторы (бета-блокаторы) отменялись.

У больных тонзилотенной миокардиодистрофией выявлены ее клинические (боли в сердце, тахикардия, одышка) и электрокардиографические (изменения фазы реполяризации ЭКГ) показатели, сочетавшиеся с повышением по сравнению со здоровыми концентрации МК в крови. Включение L-ДОФА в комплексную терапию таких пациентов в дозе 500 мг/кг 2 раза в день в течение 20–30 дней привело к нормализации клинико-электрокардиографических показателей и уровня МК в крови [35].

Желудок. Использование леводопы в терапии язвенной болезни имело не только экспериментальные, но и клинические и биохимические предпосылки. В процессе развития и обострений язвенной болезни тонус и реактивность СНС значительно снижаются. Это проявляется в выраженном уменьшении в фазе обострения скорости экскреции с мочой НА, А, ДОФА и ДА [8], ослаблением тонуса [34] и реактивности САС, в частности, понижением выделения КА с желудочным соком в период секреторной активности [4, 8]. При этом в фазе обострения в СОЖ значительно снижается содержание ДОФА и КА [4] и активность аденилатциклазы. Последним фактом можно объяснить, в частности, истощение энергетических ресурсов в СОЖ у таких больных, проявляющееся в значительном снижении содержания КФ [26]. Описанные изменения уместно связать с недостаточностью синтеза КА.

Анализ роли СНС в заживлении ГЭСОЖ и восстановлении уровня НА-медиатора в желудочной стенке

в экспериментальных условиях был применен с использованием внутрибрюшинного введения после окончания раздражения фармакологических веществ, тем или иным путем способствующих адренергической медиации (тирозин, L-ДОФА, фенамин, ипразид, мелипрамин) или препятствующих ей (нейротропные блокаторы, ослабляющие эфферентную симпатическую импульсацию, поступающую к желудку и ослабляющие взаимодействие НА с адренорецепторами) [12–14, 23].

В противоположность нейротропным блокаторам, препараты, способствующие в эксперименте восстановлению адренергической медиации в желудочной стенке, ускоряли восстановление содержания НА, КФ и репаративные процессы в ней — заживление ГЭСОЖ [12–14, 23, 26].

На основании этого была предложена новая схема лечения больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки [12–14, 23, 26]. Согласно этой схеме нейротропные блокаторы (холинолитики, спазмолитики, анальгетики) следует назначать в остром периоде язвенной болезни. После купирования острых проявлений их необходимо отменить и перейти к назначению средств, стимулирующих трофические (энергетические и пластические) процессы. Предложенная схема успешно прошла апробацию в клиниках ВМА и ГИДУВ, в которых после ликвидации острых симптомов язвенной болезни пациентам в течение 2 нед. назначали препараты, активирующие энергетический (этимизол) и пластический (неробол, метиландростендиол) обмен. С целью усиления симпатической активации трофики СОЖ в период начинающейся ремиссии пациентам назначали L-ДОФА или его препарат леводопа в суточной дозе 0,5 г [9, 18, 20, 26]. При этом отмечена большая доля (72–78 %) случаев заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки.

При хронических эрозивных гастритах с целью усиления репаративных процессов рекомендовано назначать L-ДОФА в суточной дозе 0,3–0,5 г [26].

Хроническая пневмония. Положительный эффект назначения L-ДОФА был отмечен при включении этого прекурсора КА в комплексную терапию больных хронической пневмонией с явлениями дизэнцефальной недостаточности [6]. Последняя проявлялась, в частности, в значительном снижении резервных возможностей СНС: в уменьшении скорости экскреции с мочой ДОФА, ДА, НА и повышении А по сравнению со здоровыми испытуемыми. Включение L-ДОФА в терапию хронических пневмоний привело к нормализации экскреции ДОФА и КА. Восстановление тонуса и реактивности САС сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов. Это проявилось в уменьшении слабости, потливости, возбудимости нервной системы, а у ряда больных — к исчезновению дизэнцефальных кризов [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор влияния в эксперименте и клинике L-ДОФА на структуру и функцию внутренних органов — сердца, желудка, печени и поджелудочной железы — выявил свойство этого предшественника КА способствовать их синтезу, в первую очередь симпатического медиатора НА. Предупреждение с помощью L-ДОФА нейрогенных функциональных и морфологических нарушений внутренних органов путем предотвращения дисбаланса и восстановления баланса НА в симпатических окончаниях является подтверждением трофической функции СНС.

Представленные данные в отношении фармакологических свойств L-ДОФА указывают в пользу расширенного определения понятия «нервная трофика»: «Под нервной трофикой следует понимать способность нервной системы (и в первую очередь симпатического ее отдела) к поддержанию в клетке, ткани, органе и организме в целом энергетических и пластических процессов, структуры, функции, резистентности к повреждающим воздействиям и к восстановлению структуры и функции после их нарушения» [15].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакян О.М. Влияние катехоламинов, их предшественников и продуктов превращения на передачу возбуждения от симпатического нерва на эффекторы. В кн.: Регуляторная функция биогенных аминов: тезисы докладов научной конференции; Ленинград, 1–3 декабря 1970 г. Ленинград, 1970. С. 5–6.
2. Аничков С.В., Заводская И.С., Морева Е.В., и др. Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия. Ленинград: Медицина, 1969. 238 с.
3. Барановский А.Ю., Смолянинов А.Б., Заводская И.С., и др. Предклиническая оценка лечебной эффективности L-ДОФА при хронической язве желудка // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 1992. № 3. С. 35–37.
4. Вирабян Т.Л. Моноаминергический компонент в механизмах противоязвенного действия нейротропных средств: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ереван, 1982. 48 с.
5. Гомазков О.А. Старение мозга и нейротрофины. Клеточные и молекулярные принципы нейротрофической терапии. Москва: ИКАР, 2011. 180 с.
6. Гончарова В.А., Балашова В.Н., Заводская И.С. Влияние экзогенного L-ДОФА на состояние симпат-адреналовой системы больных хронической пневмонией с симптомами дисциркуляторной недостаточности. В кн. Проблемы пульмонологии. Вып. 5. Сб. научн. работ. Ленинград, 1975. С. 79–84.
7. Гречишкин Л.Л. Пепсинообразующая способность слизистой оболочки желудка при действии ДОФА и альфа-метил-ДОФА // Фармакология и токсикология. 1969. Т. 32, № 5. С. 556–558.
8. Гроховский Л.П. Биогенные амины (серотонин, катехоламины) и их роль в патогенезе язвенной болезни и хронического гастрита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ленинград, 1972. 30 с.
9. Денисик Л.Н. Эффективность L-ДОФА при язвенной болезни. В кн.: Современные методы лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Сб. научн. трудов ГИДУВ. Ленинград, 1977. С. 28–29.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад автора. Автор внес существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочел и одобрил финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author' contribution. Thereby, author made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. Author declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

10. Дорофеев Г. И., Кожемякин Л.А., Ивашкин В.Т. Циклические нуклеотиды и адаптация организма. Ленинград: Наука, 1978. 182 с.
11. Забродин О.Н. Влияние ДОФА и резерпина на развитие нейрогенной дистрофии желудка // Фармакология и токсикология. 1969. № 5. С. 559–561.
12. Забродин О.Н. Влияние ДОФА и тирозина на заживление изъязвлений стенки желудка и содержание в ней норадреналина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1971. № 10. С. 32–34.
13. Забродин О.Н. Фармакологический анализ участия эндогенного норадреналина в обратном развитии нейрогенной дистрофии желудка // Фармакология и токсикология. 1972. № 5. С. 606–610.
14. Забродин О.Н. Роль адренергических механизмов в развитии и заживлении экспериментальных нейрогенных повреждений слизистой желудка (фармакологический анализ): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ленинград, 1982. 41 с.
15. Забродин О.Н. Проблема нервной трофики в трудах С.В. Аничкова и его школы // Физиологический журнал. 1993. Т. 79, № 12. С. 109–114.
16. Забродин О.Н., Берташ В.И. Влияние L-ДОФА на заживление нейрогенных дистрофических повреждений слизистой оболочки желудка у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1976. № 11. С. 1347–1349.
17. Забродин О.Н., Страшнов В.И., Заскалько Н.И., и др. Сравнительная оценка методов анестезии при закрытой митральной комиссуротомии // Вестник хирургии. 1981. Т. 128, № 8. С. 75–80.
18. Забродин О.Н., Страшнов В.И. Роль симпатической нервной системы в развитии и предупреждении эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. Т. 13, № 2. С. 50–56.

19. Забродина С.К. Содержание норадреналина и адреналина в миокарде и экскреция их с мочой при операциях на сердце (Клинико-эксперим. исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1972. 16 с.
20. Заводская И.С., Сибиркин Н.В., Егорова Г.И. и др. Лечение язвенной болезни с помощью L-ДОФА // Терапевтический архив, 1976. № 5. С. 79–82.
21. Заводская И.С., Морев Е.В., Новикова Н.А. Влияние нейротропных средств на нейрогенные поражения сердца. Москва: Медицина, 1977. 192 с.
22. Заводская И. С., Забродин О. Н., Заскалько Н. И. и др. Влияние L-ДОФА на содержание катехоламинов, ультраструктуру и сократительную способность миокарда при операциях на сердце // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 1978. № 2. С. 13–18.
23. Заводская И.С., Морев Е. В. Фармакологический анализ механизма стресса и его последствий. Ленинград: Медицина, 1981. 214 с.
24. Заводская И.С., Щедрунов В.В., Морев Е.В. и др. Влияние левопа на энергетический обмен в слизистой оболочке желудка при лечении больных язвенной болезнью // Врачебное дело. 1985. № 2. С. 26–30.
25. Заводская И.С., Бульон В.В., Хныченко Л.К. и др. L-ДОПА при инфаркте миокарда // Врач. 1992. № 3. С. 28–39.
26. Комаров Ф.И., Заводская И.С., Морев Е.В., и др. Нейрогенные механизмы гастродуоденальной патологии (экспериментальные и клинические данные). Москва: Медицина, 1984. 240 с.
27. Корхов В.В. Нейрогенная дистрофия печени и ее фармакология. Ленинград: Медицина, 1974. 216 с.
28. Крылов А.А., Зарембский Р.А., Решетнева Е.М. Влияние консервативного лечения и ваготомии у больных с дуоденальными язвами на компоненты системы ЦАМФ в слизистой и содержимом желудка // Терапевтический архив. 1983. № 9. С. 118–121.
29. Лахина К.Г. Нейрогенные повреждения сердца и влияние на них L-ДОФА: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1973. 21 с.
30. Матлина Э.Ш., Пухова Г.С., Зутлер А.С. Обмен катехоламинов при введении ДОФА intactным крысам и мышечной нагрузке. В кн.: Эндокринные механизмы регуляции приспособления организма к мышечной деятельности. Тарту, 1971. С. 79–95.
31. Нилова Т.Н. Фармакологический анализ экспериментального нейрогенного повреждения поджелудочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1985. 17 с.
32. Окуневич И.В., Сапронов Н.С. Анализ результатов комплексного применения препарата ЛЕВОПА: вклад гипополипидемического действия L-ДОФА в метаболическую терапию больных ишемической болезнью сердца // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2011. Т. 9, № 3. С. 65–70.
33. Орбели Л.А. О некоторых достижениях советской физиологии: избранные труды. Т. 2. Москва; Ленинград: Изд-во АН СССР, 1962. С. 587–606.
34. Склютаускас И.Г. К вопросу о патогенезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В кн.: Актуальные вопросы гастроэнтерологии и нефрологии. Вильнюс: Минтис, 1966. С. 138–144.
35. Шабак-Спасский П.С. Изменение метаболизма миокарда и применение нейротропных средств при тонзиллогенной миокардиодистрофии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1982. 15 с.
36. Щедрунов В.В., Заводская И.С., Забродин О.Н. Комбинированное применение центрального холинолитика амедина и прекурзора норадреналина диоксифенилаланина (ДОФА) при лечении язвенной болезни // Советская медицина. 1975. № 2. С. 13–16.
37. De Robertis E., Vaz Ferreira A. A multivesicular catechol-containing body of the adrenal medulla of the rabbit // Exp. Cell. Res. 1957. Vol. 12, N 3. P. 575–581. doi: 10.1016/0014-4827(57)90173-8
38. Doteuchi M. Studies on the experimental gastrointestinal ulcers produced by reserpine and stress. I. Relationship between production of ulcers and changes in tissue monoamines // Jpn J Pharmacol. 1967. Vol. 17, N 4. P. 638–647. doi: 10.1254/jjp.17.638
39. Doteuchi M. Studies on the experimental gastrointestinal ulcers produced by reserpine and stress // Jap J Pharmacol. 1968. Vol. 18, N 2. P. 175–184. doi: 10.1254/jjp.18.175.
40. Euler, U.S. von, Uddén, P. Increase in noradrenaline content of organs after administration of DOPA in the cat // Experientia. 1951. Vol. 7. P. 465–466. doi: 10.1007/BF02168698
41. Gey K.F., Pletscher A. Distribution and metabolism of DL-3,4-dihydroxy [2-¹⁴C]-phenilalanin in rat tissues // Biochem. J. 1964. Vol. 92. P. 300–308. doi: 10.1042/bj0920300
42. Goodall Mc.C., Kirshner N. Biosynthesis of epinephrine and norepinephrine by sympathetic nerves and ganglia // Circulation. 1958. Vol. 17, N 3. P. 366–371. DOI: 10.1161/01.cir.17.3.366.
43. Greenacre J. K., Coxon A., Petrie A., et al. Comparison of levodopa with carbidopa or benserazide in parkinsonism // Lancet. 1976. Vol. 21, N 2. (7982). P. 381–384. doi: 10.1016/s0140-6736(76)92403-x
44. Kondo T. Levodopa therapy from the neuroprotection viewpoint // J Neurol. 2005. Vol. 252. Suppl. 4. P. 32–36. doi: 10.1007/s00415-005-4007-6
45. Roth R.H., Stone E.A. The action of reserpine on noradrenaline biosynthesis in sympathetic nerve tissue // Biochem Pharmacol. 1968. Vol. 17, N 8. P. 1581–1590. doi: 10.1016/0006-2952(68)90218-9
46. Schmitt H., Fenard S. Localization of the site of the central sympatho-inhibitory action of L-Dopa in dogs and cats // Eur J Pharmacol. 1973. Vol. 22, N. 2. P. 212–216. doi: 10.1016/0014-2999(73)90016-2
47. Watanabe A. M., Judy W.V., Cardon P.V. Effect of L-DOPA on blood pressure and sympathetic nerve activity after decarboxylase inhibition in cats // J Pharmacol Exp Ther. 1974. Vol. 188, N 1. P. 107–113.

REFERENCES

1. Avakyan OM. Effect of catecholamines, their precursors and transformation products on the transmission of excitation from the sympathetic nerve to effectors. In: *Proceedings of scientific conference "Regulatory function of biogenic amines", Leningrad, 1–3 Dec, 1970.* Leningrad: [u. b.]; 1970. P. 5–6. (In Russ.)
2. Anichkov SV, Zavodskaya IS, Moreva EV, et al. *Neurogenic dys-trophies and their pharmacotherapy.* Leningrad: Medicine; 1969. 238 p. (In Russ.)
3. Baranovsky AYU, Smolyaninov AB, Zavodskaya IS, et al. Pre-clinical evaluation of the therapeutic efficacy of L-DOPA in chronic gastric ulcers. *Pathological physiology and experimental therapy.* 1992;36(3):35–37. (In Russ.)
4. Virabyan TL. *Monoaminergic component in the mechanisms of antiulcer action of neurotropic agents* [dissertation abstract]. Yerevan, 1982. 48 p. (In Russ.)

5. Gomazkov OA. *Brain aging and neurotrophins. Cellular and molecular principles of neurotrophic therapy*. Moscow: ICAR Publishing House; 2011. 180 p. (In Russ.)
6. Goncharova VA, Balashova VN, Zavodskaya IS. Effect of exogenous L-DOPA on the state of sympatho-adrenal system of patients with chronic pneumonia with symptoms of diencephalic insufficiency. In: *Proceeding of scientific works. Vol. 5: Problems of pulmonology*. Leningrad; 1975. P. 79–84. (In Russ.)
7. Grechishkin LL. Pepsin-forming ability of the gastric mucosa under the action of DOPA and alpha-methyl-DOPA. *Pharmacology and toxicology*. 1969;32(5):556–558. (In Russ.)
8. Grokhovsky LP. *Biogenic amines (serotonin, catecholamines) and their role in the pathogenesis of peptic ulcer disease and chronic gastritis* [dissertation abstract]. Leningrad; 1972. 30 p. (In Russ.)
9. Denisik LN. Effectiveness of L-DOPA in peptic ulcer disease. In: *Proceeding of scientific works of GIDUV: Modern methods of treatment of gastric and duodenal ulcer disease*. Leningrad; 1977. P. 28–29. (In Russ.)
10. Dorofeev GI, Kozhemyakin LA, Ivashkin VT. *Cyclic nucleotides and adaptation of the organism*. Leningrad: Nauka; 1978. 182 p. (In Russ.)
11. Zabrodin ON. Effect of DOPA and reserpine on the development of gastric neurogenic dystrophy. *Pharmacology and toxicology*. 1969;32(5):559–561. (In Russ.)
12. Zabrodin ON. Effect of DOPA and tyrosine on healing of gastric wall ulcers and noradrenaline content in it. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1971;72(10):32–34. (In Russ.)
13. Zabrodin ON. Pharmacologic analysis of the participation of endogenous noradrenaline in the reverse development of gastric neurogenic dystrophy. *Pharmacology and toxicology*. 1972;35(5):606–610. (In Russ.)
14. Zabrodin ON. *Role of adrenergic mechanisms in the development and healing of experimental neurogenic lesions of gastric mucosa (pharmacological analysis)* [dissertation abstract]. Leningrad; 1982. 41 p. (In Russ.)
15. Zabrodin ON. The problem of nerve trophics in the works of S.V. Anichkov and his school. *Physiological Journal of the USSR named after I.M. Sechenov*. 1993;79(12):109–114. (In Russ.)
16. Zabrodin ON, Bertash VI. Effect of L-DOPA on healing of neurogenic dystrophic lesions of gastric mucosa in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1976;82(11):1347–1349. (In Russ.)
17. Zabrodin ON, Strashnov VI, Zaskalko NI, et al. Comparative evaluation of anesthesia methods for closed mitral commissurotomy. *Grekov's bulletin of surgery*. 1981;128(8):75–80. (In Russ.)
18. Zabrodin ON, Strashnov VI. The role of sympathetic nervous system in the development and prevention of erosive and ulcerative lesions of gastroduodenal mucosa. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2016;13(2):50–56. (In Russ.) EDN: VTNNHV
19. Zabrodina SK. *Norepinephrine and adrenaline content in myocardium and their excretion with urine during cardiac surgeries (Clinical and experimental study)* [dissertation abstract]. Leningrad; 1972. 16 p. (In Russ.)
20. Zavodskaya IS, Sibirkin NV, Egorova GI, et al. Treatment of peptic ulcer disease with L-DOPA. *Therapeutic archive*. 1976;48(5):79–82. (In Russ.)
21. Zavodskaya IS, Moreva EV, Novikova NA. *Influence of neurotropic agents on neurogenic heart lesions*. Moscow: Medicine; 1977. 192 p. (In Russ.)
22. Zavodskaya IS, Zabrodin ON, Zaskalko NI. The effect of L'DOPA upon the catecholamines contents, ultrastructure and contractile ability of the myocardium in heart operations. *Grekov's bulletin of surgery*. 1978;120(2):13–18. EDN: ZYPMUD
23. Zavodskaya IS, Moreva EV. *Pharmacologic analysis of the mechanism of stress and its consequences*. Leningrad: Medicine; 1981; 214 p. (In Russ.)
24. Zavodskaya IS, Shchedrunov VV, Moreva EV. Effect of levopa on the energy metabolism of the gastric mucosa during treatment of gastric ulcer (a clinico-experimental investigation). *Vrachebnoe delo*. 1985;(2):26–30. EDN: FMVSDP
25. Khnychenko LK, Levina LI. L-DOPA in myocardial infarction. *The Doctor*. 1992;(3):28–29. EDN: TOTATX (In Russ.)
26. Komarov FI, Zavodskaya IS, Moreva EV, et al. *Neurogenic mechanisms of gastroduodenal pathology (experimental and clinical data)*. Moscow: Medicine; 1984. 240 p. (In Russ.)
27. Korhov VV. *Neurogenic liver dystrophy and its pharmacology*. Leningrad: Medicine; 1974. 216 p. (In Russ.)
28. Krylov AA, Zarembsky RA, Reshetneva EM. Effect of conservative treatment and vagotomy in patients with duodenal ulcers on the components of the cAMP system in the mucosa and gastric contents. *Therapeutic archive*. 1983;55(9):118–121. (In Russ.)
29. Lahina KG. *Neurogenic cardiac lesions and the effect of L-DOPA on them* [dissertation abstract]. Leningrad; 1973. 21 p. (In Russ.)
30. Matlina ES, Pukhova GS, Zutler AS. Catecholamine metabolism during DOPA administration to intact rats and muscle load. In: *Endocrine mechanisms of regulation of adaptation of the organism to muscular activity*. Tartu; 1971. P. 79–95. (In Russ.)
31. Nilova TN. *Pharmacologic analysis of experimental neurogenic damage of the pancreas* [dissertation abstract]. Leningrad; 1985. 17 p. (In Russ.)
32. Okunevich IV, Sapronov NS. The analysis of the combined application of levopa: the contribution of the hypolipidemic property of L-DOPA on the metabolic action in patients with cardiac heart disease. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2011;9(3):65–70. EDN: OUNJPX
33. Orbeli LA. *On some achievements of Soviet physiology: selected works. Vol. 2*. Moscow, Leningrad: AS USSR Publ.; 1962. P. 587–606. (In Russ.)
34. Sklutauskas IG. To the question of pathogenesis of gastric and duodenal ulcer disease. In: *Actual questions of gastroenterology and nephrology*. Vilnius: Минтис; 1966. P. 138–144. (In Russ.)
35. Shabak-Spassky PS. *Changes in myocardial metabolism and the use of neurotropic agents in tonsillogenic myocardiodystrophy* [dissertation abstract]. Leningrad; 1982. 15 p. (In Russ.)
36. Shchedrunov VV, Zavodskaya IS, Zabrodin ON. Combined use of central cholinolytic amedine and noradrenaline precursor dioxypheylalanine (DOPA) in the treatment of peptic ulcer disease. *Soviet Medicine*. 1975;(2):13–16. (In Russ.)
37. De Robertis E, Vaz Ferreira A. A multivesicular catechol-containing body of the adrenal medulla of the rabbit. *Exp Cell Res*. 1957;12(3):575–581. doi: 10.1016/0014-4827(57)90173-8
38. Doteuchi M. Studies on the experimental gastrointestinal ulcers produced by reserpine and stress. I. Relationship between production of ulcers and changes in tissue monoamines. *Jpn J Pharmacol*. 1967;17(4):638–647. doi: 10.1254/jjp.17.638
39. Doteuchi M. Studies on the experimental gastrointestinal ulcers produced by reserpine and stress. *Jap J Pharmacol*. 1968;18(2):175–184. doi: 10.1254/jjp.18.175

- 40.** von Euler US, Uddén P. Increase in noradrenaline content of organs after administration of DOPA in the cat. *Experientia*. 1951;7:465–466. doi: 10.1007/BF02168698
- 41.** Gey KF, Pletscher A. Distribution and metabolism of DL-3,4-dihydroxy[2-¹⁴C]-phenylalanine in rat tissues. *Biochem J*. 1964;92(2):300–308. doi: 10.1042/bj0920300
- 42.** Goodall MCC, Kirshner N. Biosynthesis of epinephrine and norepinephrine by sympathetic nerves and ganglia. *Circulation*. 1958;17(3):366–371. doi: 10.1161/01.cir.17.3.366
- 43.** Greenacre JK, Coxon A, Petrie A, Reid JL. Comparison of levodopa with carbidopa or benserazide in parkinsonism. *Lancet*. 1976;308(7982):381–384. doi: 10.1016/s0140-6736(76)92403-x
- 44.** Kondo T. Levodopa therapy from the neuroprotection viewpoint. *J Neurol*. 2005;252(S4):32–36. doi: 10.1007/s00415-005-4007-6
- 45.** Roth RH, Stone EA. The action of reserpine on noradrenaline biosynthesis in sympathetic nerve tissue. *Biochem Pharmacol*. 1968;17(8):1581–1590. doi: 10.1016/0006-2952(68)90218-9
- 46.** Schmitt H, Schmitt MH, Fenard S. Localization of the site of the central sympatho-inhibitory action of L-DOPA in dogs and cats. *Eur J Pharmacol*. 1973;22(2):212–216. doi: 10.1016/0014-2999(73)90016-2
- 47.** Watanabe AM, Judy WV, Cardon PV. Effect of L-DOPA on blood pressure and sympathetic nerve activity after decarboxylase inhibition in cats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1974;188(1):107–113.

ОБ АВТОРЕ

Олег Николаевич Забродин, д-р мед. наук,
адрес: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8;
е-mail: ozabrodin@yandex.ru

AUTHOR INFO

Oleg N. Zabrodin, MD, Dr. Sci. (Medicine),
address: 6–8 Lva Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russia;
е-mail: ozabrodin@yandex.ru

УДК 621.092

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635868>

Влияние нового антагониста грелиновых рецепторов агрелакса на компульсивное переедание, вызванное острым и хроническим стрессами у крыс

Н.Д. Надбитова¹, С.С. Пюрвеев^{1,2}, М.А. Нетеса¹, А.А. Лебедев¹, П.Д. Шабанов¹¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Сильные и продолжительные стрессы могут быть опасны как для психологического, так и физического здоровья человека. Нередко стресс приводит к развитию или усугублению компульсивного переедания. Компульсивное переедание характеризуется рецидивирующими эпизодами поедания большого объема пищи с чувством утраты контроля над собой.

Цель — изучить действие антагониста рецепторов грелина агрелакса на компульсивное переедание, вызванное острым и хроническим стрессами у крыс.

Материалы и методы. В исследовании было задействовано 150 самцов и 15 самок крыс линии Вистар. Для моделирования компульсивного переедания животные получали высококалорийную смесь на основе шоколадной пасты 3 раза в неделю при сохранении свободного доступа к стандартному корму и воде. Компульсивность в поведении оценивали с помощью теста закапывания шариков. В качестве стрессорных воздействий для разных групп животных использовали материнскую депривацию, электростимуляцию конечностей, частичную сенсорную и полную внутривидовую изоляцию, острый витальный стресс. Антагонист рецепторов грелина агрелакс вводили интраназально 1 мкг/1 мкл, по 10 мкл в каждую ноздрю в течение 7 дней.

Результаты. Проведена оценка компульсивного поведения в тесте закапывания шариков. Опытная группа животных, получающая высококалорийное питание, закапывала достоверно большее количество шариков, чем контрольная ($p < 0,01$). После 7-дневного курса агрелакса количество закопанных шариков значительно снижалось, доходя до значений контрольной группы ($p < 0,05$). Отработана методика компульсивного переедания у крыс при выдаче высококалорийной пищи 3 раза в нед. После 7-дневного курса агрелакса потребление высококалорийной пищи достоверно снижалось ($p < 0,05$). Воздействие электростимуляции конечностей значительно увеличивало количество съедаемой высококалорийной пищи ($p < 0,05$). После 7-дневного курса агрелакса потребление высококалорийной пищи достоверно снижалось ($p < 0,01$). Стресс материнской депривации значительно увеличивал потребление высококалорийной пищи ($p < 0,001$). После 7-дневного курса агрелакса, потребление высококалорийной пищи снижалось до показателей контрольной группы. У животных, выращенных в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции, применение агрелакса не дало выраженного эффекта снижения количества потребляемой высококалорийной пищи. У животных, перенесших острое витальное воздействие, применение агрелакса не снижало количества потребляемой высококалорийной пищи.

Выводы. Полученные данные предполагают новые пути синтеза фармакологических средств пептидной природы на основе грелина и его антагонистов для коррекции пищевой зависимости.

Ключевые слова: компульсивное переедание; материнская депривация; электростимуляция конечностей; социальная изоляция; витальный стресс; закапывание шариков; агрелакс; грелин.

Как цитировать

Надбитова Н.Д., Пюрвеев С.С., Нетеса М.А., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Влияние нового антагониста грелиновых рецепторов агрелакса на компульсивное переедание, вызванное острым и хроническим стрессами у крыс // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 3. С. 199–210.
DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635868>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635868>

Effects of the new ghrelin receptor antagonist agrelax on compulsive overeating induced by acute and chronic stress in rats

Natalia D. Nadbitova¹, Sarng S. Pyurveev^{1,2}, Mariya A. Netesa¹,
Andrei A. Lebedev¹, Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Intense and prolonged stress can be detrimental to both psychological and physical health. Stress often leads to the development or worsening of compulsive overeating. Compulsive overeating is characterized by recurrent episodes of consuming large amounts of food, accompanied by a sense of loss of control.

AIM: To study the effects of the ghrelin receptor antagonist agrelax on compulsive overeating induced by acute and chronic stress in rats.

MATERIALS AND METHODS: The study involved 150 male and 15 female Wistar rats. To simulate compulsive overeating, the animals received a high-calorie mixture based on chocolate paste three times a week, while maintaining free access to standard food and water. Compulsive behavior was assessed using the marble burying test. Different groups of animals were exposed to various stressors, including maternal deprivation, limb electrical stimulation, partial sensory and complete social isolation, and acute vital stress. Agrelax, a ghrelin receptor antagonist, was administered intranasally at a dose of 1 µg/µL, 10 µL in each nostril, for 7 days.

RESULTS: Compulsive behavior was evaluated using the marble burying test. The experimental group on a high-calorie diet buried significantly more marbles than the control group ($p < 0.01$). After a 7-day course of Agrelax, the number of buried marbles significantly decreased, reaching the control group values ($p < 0.05$). A model of compulsive overeating in rats was successfully developed by providing high-calorie food three times a week. After a 7-day course of Agrelax, the consumption of high-calorie food significantly decreased ($p < 0.05$). Limb electrical stimulation significantly increased the consumption of high-calorie food ($p < 0.05$). After a 7-day course of Agrelax, the consumption of high-calorie food significantly decreased ($p < 0.01$). Maternal deprivation stress significantly increased the consumption of high-calorie food ($p < 0.001$). After a 7-day course of Agrelax, the consumption of high-calorie food decreased, reaching the control group values. In animals raised under partial sensory and complete social isolation, Agrelax did not significantly reduce the consumption of high-calorie food. In animals subjected to acute vital stress, Agrelax did not reduce the consumption of high-calorie food.

CONCLUSIONS: The data obtained suggest new ways for synthesizing peptide pharmacological agents based on ghrelin and its antagonists to treat eating disorders.

Keywords: compulsive overeating; maternal deprivation; limb electrical stimulation; social isolation; vital stress; marble burying test; agrelax; ghrelin.

To cite this article

Nadbitova ND, Pyurveev SS, Netesa MA, Lebedev AA, Shabanov PD. Effects of the new ghrelin receptor antagonist agrelax on compulsive overeating induced by acute and chronic stress in rats. *Psychopharmacology and biological narcoLOGY*. 2024;15(3):199–210. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635868>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Всемирная организация здравоохранения определяет избыточный вес и ожирение как состояния, характеризующиеся аномальным или чрезмерным накоплением жира, которое может ухудшить здоровье [1]. Ожирение возникает в результате устойчивого положительного энергетического баланса, при котором чрезмерное потребление калорий превышает затраты энергии [2]. Ожирение связано с увеличением заболеваемости патологическими состояниями, включая сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания и рак, а также существенно снижает продолжительность жизни [3–6].

Медикаментозное лечение ожирения — это развивающаяся отрасль фармакологии, обремененная серьезными побочными эффектами лекарственных средств и испытывающая трудности из-за отсутствия данных о долгосрочном влиянии лекарств на связанные с ожирением заболеваемость и смертность. Препарат для лечения ожирения сибутрамин вызывает проблемы со стороны сердечно-сосудистой системы [7], а препарат римонабант повышает склонность к суицидам [8]. Орлистат, специфический ингибитор кишечных липаз [9], используется для коррекции ожирения. Однако большая частота развития ярких клинически значимых побочных эффектов, в основном со стороны желудочно-кишечного тракта, затрудняет широкое применение препарата в клинической практике [10, 11].

Препарат с наименьшими побочными эффектами семаглутид, агонист рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1R), может применяться только на фоне физической нагрузки и низкокалорийной диеты [12].

Новые возможности в лечении ожирения появились благодаря открытию влияния орексигенных пептидов, грелина, орексинов и обестатина в механизмы пищевого поведения [13, 14].

Грелин — пептидный гормон, который вырабатывается в слизистой оболочке желудка и дугообразном ядре гипоталамуса, состоит из 28 аминокислот и включает 3 изоформы: ацилированный грелин, неацилированный (деацил-грелин) и обестатин [15]. Рецептор грелина имеет две молекулярные формы: GHSR1A и GHSR1B, однако биологической активностью обладает только GHSR1A. Рецепторы GHSR1A располагаются в основном в островках поджелудочной железы, надпочечниках, щитовидной железе, миокарде, а также в структурах головного мозга, таких как передняя доля гипофиза, аркуатное ядро гипоталамуса, гиппокамп, черная субстанция, вентральная область покрышки [16]. Грелин участвует в регуляции пищевого поведения, зависимости от психостимуляторов и алкоголя [17], массы тела [18], расхода энергии [19], а также влияет на гомеостаз глюкозы [20] и секрецию инсулина [21]. Показано участие грелина в реакциях на стрессорные воздействия [22]. У пациентов с диагнозом компульсивного переедания наблюдались низкие уровни периферического

грелина перед едой, что может быть связано с нейрохимическими механизмами данного расстройства [16].

Пищевая зависимость еще не признана в DSM-5 (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания) как самостоятельное заболевание, однако наблюдается определенное сходство между некоторыми расстройствами пищевого поведения и расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ [23, 24]. Эти сходства включают в себя чувство тяги, снижение контроля над потреблением, повышенную импульсивность и изменение чувствительности к вознаграждению. Компульсивное переедание и нервная булимия предложены как фенотипы, способные отражать эти сходства в большей степени.

Компульсивное переедание — наиболее распространенное расстройство пищевого поведения, характеризующееся повторяющимися эпизодами переедания, во время которых человек потребляет чрезмерное количество еды при отсутствии голода. Эпизоды переедания обычно сопровождаются чувством отсутствия контроля с неспособностью воздержаться от еды или остановиться после ее начала [24]. Как и психоактивные вещества, технологически переработанная пища содержит повышенные дозы потенциально аддитивных веществ (например, очищенные углеводы), которые быстро абсорбируются и могут быстро оказывать эффект на центральную нервную систему. В эксперименте крысы предпочитали сахарин, а не кокаин, когда им предоставляется выбор [25].

В настоящее время только 1 препарат (лиздексамфетамин димезилат) был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 2015 г. для лечения компульсивного переедания [26]. Однако его использование ограничено побочными эффектами, включая высокий риск злоупотребления и риска сердечно-сосудистых заболеваний [27].

Для грызунов был разработан ряд моделей компульсивного переедания. Наибольший интерес представляет модель с ограниченным доступом, включающая прерывистое воздействие источника жира, чтобы вызвать эпизоды переедания [28–30].

Сильные и продолжительные стрессы могут быть опасны как для психологического, так и физического здоровья человека. Катализатором стрессового расстройства может выступать травматическое переживание, в том числе витальный стресс или стресс смертельно опасных ситуаций, характеризующийся переживанием ситуации угрозы собственной жизни, с быстрой динамикой, значительной утратой функциональных резервов организма и «следом реакций» в отсроченный период [31]. Наиболее часто витальный стресс может возникать у участников вооруженных конфликтов [32].

Не менее актуальными представляются стресс социальной изоляции, в связи с ограничительными мерами при COVID-19 [33], и стресс материнского пренебрежения,

который все чаще наблюдается в социуме с активным развитием технологий. К сожалению, нередко наблюдается проявление большего интереса матери к смартфону, чем к собственному ребенку, что не может не накладывать след на формирующуюся психику детей.

Негативное влияние стресса на организм сравнимо с рисками, которые возникают при употреблении алкоголя и психоактивных веществ. Последствия перечисленных стрессов — нарушение сна, недостаток двигательной активности и расстройства пищевого поведения — нередко приводят к ожирению.

Нейромедиатор дофамин играет ключевую роль в системе вознаграждения мозга. В экспериментах показано, что метаболические цепи гипоталамуса взаимодействуют с дофаминовой системой мозга для регуляции пищевого поведения [34, 35]. Установлено, что схема вознаграждения мозга, связанная с компульсивным перееданием, аналогична схеме зависимости от психоактивных веществ. Иммуноферментный анализ показал, что масса тела крыс отрицательно коррелирует с уровнем D2-рецепторов. Другими словами, чем масса крысы больше, тем меньше плотность D2-рецепторов в полосатом теле [36].

Прерывистый режим питания вкусной пищей вызвал повышенную активацию рецепторов дофамина D1 и μ 1-опиоидного рецепторов, а также сниженное связывание с рецепторами дофамина D2 в дорсальном полосатом теле [10].

Существующие терапевтические подходы с целью коррекции избыточного веса и ожирения не всегда приводят к существенному клиническому и физиологическому эффекту, что обуславливает актуальность поиска новых лечебных подходов для медикаментозной коррекции ожирения. Кроме того, имеющиеся лекарственные средства для лечения ожирения предполагают пероральные или инъекционные пути введения, как и многие экспериментальные препараты. Поэтому, представляется крайне необходимой разработка инновационных, эффективных и безопасных фармакологических подходов, обеспечивающих качественное снижение веса.

Цель исследования — изучить действие антагониста рецепторов грелина агрелакса на компульсивное переедание, вызванное острым и хроническим стрессами у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании было задействовано 150 самцов и 15 самок крыс линии Вистар массой 200–250 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в условиях вивария в стандартных пластмассовых клетках при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света в режиме 8:00–20:00 при температуре 22 ± 2 °C. В ходе опыта были соблюдены принципы гуманного отношения к лабораторным крысам в соответствии

с правилами лабораторной практики (приказ Минздрава России от 19.06.2003 № 267).

Животные после поступления из питомника проходили 2-недельный карантин в соответствующем блоке вивария.

Самок крыс линии Вистар содержали в пластиковых клетках (размеры 40×50×20 см) по 5 особей с доступом к воде и пище *ad libitum*. В каждую клетку подсаживали по 1 самцу, на следующий день у самок производили забор вагинальных мазков с целью обнаружения сперматозоидов и методом световой микроскопии фиксировали наступление беременности, это считали нулевым днем. После наступления беременности животных помещали в индивидуальную клетку. Беременность протекала 20 ± 2 дня.

Модель материнской депривации. Крыс со 2-го по 12-й день постнатального периода помещали в индивидуальные пластиковые стаканы на 180 мин 10 дней подряд. Зрительный контакт с матерью был исключен. После материнской депривации и молочного вскармливания крыс выращивали в стандартных клетках по 5 особей в каждой. В опыте использовали самцов в возрасте 90–100 дней и весом 200–250 г [37].

Выращивание животных в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции. Социальная изоляция в онтогенезе может изменять психоэмоциональный статус животных и вызывать нарушения в нейромедиаторных системах мозга, при становлении нейроэндокринных взаимодействий, что ведет в дальнейшем к стойкой модификации нейроэндокринных, иммунных и висцеральных реакций взрослого организма [38]. Пометы крыс отсаживали от матерей на 21-й день жизни в индивидуальные пластмассовые клетки размерами 40×30×25 см. С 93-го дня жизни крыс брали в основной эксперимент.

Крысы, участвующие в эксперименте, были разделены на 5 групп:

- 1) без стрессорных воздействий ($n = 30$);
- 2) перенесшие стресс материнской депривации ($n = 30$);
- 3) выращенные в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции ($n = 30$);
- 4) получающие электростимуляцию конечностей ($n = 30$);
- 5) перенесшие острое витальное воздействие ($n = 30$).

Каждая группа в свою очередь была разделена на 2 подгруппы:

- 1) интактные животные ($n = 10$);
- 2) опытная группа — животные, получающие доступ к сладкой предпочтительной пище 3 раза в неделю ($n = 20$);

Для моделирования компульсивного переедания опытная группа получала дополнительное питание высококалорийной предпочтительной пищей 3 раза в неделю с доступом на 1 ч. На протяжении всего эксперимента сохранялся свободный доступ к воде и стандартному гранулированному корму. Высококалорийная пища представляла собой пасту, приготовленную путем смешивания

шоколадного пасты, измельченного гранулированного корма для крыс и воды в следующем соотношении по весу: 52 % шоколадной пасты, 33 % пищевых гранул и 15 % воды. Калорийность рациона при этом составляла 3,63 ккал/г. Перед сеансом переедания стандартную пищу для грызунов, присутствующую в каждой клетке, взвешивали, чтобы оценить потребление пищи за 24 ч на следующий день. Фиксировали следующие параметры: количество съеденного стандартного корма; количество съеденной шоколадной пасты за 1 ч доступа, вес животных (1 раз в неделю в строго установленный день) [39].

Тест закапывания шариков (marble test). Этот тест предложен как модель обсессивно-компульсивного расстройства, связанного с навязчивыми идеями и действиями [40]. В клетку размерами 20×25×17 см насыпали опилки слоем 5 см, сверху равноудаленно раскладывали 20 стеклянных шариков диаметром 1 см. Крысу помещали в клетку на 30 мин. По истечении этого времени подсчитывали число шариков, закрытых опилками более чем на 2/3 [41, 42]. В данном эксперименте каждое животное тестировали 3 раза.

Электростимуляция конечностей крыс (Foot-shock — FS). FS уже более 100 лет является широко используемым методом создания измеримого дискомфорта у животных. Для проведения стрессового воздействия животное помещали в специальную камеру с электрифицированным полом, в которой производили электростимуляцию конечностей с силой тока 0,6 мА в течение 30–60 с [43]. Камера для проведения FS, использованная в эксперименте, сконструирована сотрудниками ИМЭ.

Эксперименты проводили циклами по 5 дней. Действие стресса и препарата на поведение крыс оценивали на 5-й день. В 1-й день крысам выдавали шоколадно-кормовую смесь без дополнительных воздействий, как описано выше. На 3-й день за 1 ч до кормления лакомством крысам проводили электростимуляцию конечностей в течение 30 с, а на 5-й день — в течение 1 мин. Препараты вводили интраназально на 5-й день спустя 30 мин после FS и за 30 мин до кормления смесью соответственно.

Метод моделирования психической травмы. Под психической травмой понимается сильное, непродолжительное воздействие внешних отрицательных обстоятельств, приводящее к развитию негативных эмоциональных реакций типа страха, тревоги, ужаса, отчаяния и других и формированию соматических нарушений (МКБ-10, 1993). Психическую травму моделировали стрессирующим воздействием, суть которого состояла в переживании животным обстоятельств гибели партнера от действий хищника [44]. Применяли острую однократную психотравмирующую ситуацию. Группу из 20–22 крыс помещали в террариум (размеры 1,2×0,7×1 м) к тигровому питону. Питон удушал и заглатывал одно из животных в присутствии остальных, которые переживали ситуацию гибели сородича. В ходе эксперимента регистрировали следующие поведенческие акты: локомоцию, обнюхивание, движение на месте,

вертикальную стойку, груминг, фризинг, покой — сидит спокойно в неподвижной позе. После этого крыс забирали из террариума и на протяжении нескольких дней проводили тестирование поведения.

В отделе нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ИЭМ с помощью ген-инженерного метода был синтезирован пептидный аналог антагониста грелина агрелакс 1 мкг/1 мкл, который на 6-й неделе эксперимента половине опытной группы интраназально вводили в каждую ноздрю в течение 7 дней.

Статистическая обработка. Нормальность распределения данных в выборках проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальности распределения для выявления статистических различий в нескольких группах использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, а для сравнения двух групп — *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. При отсутствии нормальности распределения применяли непараметрический аналог дисперсионного анализа. Для парного сравнения применяли критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости 95 % ($p < 0,05$). Статистическую обработку данных осуществляли с использованием Graph Pad Prism v.6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При исследовании компульсивного поведения в тесте закапывания шариков опытная группа животных, получавшая дополнительное высококалорийное питание, закапывала значимо большее число шариков ($p < 0,01$), чем контрольная группа, что говорит о повышенном компульсивном поведении и подтверждает выработку компульсивного переедания. После 7-дневного курса введения агрелакса количество закопанных шариков снижалось до контрольных показателей ($p < 0,05$), что указывает на снижение проявлений компульсивного поведения (рис. 1).

При изучении компульсивного переедания у крыс было

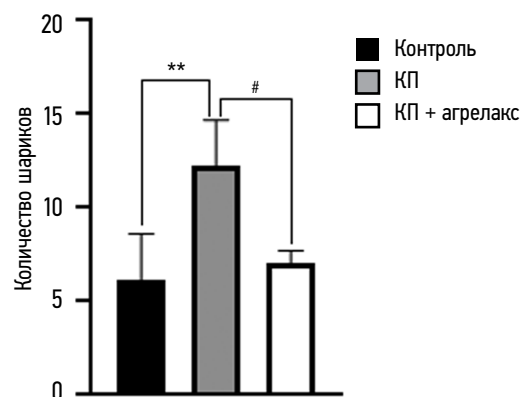


Рис. 1. Оценка компульсивного поведения в тесте закапывания шариков. КП — компульсивное переедание. ** $p < 0,01$; # $p < 0,05$
Fig. 1. Compulsive behavior assessment in the marble burying test. КП — compulsive overeating. ** $p < 0,01$; # $p < 0,05$

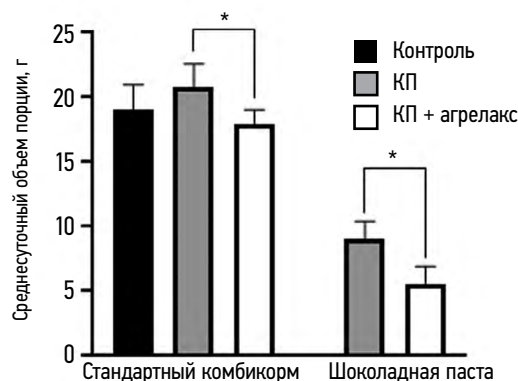


Рис. 2. Влияние грелакса на потребление стандартного брикетированного корма и высококалорийной пищи у крыс в модели компульсивного переедания (КП). * $p < 0,05$

Fig. 2. Effects of agrelax on the consumption of standard pelleted and high-calorie food in the compulsive overeating rat model (КП). * $p < 0,05$

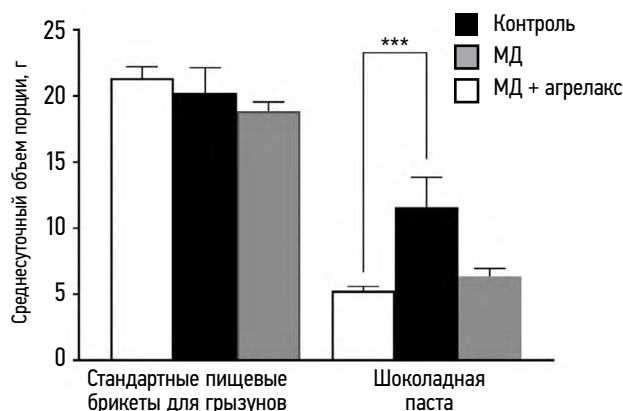


Рис. 4. Оценка действия нового антагониста грелиновых рецепторов агрелакса на потребление стандартного корма и компульсивное переедание у крыс, выращенных в условиях материнской депривации (МД). Показано среднее суточное потребление. *** $p < 0,001$ относительно контрольной (интактной) группы животных

Fig. 4. Effects of the new ghrelin receptor antagonist Agrelax on the consumption of standard food and compulsive overeating in rats raised under maternal deprivation (МД) conditions. Average daily intake is shown *** $p < 0.001$ compared to the control (intact) group of animals

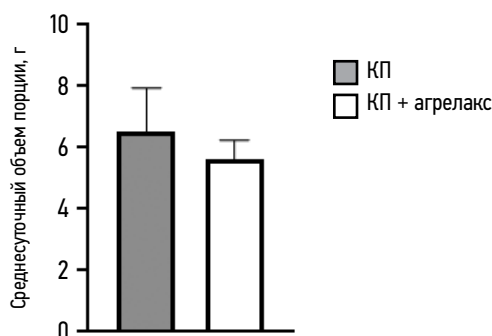


Рис. 5. Оценка действия агрелакса на компульсивное переедание (КП) у крыс, выращенных в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции

Fig. 5. Effects of agrelax on compulsive overeating (КП) in rats kept under partial sensory and complete social isolation

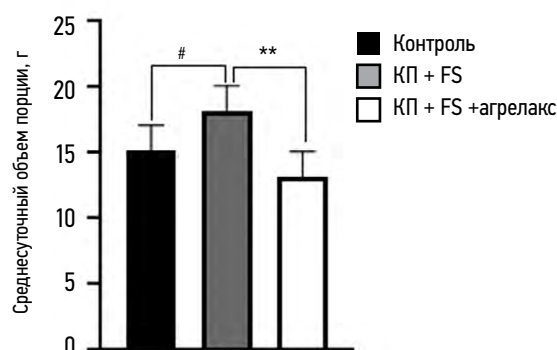


Рис. 3. Оценка действия электростимуляции конечностей и агрелакса на потребление шоколадно-кормовой смеси в модели компульсивного переедания (КП) у крыс. FS — электростимуляция конечностей. # $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Fig. 3. Effects of limb electrical stimulation and agrelax on the consumption of chocolate-feed mix in the compulsive overeating (КП) rat model. # $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

показано среднее количество съедаемой предпочтительной высококалорийной смеси $9,1 \pm 0,6$ г. После 7-дневного курса агрелакса потребление высококалорийной пищи достоверно снижалось ($p < 0,05$) до $5,6 \pm 0,6$ г. Несмотря на дополнительное высококалорийное питание, суточное потребление стандартного корма в опытной группе не отличалось относительно контрольной группы. После 7-дневного курса введения агрелакса потребление стандартного корма снижалось ($p < 0,05$), при этом достоверно не отличаясь от потребления стандартного корма интактными животными (рис. 2).

Воздействие FS значительно увеличивало среднее количество съедаемой предпочтительной высококалорийной смеси ($p < 0,05$). Интраназальное введение агрелакса достоверно уменьшало ($p < 0,01$) среднее количество съеденного лакомства (рис. 3)

При изучении влияния материнской депривации на потребление стандартного корма было показано, что среднее суточное потребление предпочтительной высококалорийной пищи не изменялось относительно КГ, а потребление увеличивалось ($p < 0,001$) относительно КГ. После введения агрелакса потребление шоколадно-кормовой смеси снижалось до показателей контрольной группы (рис. 4).

У животных выращенных в условиях частичной сенсорной и полной внутривидовой изоляции, применение агрелакса не дало выраженного эффекта снижения количества потребляемой шоколадно-кормовой смеси (рис. 5).

У животных, перенесших острое витальное воздействие, применение агрелакса не снижало количества потребляемой шоколадно-кормовой смеси (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе производили выработку компульсивного переедания с помощью метода переедания высококалорийной пищи. Эпизоды переедания вызывали

после использования прерывистого воздействия источника углеводов и жиров в модели компульсивного переедания с ограниченным доступом [28, 30]. В подтверждение преимущества использования прерывистого режима подачи пищи при выработке компульсивного переедания свидетельствуют полученные нами ранее данные о снижении потребления высококалорийной пищи у крыс после материнской депривации с ежедневным рационом питания [37]. Дополнительная оценка компульсивного поведения в процессе эксперимента помогла установить выработку компульсивного переедания и оценить его динамику при введении агрелакса. В работах последних лет показано участие грелиновой системы в механизмах реализации реакции на стресс. Так, антагонист грелиновых рецепторов D-Lys GHRP-6 снижал повышенное компульсивное поведение, вызванное психотравмирующим воздействием переживания гибели партнера [45]. Обсессивно-компульсивное расстройство интерпретируется как состояние, связанное с появлением навязчивых и тревожных мыслей (обсессии), которые сопровождаются навязчивым поведением (компульсии), направленным на снижение тревоги [46]. Основу фармакотерапии обсессивно-компульсивного расстройства составляют антидепрессанты, анксиолитики бензодиазепинового ряда и низкие дозы нейролептиков [46–48]. Эти препараты разнятся по спектру действия и эффектам, а также имеют большое количество нежелательных побочных эффектов, что не снимает с повестки дня поиск новых действенных лекарственных средств терапии обсессивно-компульсивного расстройства, в том числе по способности проявлять антикомпульсивную активность в эксперименте. Разработанный в ИЗМ препарат агрелакс имеет ряд преимуществ. Благодаря своей пептидной природе доступен интраназальный путь введения препарата, что позволяет не только уменьшить дозу вводимого вещества и быстро достичь центрального действия, но и значительно снизить возможные токсические эффекты.

В данном исследовании закапывание шариков позволяет оценить проявления компульсивности у крыс. Тест традиционно применяется для исследования выраженности компульсивного поведения грызунов и для скрининга антикомпульсивных препаратов [42, 49, 50]. Считается, что животные используют доступный материал подстилки, чтобы закопать нежелательные источники дискомфорта, находящиеся в домашнем окружении. Число закопанных шариков отражает выраженность стереотипного поведения животного [42]. Эффекты грелина и его аналогов на поведение в тесте закапывания шариков у крыс мало изучены. Подобный эффект вызывают у мышей и крыс анксиолитики, антидепрессанты и нейролептики в малых дозах [47]. Компульсивное поведение служит функциональным элементом аддиктивного поведения и рассматривается как нейробиологический компонент алкогольной, наркотической, игровой и других видов зависимости [51], в том числе пищевой [52].

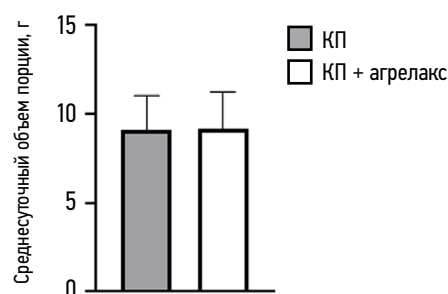


Рис. 6. Оценка действия агрелакса на компульсивное переедание (КП) у крыс, перенесших острое витальное воздействие

Fig. 6. Effects of Agrelax on compulsive overeating (КП) in rats subjected to acute vital stress

Гипоталамус — главная область мозга, участвующая в пищевом поведении. Грелин действует в первую очередь в гипоталамусе и стимулирует поведение приема пищи, направленное на регуляцию энергетического гомеостаза [53]. Значение передачи сигналов грелина в областях мозга за пределами гипоталамуса заключается в его действии на обучение и память, вознаграждение и мотивацию, тревогу и депрессию. Возможными мишенями действия грелина, по-видимому, являются кортиколиберин-продуцирующие нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Показано, что введение грелина активирует эти нейроны [54]. Мишенью действия грелина, по-видимому, служит также система расширенной миндалины, которая включает ядро ложа конечной полоски, центральное ядро миндалины, безымянную субстанцию и оболочку прилежащего ядра [54]. Структуры расширенной миндалины получают входы из дофаминергических нейронов вентральной области покрышки и составляют основную функциональную систему для реализации эмоционально-мотивационных эффектов различных наркотиков [55].

Данные различных исследований свидетельствуют о том, что стресс повышает уязвимость к зависимости. Стресс, вероятно, увеличивает силу вознаграждения, связанную с потреблением аддиктивных веществ, посредством процесса, подобного сенсibilизации [56]. В работе показано, что стресс FS вызывает повышение признаков компульсивного переедания высококалорийной пищи. Интраназальное введение агрелакса снижает проявления пищевой зависимости после электростимуляции конечностей, что предполагает новые пути синтеза и применения фармакологических средств пептидной природы на основе грелина и его антагонистов для коррекции пищевой зависимости.

Хронический стресс материнской депривации у животных является моделью материнского пренебрежения у человека. Анализ данных экспериментальной модели отнятия от матери в раннем онтогенезе доказывает существенное влияние стресса на формирование компульсивного переедания [39]. Ранние психические стрессы оказывают долгосрочное влияние на развитие и социализацию

у детей и подростков, на риск развития расстройств пищевого поведения и приступообразного переедания. В подростковый период происходят гормональные перестройки, дисбаланс процессов возбуждения и торможения, когда важная роль нейрохимических внутримозговых процессов в формировании компульсивного переедания становится критической [39]. Интраназальное введение агрелакса снижает проявления пищевой зависимости, что предполагает новые пути синтеза и применения фармакологических средств пептидной природы на основе грелина и его антагонистов для коррекции пищевой зависимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, интраназальное введение нового антагониста рецепторов грелина агрелакса снижает проявления компульсивного переедания у крыс в условиях прерывистого потребления высококалорийных продуктов и дает новые возможности синтеза и применения фармакологических средств пептидной природы на основе грелина и его антагонистов для коррекции пищевой зависимости. Кроме того, в предложенном исследовании использовали интраназальное введение препарата, что позволяет не только уменьшить дозу вводимого вещества, но и быстро достичь центрального действия, а также значительно снизить возможные токсичные эффекты.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: Н.Д. Надбитова, С.С. Пюрвеев, М.А. Нетеса, А.А. Лебедев — получение и анализ данных, написание статьи; П.Д. Шабанов — разработка общей концепции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. www.who.int [Электронный ресурс]. Obesity and overweight, 2021 [дата обращения: 21.04.2023]. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Westbury S., Oyebo O., van Rens T., Barber T.M. Obesity stigma: causes, consequences, and potential solutions // *Curr Obes Rep.* 2023. Vol. 12, N 1. P. 10–23. doi: 10.1007/s13679-023-00495-3
3. Al-Sulaiti H., Diboun I., Agha M.V., et al. Metabolic signature of obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes // *J Transl Med.* 2019. Vol. 17, N 1. ID 348. doi: 10.1186/s12967-019-2096-8
4. Avgerinos K.I., Spyrou N., Mantzoros C.S., Dalamaga M. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives // *Metabolism.* 2019. Vol. 92. P. 121–135. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.001
5. Lazzaroni E., Ben Nasr M., Loretelli C., et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes // *Pharm Res.* 2021. Vol. 171. ID 105782. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105782
6. Powell-Wiley T.M., Poirier P., Burke L.E., et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* 2021. Vol. 143, N 21. P. e984–e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973
7. Shah M.S., Patel Z.K., Bharucha R., et al. Sibutramine-induced nonischemic cardiomyopathy // *Cureus.* 2022. Vol. 14, N 1. ID e21650. doi: 10.7759/cureus.21650
8. Nguyen T., Thomas B.F., Zhang Y. Overcoming the psychiatric side effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonists: current approaches for therapeutics development // *Curr Top Med Chem.* 2019. Vol. 19, N 16. P. 1418–1435. doi: 10.2174/1568026619666190708164841

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2022-0004 на 2022–2025 гг. «Поиск молекулярных мишеней для фармакологического воздействия при аддиктивных и нейроэндокринных нарушениях и создание новых фармакологически активных веществ, действующих на рецепторы ЦНС».

Этический комитет. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУН «Института экспериментальной медицины», протокол № 2/23 от 15.06.2023.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contributions. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: N.D. Nadbitova, S.S. Pyurveev, M.A. Netesa, A.A. Lebedev — receiving and data analysis, article writing; P.D. Shabanov — development of the general concept.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2022-0004 for 2022–2025 “Search for molecular targets for pharmacological action in addictive and neuroendocrine disorders and creation of new pharmacologically active substances acting on CNS receptors”.

Ethics approval. The present study protocol was approved by the Ethics Committee of the Institute of Experimental Medicine, Protocol No. 2/23 of 06.05.2023.

9. Filippatos T.D., Derdemezis C.S., Gazi I.F., et al. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review // *Drug Saf.* 2008. Vol. 31, N 1. P. 53–65. doi: 10.2165/00002018-200831010-00005
10. Davidson M.H., Hauptman J., DiGirolamo M., et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial // *JAMA.* 1999. Vol. 281, N 3. P. 235–242. doi: 10.1001/jama.281.3.235
11. O'Meara S., Riemsma R., Shirran L. A systematic review of the clinical effectiveness of orlistat used for the management of obesity // *Obes Rev.* 2004. Vol. 5, N 1. P. 51–68. doi: 10.1111/j.1467-789X.2004.00125.x
12. US Food and drug [Электронный ресурс]. Administration, FDA approves new drug treatment for chronic weight management, first since 2014, 2021 [дата обращения: 21.04.2023]. Режим доступа: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>
13. Beck B., Fernet B., StrickerKrongrad A. Peptide S is a novel potent inhibitor of voluntary and fast-induced food intake in rats // *Biochem Biophys Res Commun.* 2005. Vol. 332, N 3. P. 859–865. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.05.029
14. Zhang J., Ren P., Avsian-Kretchmer O., et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake // *Science.* 2005. Vol. 310, N 5750. P. 996–999. doi: 10.1126/science.1117255
15. Chen C.Y., Asakawa M., Fujimiya M., et al. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility // *Pharmacol Rev.* 2009. Vol. 61, N 4. P. 430–481. doi: 10.1124/pr.109.001958
16. Gnanapavan S., Kola B., Bustin S.A., et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans // *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2002. Vol. 87. ID 2988. doi: 10.1210/jcem.87.6.8739
17. Lebedev A.A., Karpova I.V., Bychkov E.R., et al. The ghrelin antagonist [D-LYS3]-GHRP-6 decreases signs of risk behavior in a model of gambling addiction in rats by altering dopamine and serotonin metabolism // *Neurosci Behav Physiol.* 2022. Vol. 52, N 3. P. 415–421. doi: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-259
18. Nass R., Pezzoli S.S., Oliveriet M.C., al. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: A randomized trial // *Ann Intern Med.* 2008. Vol. 149, N 9. P. 601–611. doi: 10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00003
19. Huda M.S.B., Dovey T., Wong S.P., et al. Ghrelin restores "lean-type" hunger and energy expenditure profiles in morbidly obese subjects but has no effect on postgastrectomy subjects // *Int J Obes.* 2009. Vol. 33, N 3. P. 317–325. doi: 10.1038/ijo.2008.270
20. Broglio F., Arvat E., Benso A., et al. Ghrelin, a natural gh secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans // *J Clin Endocrinol Metab.* 2001. Vol. 86, N 10. P. 5083–5086. doi: 10.1210/jcem.86.10.8098
21. Reimer M.K. Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse // *Endocrinology.* 2003. Vol. 144, N 3. P. 916–921. doi: 10.1210/en.2002-220819
22. Ducharme R., Anisman H., Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice // *Eur J Neurosci.* 2010. Vol. 32, N 4. P. 632–639. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x
23. Johnson P.M., Kenny P.J. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats // *Nat Neurosci.* 2010. Vol. 13, N 5. P. 635–641. doi: 10.1038/nn.2519
24. Association A.P. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR. Washington; London, 2013.
25. Lenoir M., Serre F., Cantin L., Ahmed S.H. Intense sweetness surpasses cocaine reward // *PLoS ONE.* 2007. Vol. 2, N 8. ID e698. doi: 10.1371/journal.pone.0000698
26. Heo Y.-A., Duggan S.T. Lisdexamfetamine: a review in binge eating disorder // *CNS Drugs.* 2017. Vol. 31, N 11. P. 1015–1022. doi: 10.1007/s40263-017-0477-1
27. Ward K., Citrome L. Lisdexamfetamine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical efficacy, safety, and tolerability in the treatment of binge eating disorder // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018. Vol. 14, N 2. P. 229–238. doi: 10.1080/17425255.2018.1420163
28. Boggiano M.M., Artiga A.I., Pritchett C.E., et al. High intake of palatable food predicts binge-eating independent of susceptibility to obesity: An animal model of lean vs obese binge-eating and obesity with and without binge-eating // *Int J Obes.* 2007. Vol. 31, N 9. P. 1357–1367. doi: 10.1038/sj.ijo.0803614
29. Corwin R.L., Wojnicki F.H.E. Binge eating in rats with limited access to vegetable shortening // *Curr Protoc Neurosci.* 2006. Vol. 36. P. 9.23B.1–9.23B.11. doi: 10.1002/0471142301.ns0923bs36
30. Moore C.F., Leonard M.Z., Micovic N.M., et al. Reward sensitivity deficits in a rat model of compulsive eating behavior // *Neuropsychopharmacol.* 2020. Vol. 45. P. 589–596. doi: 10.1038/s41386-019-0550-1
31. Ушаков И.Б., Бубеев Ю.А., Красовец С.В., Иванов А.В. Индивидуальные психофизиологические механизмы адаптации при стрессе смертельно опасных ситуаций // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2012. Т. 98, № 1. С. 83–94. EDN: OXHHIZ
32. Евдокимов В.И., Шамрей В.К., Плужник М.С. Развитие направлений научных исследований по боевому стрессу в отечественных статьях с использованием программы VOSviewer (2005–2021 гг.) // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2023. № 2. С. 99–115. EDN: RUXCZT doi: 10.25016/2541-7487-2023-0-2-99-116
33. Sayin Kasar K., Karaman E. Life in lockdown: Social isolation, loneliness and quality of life in the elderly during the COVID-19 pandemic: A scoping review // *Geriatr Nurs.* 2021. Vol. 42, N 5. P. 1222–1229. doi: 10.1016/j.gerinurse.2021.03.010
34. DiLeone R.J., Georgescu D., Nestler E.J. Lateral hypothalamic neuropeptides in reward and drug addiction // *Life Sci.* 2003. Vol. 73, N 6. P. 759–768. doi: 10.1016/s0024-3205(03)00408-9
35. Lutter M., Nestler E.J. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake // *J Nutr.* 2009. Vol. 139, N 3. P. 629–632. doi: 10.3945/jn.108.097618
36. Colantuoni C., Schwenker J., McCarthy J., et al. Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain // *Neuroreport.* 2001. Vol. 12, N 16. P. 3549–3552. doi: 10.1097/00001756-200111160-00035
37. Лебедев А.А., Пюрвеев С.С., Надбитова Н.Д., и др. Снижение компульсивного переедания у крыс, вызванного материнской депривацией в раннем онтогенезе, с применением нового антагониста рецепторов грелина агрелакс // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2023. Т. 21, № 3. С. 255–262. EDN: SLBOTQ doi: 10.17816/RCF562841
38. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Русановский В.В., Стрельцов В.Ф. Поведенческие эффекты кортиколиберина и его

аналогов, вводимых в желудочки мозга крыс // Медицинский академический журнал. 2005. Т. 5, № 3. С. 59–67. EDN: VLHVOZ

39. Piccoli L., Micioni Di Bonaventura M.V., Cifani C., et al. Role of orexin-1 receptor mechanisms on compulsive food consumption in a model of binge eating in female rats // *Neuropsychopharmacology*. 2012. Vol. 37, N 9. P. 1999–2011. doi: 10.1038/npp.2012.48

40. Craft R.M., Howard J.L., Pollard G.T. Conditioned defensive burying as a model for identifying anxiolytics // *Pharmacol Biochem Behav*. 1988. Vol. 30, N 3. P. 775–780. doi: 10.1016/0091-3057(88)90098-6

41. Kalinina T., Kudryashov N., Naplekova P., et al. P.1.h.032 Interaction of antidepressants with mild chronic stress: behavioural effects and content of monoamines and their metabolites in mouse brain // *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014. Vol. 24. ID 288. doi: 10.1016/s0924-977x(14)70455-9

42. Naumenko V.S., Bazovkina D.V., Semenova A.A., et al. Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in mouse strains genetically predisposed to behavioral disorders // *J Neurosci Res*. 2013. Vol. 91, N 12. P. 1628–1638. doi: 10.1002/jnr.23286

43. Bali A., Jaggi A.S. Electric foot shock stress: A useful tool in neuropsychiatric studies // *Rev Neurosci*. 2015. Vol. 26, N 6. P. 655–677. doi: 10.1515/revneuro-2015-0015

44. Цикунов С.Г., Ключева Н.Н., Кусов А.Г., и др. Изменение липидного спектра сыворотки крови и печени крыс, вызванное тяжелой психогенной травмой // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Т. 141, № 5. С. 575–578. EDN: HTPYLD

45. Якушина Н.Д., Тиссен И.Ю., Лебедев А.А., и др. Влияние интраназально вводимого грелина на проявления компульсивного поведения и уровень тревожности у крыс после витального стрессорного воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2017. Т. 15, № 3. С. 28–37. EDN: ZHRRKX doi: 10.17816/RCF15328-37

46. Veale D., Roberts A. Obsessive-compulsive disorder // *Biomed J*. 2014. Vol. 348. ID 2183. doi: 10.1136/bmj.g2183

47. Decloedt E.H., Stein D.J. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder // *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010. Vol. 6, N 1. P. 233–242. doi: 10.2147/NDT.S3149

48. Koob G.F. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward and emotional memory // *Pharmacopsychiatry*. 2009. Vol. 42, N 10. P. 32–41. doi: 10.1055/s-0029-1216356

49. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Якушина Н.Д., и др. Моделирование обсессивно-компульсивного и аддиктивного игрового поведения у крыс введением фенамина в тесте закапывания шариков // Наркология. 2017. Т. 16, № 1. С. 32–38. EDN: XWNOMF

50. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Якушина Н.Д., и др. Влияние фенамина на поведенческие компоненты обсессивно-компульсивного и аддиктивного игрового поведения в тесте закапывания шариков у крыс // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2016. Т. 14, № 3. С. 46–52. EDN: WWUKGT doi: 10.17816/RCF14346-52

51. Шабанов П.Д., Якушина Н.Д., Лебедев А.А. Фармакология пептидных механизмов игрового поведения у крыс // Вопросы наркологии. 2020. № 4. С. 24–44. EDN: JBUQJN doi: 10.47877/0234-0623_2020_4_24

52. Geliebter A., Marci E.G., Sami A.H. Plasma ghrelin concentrations are lower in binge-eating disorder // *J Nutr*. 2005. Vol. 135, N 5. P. 1326–1330. doi: 10.1093/jn/135.5.1326

53. Alvarez-Crespo M., Skibicka K.P., Farkas I., et al. The amygdala as a neurobiological target for ghrelin in rats: neuroanatomical, electrophysiological and behavioral evidence // *PloS one*. 2012. Vol. 7, N 10. ID e46321. doi: 10.1371/journal.pone.0046321

54. Carroll M.E., France C.P., Meisch R.A., et al. Food deprivation increases oral and intravenous drug intake in rats // *Science (New York)*. 1979. Vol. 205, N 4403. P. 319–321. doi: 10.1126/science.36665

55. Kharbanda K.K., Farokhnia M., Deschaine S.L., et al. Role of the ghrelin system in alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease. A narrative review // *Alcohol Clin Exp Res*. 2022. Vol. 46, N 12. P. 2149–2159. doi: 10.1111/acer.14967

56. Goeders N.E. The impact of stress on addiction // *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003. Vol. 13, N 6. P. 435–441. doi: 10.1016/j.euroneuro.2003.08.004

REFERENCES

1. www.who.int [Internet]. Obesity and overweight, 2021 [cited: 21.04.2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Westbury S, Oyebode O, van Rens T, Barber TM. Obesity stigma: causes, consequences, and potential solutions. *Curr Obes Rep*. 2023;12(1):10–23. doi: 10.1007/s13679-023-00495-3
3. Al-Sulaiti H, Diboun I, Agha MV, et al. Metabolic signature of obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes. *J Transl Med*. 2019;17(1):348. doi: 10.1186/s12967-019-2096-8
4. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019;92:121–135. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.001
5. Lazzaroni E, Ben Nasr M, Loretelli C, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. *Pharm Res*. 2021;171:105782. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105782
6. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American

- Heart Association. *Circulation*. 2021;143(21):e984–e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973
7. Shah MS, Patel ZK, Bharucha R, et al. Sibutramine-induced nonischemic cardiomyopathy. *Cureus*. 2022;14(1):e21650. doi: 10.7759/cureus.21650
8. Nguyen T, Thomas BF, Zhang Y. Overcoming the psychiatric side effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonists: current approaches for therapeutics development. *Curr Top Med Chem*. 2019;19(16):1418–1435. doi: 10.2174/1568026619666190708164841
9. Filippatos TD, Derdemezis CS, Gazi IF, et al. Orlistat-associated adverse effects and drug interactions: a critical review. *Drug Saf*. 2008;31(1):53–65. doi: 10.2165/00002018-200831010-00005
10. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, et al. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1999;281(3):235–242. doi: 10.1001/jama.281.3.235
11. O'Meara S, Riemsma R, Shirran L. A systematic review of the clinical effectiveness of orlistat used for the management of obesity.

- Obes Rev.* 2004;5(1):51–68. doi: 10.1111/j.1467-789X.2004.00125.x
12. US Food and drug [Internet]. Administration, FDA approves new drug treatment for chronic weight management, first since 2014, 2021 [cited: 21.04.2023]. Available from: <https://www.fda.gov/news-event/s/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>
13. Beck B, Fernet B, StrickerKrongrad A. Peptide S is a novel potent inhibitor of voluntary and fast-induced food intake in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;332(3):859–865. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.05.029
14. Zhang J, Ren P, Avsian-Kretchmer O, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science.* 2005;310(5750):996–999. doi: 10.1126/science.1117255
15. Chen CY, Asakawa M, Fujimiya M, et al. Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharmacol Rev.* 2009;61(4):430–481. doi: 10.1124/pr.109.001958
16. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metabolism.* 2002;87:2988. doi: 10.1210/jcem.87.6.8739
17. Lebedev AA, Karpova IV, Bychkov ER, et al. The ghrelin antagonist [D-LYS3]-GHRP-6 decreases signs of risk behavior in a model of gambling addiction in rats by altering dopamine and serotonin metabolism. *Neurosci Behav Physiol.* 2022;52(3):415–421. doi: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-259
18. Nass R, Pezzoli SS, Oliveriet MC, al. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(9):601–611. doi: 10.7326/0003-4819-149-9-200811040-00003
19. Huda MSB, Dovey T, Wong SP, et al. Ghrelin restores "lean-type" hunger and energy expenditure profiles in morbidly obese subjects but has no effect on postgastrectomy subjects. *Int J Obes.* 2009;33(3):317–325. doi: 10.1038/ijo.2008.270
20. Broglio F, Arvat E, Benso A, et al. Ghrelin, a natural gh secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10):5083–5086. doi: 10.1210/jcem.86.10.8098
21. Reimer MK. Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse. *Endocrinology.* 2003;144(3):916–921. doi: 10.1210/en.2002-220819
22. Ducharme R, Anisman H, Abizaid A. Altered metabolic and neurochemical responses to chronic unpredictable stressors in ghrelin receptor-deficient mice. *Eur J Neurosci.* 2010;32(4):632–639. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07310.x
23. Johnson PM, Kenny PJ. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat Neurosci.* 2010;13(5):635–641. doi: 10.1038/nn.2519
24. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR.* Washington; London, 2013.
25. Lenoir M, Serre F, Cantin L, Ahmed SH. Intense sweetness surpasses cocaine reward. *PLoS ONE.* 2007;2(8):e698. doi: 10.1371/journal.pone.0000698
26. Heo Y-A, Duggan ST. Lisdexamfetamine: a review in binge eating disorder. *CNS Drugs.* 2017;31(11):1015–1022. doi: 10.1007/s40263-017-0477-1
27. Ward K, Citrome L. Lisdexamfetamine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical efficacy, safety, and tolerability in the treatment of binge eating disorder. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(2):229–238. doi: 10.1080/17425255.2018.1420163
28. Boggiano MM, Artiga AI, Pritchett CE, et al. High intake of palatable food predicts binge-eating independent of susceptibility to obesity: An animal model of lean vs obese binge-eating and obesity with and without binge-eating. *Int J Obes.* 2007;31(9):1357–1367. doi: 10.1038/sj.ijo.0803614
29. Corwin RL, Wojnicki FHE. Binge eating in rats with limited access to vegetable shortening. *Curr Protoc Neurosci.* 2006;36:9.23B.1–9.23B.11. doi: 10.1002/0471142301.ns0923bs36
30. Moore CF, Leonard MZ, Micovic NM, et al. Reward sensitivity deficits in a rat model of compulsive eating behavior. *Neuropsychopharmacol.* 2020;45:589–596. doi: 10.1038/s41386-019-0550-1
31. Ushakov IB, Bubeev YuA, Krasovets SV, Ivanov AV. Individual psychophysiological mechanisms of adaptation under stress of lethal situations. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2012;98(1):83–94. EDN: OXHHIZ (In Russ.)
32. Evdokimov VI, Shamrey VK, Pluzhnik MS. Combat stress research prospects in Russian academic publications analyzed using to VOSviewer software (2005–2021). *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations.* 2023;(2):99–116. EDN: RUXCZT. doi: 10.25016/2541-7487-2023-0-2-99-116
33. Sayin Kasar K, Karaman E. Life in lockdown: Social isolation, loneliness and quality of life in the elderly during the COVID-19 pandemic: A scoping review. *Geriatr Nurs.* 2021;42(5):1222–1229. doi: 10.1016/j.gerinurse.2021.03.010
34. DiLeone RJ, Georgescu D, Nestler EJ. Lateral hypothalamic neuropeptides in reward and drug addiction. *Life Sci.* 2003;73(6):759–768. doi: 10.1016/s0024-3205(03)00408-9
35. Lutter M, Nestler EJ. Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J Nutr.* 2009;139(3):629–632. doi: 10.3945/jn.108.097618
36. Colantuoni C, Schwenker J, McCarthy J, et al. Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain. *Neuroreport.* 2001;12(16):3549–3552. doi: 10.1097/00001756-200111160-00035
37. Lebedev AA, Pyurveev SS, Nadbitova ND, et al. Reduction of compulsive overeating in rats caused by maternal deprivation in early ontogenesis with the use of a new ghrelin receptor antagonist agrelax. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2023;21(3):255–262. EDN: SLBOTQ. doi: 10.17816/RCF562841
38. Shabanov PD, Lebedev AA, Rusanovsky BB, Streltsov VF. Behavioral effects of corticoliberin and its analogs injected into rat brain ventricles. *Medical academic journal.* 2005;5(3):59–67. EDN: VLHVOZ (In Russ.)
39. Piccoli L, Micioni Di Bonaventura MV, Cifani C, et al. Role of orexin-1 receptor mechanisms on compulsive food consumption in a model of binge eating in female rats. *Neuropsychopharmacology.* 2012;37(9):1999–2011. doi: 10.1038/npp.2012.48
40. Craft RM, Howard JL, Pollard GT. Conditioned defensive burying as a model for identifying anxiolytics. *Pharmacol Biochem Behav.* 1988;30(3):775–780. doi: 10.1016/0091-3057(88)90098-6
41. Kalinina T, Kudryashov N, Naplekova P, et al. P.1.h.032 Interaction of antidepressants with mild chronic stress: behavioural effects and content of monoamines and their metabolites

in mouse brain. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24:288. doi: 10.1016/s0924-977x(14)70455-9

42. Naumenko VS, Bazovkina DV, Semenova AA, et al. Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in mouse strains genetically predisposed to behavioral disorders. *J Neurosci Res.* 2013;91(12):1628–1638. doi: 10.1002/jnr.23286

43. Bali A, Jaggi AS. Electric foot shock stress: A useful tool in neuropsychiatric studies. *Rev Neurosci.* 2015;26(6):655–677. doi: 10.1515/revneuro-2015-0015

44. Tsikunov SG, Klyueva NN, Kusov AG, et al. Changes in the lipid composition of blood plasma and liver in rats induced by severe psychic trauma. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006;141(5):575–578. EDN: HTPYLD

45. Yakushina ND, Tissen IYu, Lebedev AA, et al. Effect of intranasal ghrelin administration on the compulsive behavior patterns and the level of anxiety after the vital stress exposure to rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2017;15(3):28–37. EDN: ZHRRKX doi: 10.17816/RCF15328-37

46. Veale D, Roberts A. Obsessive-compulsive disorder. *Biomed J.* 2014;348:2183. doi: 10.1136/bmj.g2183

47. Decloedt EH, Stein DJ. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010;6(1):233–242. doi: 10.2147/NDT.S3149

48. Koob GF. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, antireward and emotional memory. *Pharmacopsychiatry.* 2009;42(10):32–41. doi: 10.1055/s-0029-1216356

49. Shabanov PD, Lebedev AA, Yakushina ND, et al. Modeling the obsessive-compulsive and addictive gambling behavior in a rat

marble test by means of amphetamine administration. *Narcoology.* 2017;16(1):32–38. EDN: XWNOMF

50. Shabanov PD, Lebedev AA, Yakushina ND, et al. Effect of amphetamine on behavioral patterns of obsessive-compulsive and addictive gambling in a rat marble test. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2016;14(3):46–52. EDN: WWUKGT doi: 10.17816/RCF14346-52

51. Shabanov PD, Yakushina ND, Lebedev AA. Pharmacology of peptide mechanisms of gambling behavior in rats. *Journal of addiction problems.* 2020;4(4):24–44. EDN: JBUQJN doi: 10.47877/0234-0623_2020_4_24

52. Geliebter A, Marci EG, Sami AH. Plasma ghrelin concentrations are lower in binge-eating disorder. *J Nutr.* 2005;135(5):1326–1330. doi: 10.1093/jn/135.5.1326

53. Alvarez-Crespo M, Skibicka KP, Farkas I, et al. The amygdala as a neurobiological target for ghrelin in rats: neuroanatomical, electrophysiological and behavioral evidence. *PLoS one.* 2012;7(10):e46321. doi: 10.1371/journal.pone.0046321

54. Carroll ME, France CP, Meisch RA, et al. Food deprivation increases oral and intravenous drug intake in rats. *Science (New York).* 1979;205(4403):319–321. doi: 10.1126/science.36665

55. Kharbanda KK, Farokhnia M, Deschaine SL, et al. Role of the ghrelin system in alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease. A narrative review. *Alcohol Clin Exp Res.* 2022;46(12):2149–2159. doi: 10.1111/acer.14967

56. Goeders NE. The impact of stress on addiction. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003;13(6):435–441. doi: 10.1016/j.euroneuro.2003.08.004

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Дмитриевна Надбитова**, канд. мед. наук, адрес: Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; eLibrary SPIN: 4153-1270; e-mail: natali_805@mail.ru

Сарнг Саналович Пюрвеев,
ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767;
e-mail: dr.purveev@gmail.com

Мария Александровна Нетеса,
e-mail: saintula@gmail.com

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Natalia D. Nadbitova**, MD, Cand. Sci. (Medicine),
address: 12, Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022, Russia;
eLibrary SPIN: 4153-1270; e-mail: natali_805@mail.ru

Sarng S. Pyurveev,
ORCID: 0000-0002-4467-2269; eLibrary SPIN: 5915-9767;
e-mail: dr.purveev@gmail.com

Mariya A. Netesa,
e-mail: saintula@gmail.com

Andrei A. Lebedev, Dr. Sci. (Biology), Professor;
ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), professor;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616-006.48

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635851>

γ-Секретаза в патогенезе болезни Альцгеймера, терапевтический потенциал ее модуляторов

В.Н. Вильянинов, В.И. Ващенко, П.Д. Шабанов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Болезнь Альцгеймера вызывается потерей синаптических связей и нейронов в головном мозге. Один из характерных морфологических признаков болезни Альцгеймера — амилоидные бляшки, содержащие β-амилоидный пептид. β-Амилоидный пептид вырабатывается из белка-предшественника амилоида путем последовательного протеолитического расщепления α-секретазой, β-секретазой и γ-секретазой, вследствие чего кластеризация β-амилоидного пептида в амилоидные бляшки становится ключевым патогенетическим событием при болезни Альцгеймера. Поскольку γ-секретаза опосредует окончательное расщепление, которое высвобождает β-амилоидный пептид, γ-секретаза широко изучается как потенциальная лекарственная мишень для лечения болезни Альцгеймера. γ-Секретаза представляет собой трансмембранный белковый комплекс, состоящий из 4 субъединиц: пресенилина, никастрина, Aph-1 и Pen-2, которых достаточно для функционирования γ-секретазы. Установлено, что γ-секретаза расщепляет более 140 субстратов, включая белок-предшественник амилоида и Notch. В клинических исследованиях лечебных препаратов при болезни Альцгеймера было показано, что ингибиторы γ-секретазы вызывают побочные эффекты из-за ингибирования передачи сигналов Notch. Был сделан вывод, что необходимы другие соединения с более специфической регуляцией или модуляцией γ-секретазы. В настоящее время уже разработан ряд модуляторов γ-секретазы. Для модуляции γ-секретазы и понимания ее сложной биологии наибольший интерес представляет поиск сайтов связывания ингибиторов и модуляторов в структуре γ-секретазы, а также идентификация промежуточных связывающихся белков, модулирующих γ-секретазу. В статье обсуждаются достижения последнего 10-летия в изучении роли γ-секретазы при лечении болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; γ-секретаза, модуляторы секретазы; пресенилин; никастрин; Aph-1; Pen-2.

Как цитировать

Вильянинов В.Н., Ващенко В.И., Шабанов П.Д. γ-Секретаза в патогенезе болезни Альцгеймера, терапевтический потенциал ее модуляторов // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 3. С. 211–236. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635851>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635851>

γ -Secretase in the pathogenesis of alzheimer's disease and therapeutic potential of its modulators

Vladimir N. Vilyaninov, Vladimir I. Vaschenko, Petr D. Shabanov

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Alzheimer's disease is caused by the loss of synaptic connections and neurons in the brain. One of the characteristic morphological features of Alzheimer's disease is the formation of amyloid plaques containing β -amyloid peptide. The β -amyloid peptide is produced from the amyloid precursor protein (APP) through sequential proteolytic cleavages by α -secretase, β -secretase, and γ -secretase, resulting in β -amyloid peptide clustering into amyloid plaques, a key pathogenic event in Alzheimer's disease. Since γ -secretase mediates the final cleavage that releases β -amyloid peptide, it has been widely studied as a potential drug target for the treatment of Alzheimer's disease. γ -Secretase is a transmembrane protein complex consisting of four subunits: presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2, which are necessary for its function. γ -Secretase has been shown to cleave more than 140 substrates, including the APP and Notch. Clinical trials of γ -secretase inhibitors for Alzheimer's disease have shown side effects due to inhibition of Notch signaling. It has been concluded that alternative compounds with more specific regulation or modulation of γ -secretase are needed. A number of γ -secretase modulators have now been developed. To modulate γ -secretase and better understand its complex biology, research focuses on identifying inhibitor and modulator binding sites within γ -secretase's structure, as well as intermediate binding proteins that modulate γ -secretase. This article discusses recent advances over the past decade in studying the role of γ -secretase in the treatment of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease; γ -secretase; secretase modulators; presenilin; nicastrin; Aph-1; Pen-2.

To cite this article

Vilyaninov VN, Vaschenko VI, Shabanov PD. γ -Secretase in the pathogenesis of Alzheimer's disease, the therapeutic potential of its modulators. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(3):211–236. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635851>

Received: 16.06.2024

Accepted: 02.08.2024

Published online: 29.09.2024

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) — наиболее распространенная форма деменции [3–5, 52]. Различают 2 формы БА: наследственную (НФБА), которая развивается до 65 лет, чаще до 40–50 лет, и спорадическую (СФБА), которая развивается после 65 лет [2, 12, 72]. Двумя основными патологическими признаками БА являются амилоидные бляшки, возникающие в результате внеклеточного накопления и отложения β -амилоидных пептидов ($A\beta$), и нейрофибриллярные клубки, содержащие гиперфосфорилированный тау-белок в нейронах [113, 134]. БА с увеличением возраста прогрессирует медленно и, по оценкам исследователей, начинает формироваться за 20–25 лет до появления значимых симптомов заболевания [11, 12].

Согласно гипотезе амилоидного каскада, накопление амилоида $A\beta$ в тканях головного мозга является основной причиной развития БА. Хронический дисбаланс между выработкой и скоростью выведения амилоидов $A\beta$ приводит к повышению уровня изоформ $A\beta_{42}$ с последующей олигомеризацией $A\beta$, образованием фибрилл и накоплением амилоида в бляшках [61]. Как олигомеры $A\beta$, так и амилоидные бляшки повреждают нейроны путем активации астроцитов, окислительного повреждения митохондрий и изменения активности киназы/фосфатазы с последующим образованием нейрофибриллярных клубков [61].

Мутации в гене *PSEN1* обуславливают большинство случаев наследственной (семейной) формы БА, вызывая ранние патологические изменения. К настоящему времени идентифицировано 300 мутаций *PSEN1*, ассоциированных с этой формой БА. Кроме того, продукт гена *PSEN1* пресенилин входит в комплекс γ -секретазы — фермента, который отвечает за расщепление APP. В ходе развития нервной системы γ -секретазы также расщепляет рецептор Notch, определяющий дифференцировку клеток. При этом Notch регулирует количество нейрональных предшественников и зрелых нейронов в развивающемся мозге — это критически важно для правильного развития нервной системы. Мутации гена *PSEN1* могут нарушать сигналинг Notch задолго до появления симптомов БА,

причем при разных мутациях это заболевание может развиваться по разным механизмам.

Генетически унаследованные гены семейной БА (НФБА), сопровождающейся накоплением амилоида, также подтверждают роль $A\beta$ в качестве ключевого фактора в гипотезе амилоидного каскада. В большинстве случаев НФБА мутации гена *APP* увеличивают соотношение изоформ $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ и общую продукцию амилоида $A\beta$. Морфологически амилоидные белки как продукты миссенс-мутации (вставки или делеции) в гене *PSEN* в основном локализируются в трансмембранных областях или в гидрофильных петлях пресенилина в цитоплазме, что приводит к увеличению соотношения изоформ $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ [16].

Следовательно, лекарственная терапия, направленная на снижение уровня амилоида $A\beta$, может быть клинически полезной для лечения БА [61]. В настоящее время терапия БА заключается в использовании ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина (антагониста *N*-метил-D-аспаратного рецептора) для улучшения когнитивных симптомов БА [1]. Одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (США); (US Food and Drug Administration — FDA) в 2016 г. и используемый препарат адуканумаб, нацеленный на агрегаты $A\beta$ в головном мозге, применяется с некоторыми ограничениями [129].

ПРОЦЕССИНГ APP И $A\beta$

Амилоидные бляшки в тканях мозга пациентов с БА состоят из агрегированных фибрилл, состоящих из $A\beta$. Показано, что амилоид $A\beta$ образуется из белка — предшественника амилоида (APP) путем его последовательного протеолитического расщепления (рис. 1). В амилоидном пути β -секретазы расщепляет предшественника амилоида APP внеклеточно с высвобождением $sAPP\beta$ и связанного с мембраной фрагмента C99, который впоследствии расщепляется γ -секретазой с высвобождением $A\beta$ и внутриклеточного домена AICD с его последующей транслокацией в ядро [127]. По неамилоидному пути амилоидный предшественник APP расщепляется α -секретазой

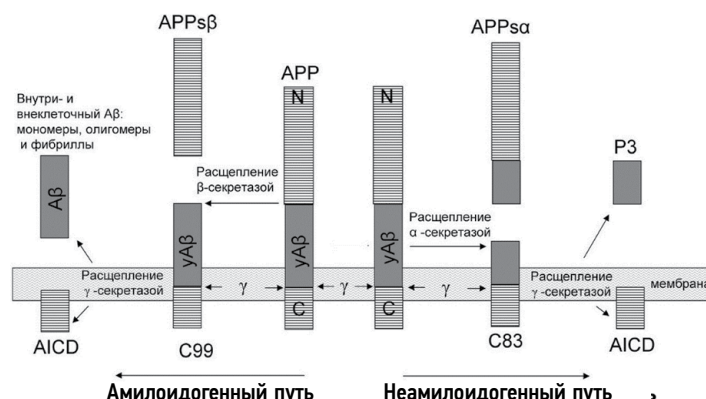


Рис. 1. Амилоидогенный и неамилоидогенный пути расщепления APP и фрагментов C99, C83 секретазой (с изменениями по [98])

Fig. 1. Amyloidogenic and non-amyloidogenic pathways of cleavage of APP, and C99, C83 fragments by secretases (adapted from [98])

с высвобождением sAPPa и связанного с мембраной фрагмента C83 (APP-CTF) [24]. Затем C83 расщепляется γ -секретазой с высвобождением субъединиц P3 и AICD.

Однако уже на ранних этапах изучения патогенеза БА было установлено, что основную роль в формировании амилоидных бляшек играет амилоидогенный путь расщепления APP [43, 65, 133]. Обычно этот процесс называют γ -секретазным расщеплением APP с высвобождением амилоидных пептидов A β 40, A β 42, P3 и AICD. Сайт расщепления γ -секретазой может быть дополнительно разделен на сайты γ -, ζ - и ϵ -расщепления [162]. γ -Сайт заканчивается на олигомерах A β 40 или A β 42, а AICD

начинается на олигомерах A β 49 или A β 50. Это несоответствие с отсутствующими аминокислотными остатками привело к новой идентификации сайта ϵ -расщепления в A β 49 [58, 125, 154, 163]. Ответ на вопрос, происходят ли γ - и ϵ -расщепления последовательно или независимо друг от друга, был дан при идентификации новой позиции сайта ζ -расщепления по фрагменту A β 46 [117, 167]. Процессинг A β происходит главным образом путем последовательной обрезки трипептида начиная с A β 49 (A β 49→46→43→40→37) до A β 37 и последней стадией расщепления путем обрезки тетрапептида A β 48 до A β 38 (A β 48→45→42→38) (рис. 2) [143].

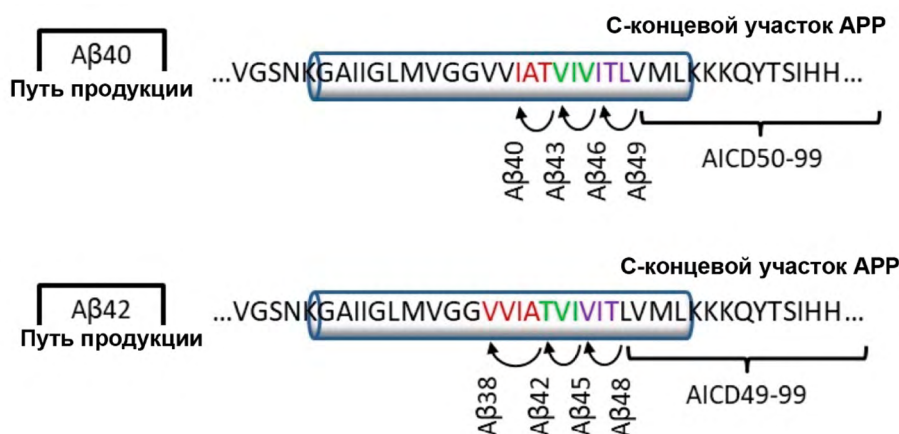


Рис. 2. Схема основных путей расщепления APP секретазой при образовании ключевых олигомеров A β . После расщепления APP β -секретазой, APP-CTF обрабатываются путем ϵ -расщепления, в результате чего образуются A β 49 и AICD50-99 или A β 48 и AICD49-99. A β 49 далее расщепляется до A β 46, и далее следует линия пептидов A β 40: A β 49→46→43→40→37. Процесс образования A β 42 представляет собой последовательность шагов: A β 48→45→42→38

Fig. 2. Main pathways of APP cleavage by secretases leading to key A β oligomer formation. Following APP cleavage by β -secretase, APP-CTFs undergo ϵ -cleavage, producing A β 49 and AICD50-99 or A β 48 and AICD49-99. A β 49 is further cleaved to A β 46, followed by the A β 40 peptide line: A β 49→46→43→40→37. The A β 42 formation proceeds through A β 48→45→42→38

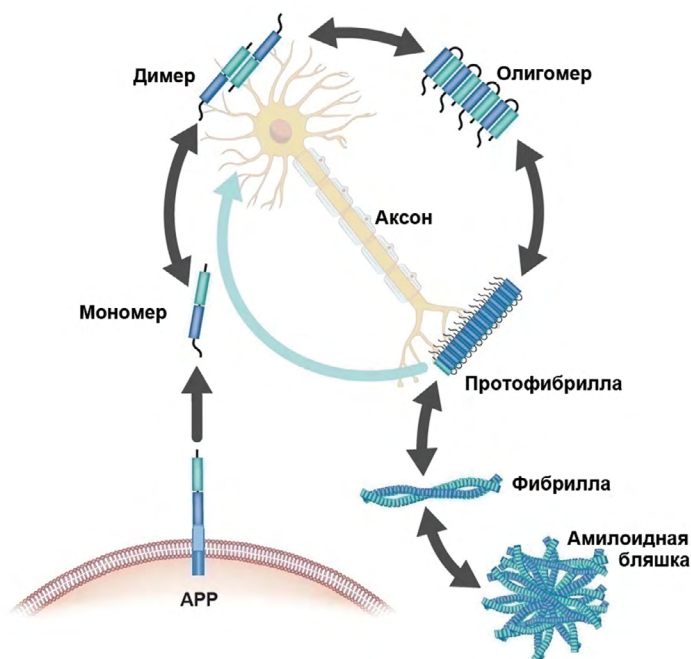


Рис. 3. Схема образования амилоидных бляшек из амилоидных пептидов и пептидных фибрилл

Fig. 3. Amyloid plaque formation from amyloid peptides and peptide fibrils

Кроме того, другие пептиды Aβ различной длины распределяются между 2 основными линиями производства изоформ Aβ40 и Aβ42 и множеством взаимодействующих путей высвобождения три-, тетра-, пента- и гексапептидов [100, 109] (рис. 3).

Однако до сих пор физиологическая роль разных форм амилоидов Aβ в деталях не ясна. При этом показано, что размер олигопептидов Aβ, обнаруживаемых в ликворе или в тканях головного мозга, варьирует от 37 до 43 аминокислотных остатков [114, 115, 152]. Олигомер Aβ42 более склонен к агрегации и более токсичен, чем Aβ40, хотя соотношение олигомеров Aβ42 и Aβ40 в тканях головного мозга составляет приблизительно 1 : 9 [74]. Установлено, что Aβ42 является основным компонентом амилоидных бляшек [74, 122, 123], а олигомер Aβ43 присутствует в амилоидных бляшках в тканях головного мозга человека при БА [151, 155].

Структурный состав γ-секретазы

Детальными исследованиями установлено, что γ-секретеза представляет собой трансмембранный белковый комплекс из 4 субъединиц: пресенилина, никастрина, а также

компонентов Aph-1 и Pen-2 (рис. 4). γ-Секретеза относится к особому классу внутримембранных аспартатпротеаз I типа (I-CliPs), расщепляющих APP, и ее необычное расщепление перерабатывает субстраты непосредственно в липидном бислое мембран [154]. При этом γ-секретеза осуществляет последовательное расщепление субстрата C99 с образованием различных олигомеров Aβ [127]. В связи с этим γ-секретезу считают потенциальной мишенью для терапевтического лечения БА. Однако проведенные ранее исследования ингибиторов γ-секретазы показали, что это достаточно сложная задача и необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью понять детали функционирования γ-секретазы [108].

Функциональная роль субъединиц (пресенилина, никастрина, Aph-1 и Pen-2) в общей регуляции активности γ-секретазы

По сравнению с β-секретазой γ-секретеза не является строго сайт-специфичной и расщепляет амилоид Aβ на пептиды размером 37–43 аминокислотных остатков [114, 115, 153]. При этом 3D-структура субъединицы

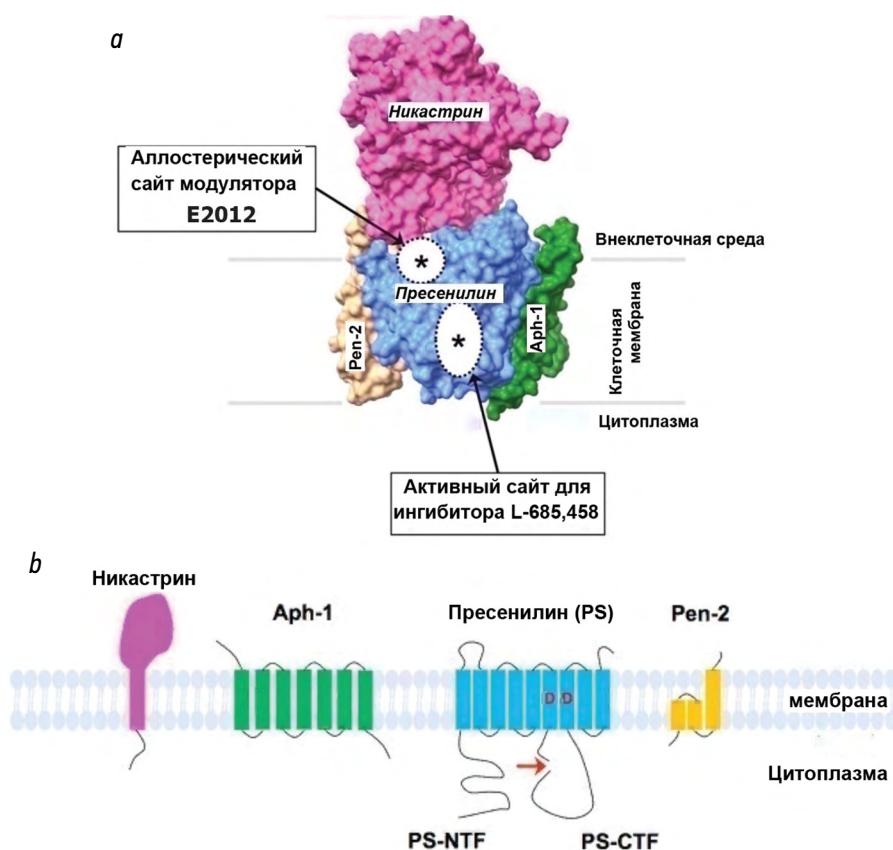


Рис. 4. Основные субъединицы комплекса γ-секретазы и сайты связывания ингибиторов и модуляторов γ-секретазы: *a* — 3D-структура комплекса: пресенилина, никастрина, Aph-1 и Pen-2. Данные криоэлектронных микроскопических снимков, полученных G. Yang и соавт. [161]; *b* — каталитические аминокислотные остатки Asp257 и Asp385 обозначены как PS-NTF и PS-CTF. Пресенилин подвергается эндопротеолизу (обозначено стрелкой) и превращается в гетеродимер PS-NTF/PS-CTF

Fig. 4. Main γ-secretase complex subunits and γ-secretase inhibitor/modulator binding sites: (a) 3D structure of the complex: presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2, based on cryogenic electron microscopy data by Yang et al. [161]; (b) catalytic amino acid residues Asp257 and Asp385 labeled as PS-NTF and PS-CTF. Presenilin undergoes endoproteolysis (indicated by the arrow), converting into the PS-NTF/PS-CTF heterodimer

пресенилина в составе γ -секретазы представлена 9 транс-мембранными охватывающими доменами [89]. У млекопитающих пресенилин представлен 2 гомологами: PS1 и PS2, которые гомологичны на 67 % [93]. В результате детальных биохимических исследований установлено, что γ -секретаса представляет собой аспартатпротеазу с каталитическими остатками аспарагиновой кислоты в положениях 257 и 385 в трансмембранных доменах 6 и 7 пресенилина (в обеих изоформах PS1 и PS2), которые составляют функционально активный сайт γ -секретазы (рис. 4, b) [76, 146]. При образовании функциональной формы пресенилина из APP он расщепляется эндопротеолитически между 6-м и 7-м трансмембранными доменами на N-концевой и C-концевой фрагменты (PS1-NTF и PS1-CTF). Образовавшийся гетеродимер PS1-NTF/PS1-CTF образует каталитический центр γ -секретазы [46, 68, 95]. В экспериментах установили, что более 300 мутаций семейной БА, содержащих ген *PSEN*, вызывали увеличение амилоидного соотношения A β 42/A β 40, а нокаут по гену *PSEN1* снижал расщепление APP γ -секретазой и соответственно снижал продукцию амилоида A β [33].

Вспомогательная субъединица никастрина была обнаружена по ее связи с пресенилином методом иммуноаффинной фильтрации с использованием антител к пресенилину [167]. Было установлено, что никастрин представляет собой трансмембранный белок с большим внеклеточным доменом. Незрелый никастрин имеет размер ~110 кДа, а после процессинга при N-гликозилировании в компартментах аппарата Гольджи его молекулярная масса увеличивается до ~130 кДа [92]. Эта зрелая форма никастрина связана с активным центром γ -секретазы [9, 41, 77].

Первоначально 2 другие субъединицы, Aph-1 и Pen-2, были обнаружены путем генетического скрининга у *Caenorhabditis elegans* [50, 54]. Позже было показано, что Aph-1 необходим для локализации никастрина на клеточной поверхности [54], а Pen-2 требуется как для экспрессии пресенилина, так и для процессинга никастрина [134].

Экспрессия мРНК субъединиц комплекса γ -секретазы широко представлена в организме [58]. Физиологические функции субъединиц комплекса γ -секретазы изучали с использованием нокаутных мышей. Мыши с нокаутом по PS1 летальны, что приводит к дефициту передачи клеточных сигналов Notch, в то время как фенотип мышей с нокаутом по PS2 нормальный, однако двойной нокаут эмбрионов по PS1 и PS2 приводит к летальному исходу, демонстрируя серьезный дефицит у них рецепторов Notch [37, 67]. Мыши с нокаутом по никастрину продемонстрировали фенотип Notch с летальностью эмбрионов [105]. Мыши с нокаутом по Aph-1a показали эмбриональную летальность, а мыши с нокаутом по Aph-1b/c (что эквивалентно потере Aph-1b у человека) показали снижение производства APP в тканях нескольких областей головного мозга взрослого человека [128]. Нокаутные исследования на рыбах Zebrafish показали, что субъединица Pen-2 важна для выживания нейронов и защищает их от апоптоза [21].

Был выполнен ряд исследований, чтобы установить, являются ли эти 4 субъединицы γ -секретазы существенными для ее функциональной активности. Суммарная активность γ -секретазы восстанавливалась в клетках *Saccharomyces cerevisiae* за счет совместной экспрессии пресенилина, никастрина, Aph-1 и Pen-2, у которых перед этим отсутствовала эндогенная активность γ -секретазы [44]. Таким образом, эти 4 субъединицы, по-видимому, необходимы и достаточны для функциональной активности γ -секретазы [40]. Этот факт также был продемонстрирован на клетках не только дрожжей, но и млекопитающих [64, 78, 165]. Совместная экспрессия всех 4 субъединиц также увеличивала гетеродимерную форму полностью гликозилированного никастрина и активность γ -секретазы в клетках млекопитающих [76]. При исследовании посмертных образцов мозга человека было показано, что γ -секретаса в них присутствует в виде высокомолекулярного белкового комплекса, содержащего пресенилин, никастрин, Aph-1 и Pen-2, и что эти белки связаны с активностью γ -секретазы [47], ингибированной специфическим ингибитором L-685,458, что позволяет предположить, что комплекс γ -секретазы, выделенный из тканей мозга человека, является функциональным [47].

Сборка функционального комплекса γ -секретазы иницируется в цистернах ЭПР [22], где взаимодействуют Aph-1 и никастрин, с последующим связыванием пресенилина. После этого Pen-2 связывается с другими элементами комплекса и облегчает эндопротеолиз пресенилина до фрагментов PS-NTF и PS-CTF, в результате чего образуется активный центр γ -секретазы [22]. В исследовании активности γ -секретазы с использованием биотинированного лиганда было подтверждено, что гетеродимеры пресенилина и зрелый никастрин совместно функционируют в активированном ферментном комплексе [13]. В эксперименте было продемонстрировано также, что синтезированные в бактериях рекомбинантные белки PS1- Δ E9 (мутация FAD с делецией экзона 9 PS1) по отдельности или PS1 с мутацией FL/Pen-2, заключенные в липосомы, обладали функциональной активностью γ -секретазы [7].

Внутриклеточное перемещение и локализация γ -секретазы

Было установлено, что при производстве A β из предшественника APP β -секретаса и γ -секретаса транспортируются и функционируют в субклеточных компартментах в клетках головного мозга. При этом амилоид A β был обнаружен в цистернах аппарата Гольджи [56] и в эндосомах [134]. Позднее установлено, что субклеточная локализация A β в тканях мозга в основном представлена в эндосомах [23, 142]. APP расщепляется α -секретазой на поверхности клетки [132], в то время как расщепление при помощи β -секретазы происходит в основном на поздних стадиях в аппарате Гольджи / транспортных пузырьках и эндосомах [79]. Субъединицы γ -секретазы были обнаружены

во многих субклеточных компартментах, в том числе в эндоплазматическом ретикулуле, в цистернах аппарата Гольджи, TGN, эндосомах, фагосомах и плазматической мембране [28, 51, 75, 82]. Интересно, что субъединица пресенилин была обнаружена и в компартментах синапсов [14, 42, 83, 121]. Кроме того, все 4 субъединицы γ -секретазы были обнаружены и в фагосомах [90]. S.H. Pasternak и соавт. [112] показали, что пресенилин 1, никастрин и APP локализованы во внешнем слое мембран лизосом.

При помощи биотинированного зонда исследовались сайты активности γ -секретазы, которые были обнаружены в плазматической мембране клеток [27, 28]. Небольшая доля функционально активной γ -секретазы была обнаружена в митохондриях [60]. Находясь в обогащенных эндосомах, плазматических мембранах и синапсах, γ -секретазы функционально активны при продуцировании амилоида A β и AICD, кроме того, активная γ -секретазы была обнаружена в первичных нейронах коры головного мозга [31, 51, 60].

Липидный состав мембран также может влиять на активность ферментов. Поскольку γ -секретазы являются трансмембранно-связанным белком, для извлечения белков из мембран и изучения секретазного комплекса использовались различные детергенты. Однако γ -секретазу также можно изучать и в мембранной среде, сохраняя некоторые из ее естественных взаимодействий с липидами. Известно, что холестерин и сфинголипиды в клеточных мембранах являются основными липидными составляющими упорядоченных микродоменов, называемых липидными рафтами (ЛР) — это динамические платформы для передачи клеточных сигналов, сортировки мембранных белков и их транспорта. Некоторые из обнаруженных в клеточной мембране компонентов свидетельствуют о том, что незаконный оборот и обработка субстратов строго регулируются в ЛР [62, 147, 150]. Показано, что APP, β -секретазы и γ -секретазы локализуются в ЛР. При этом APP и β -секретазы, находящиеся в отдельных ЛР, могут объединяться в эндосомах, где и происходит амилоидный процессинг [39]. Активная γ -секретазы также была обнаружена в ЛР мембран клеток головного мозга [69, 147] и была активна в ЛР мембран полученных из компартментов аппарата Гольджи и эндосом [148]. Исследование функционирования γ -секретазы с различными липидными смесями показало, что состояние, подобное ЛР мембран, обеспечивает самую высокую функциональную активность γ -секретазы [110].

Высокопроизводительный функциональный геномный скрининг с использованием библиотеки кДНК FlexSelect human FL позволил выявить рецептор P3, связанный с G-белком (GPR3) [145]. По-видимому, белок GPR3 способствует комплексной сборке γ -секретазы, что приводит к увеличению доставки субъединиц γ -секретазы и зрелого комплекса γ -секретазы на поверхность клетки и увеличению локализации их в ЛР мембраны, в конечном итоге это приводит к увеличению генерации

амилоида A β [145]. Следовательно, специфическое ингибирование γ -секретазы в определенных клеточных органеллах или микродоменах может быть привлекательным подходом для поиска терапевтических мишеней [26, 110, 119], а закрепленная на мембране разновидность ингибитора переходного состояния β -секретазы снижает активность этого фермента [118].

Структурные особенности комплекса γ -секретазы

Основная субъединица комплекса γ -секретазы пресенилин (PS) имеет 2 гомолога, PS1 и PS2. Вспомогательная субъединица Aph-1 имеет 2 гомолога у людей, Aph-1a и Aph-1b, и один дополнительный гомолог, Aph-1c, у грызунов. Aph-1a имеет 2 альтернативно сплайсированные формы, Aph-1aL (длинная форма) и Aph-1aS (короткая форма). В общей сложности γ -секретазы может образовывать 6 различных комплексов [66].

Молекулярная масса субъединиц γ -секретазы составляет: PS1-NTF (~30 кДа), PS1-CTF (~20 кДа), полностью гликозилированный никастрин (~130 кДа), Aph-1 (~30 кДа) и Pen-2 (~12 кДа). Молекулярная масса комплекса γ -секретазы, по расчетам, составляет ~220 кДа при стехиометрии 1:1:1:1 (пресенилин, гликозилированный никастрин, Aph-1, Pen-2 соответственно). Для получения и анализа комплекса использовались различные методы, в результате чего наблюдались молекулярные массы в диапазоне 200–2000 кДа [40, 44, 47, 49, 78]. Самая низкая зарегистрированная молекулярная масса комплекса составляет 200–250 кДа, что соответствует мономерному комплексу [76]. Комплекс с молекулярной массой ~440 кДа предполагает возможную стехиометрию 2:2:2:2 [36]. Визуализация со сверхразрешением показала, что стехиометрия 1:1 (PS1:NCT) на поверхности клетки и гель BN-PAGE показали комплексы γ -секретазы при ~440 кДа [44]. В мембранах из посмертного человеческого мозга компоненты γ -секретазы были элюированы во фракции >1000 кДа [47]. T. Sato и соавт. [126] сообщили о стехиометрии активных комплексов γ -секретазы как 1:1:1:1. Различия в молекулярной массе комплекса γ -секретазы могут указывать на возможности дополнительных белков, либо новых основных компонентов, либо временно связывающихся белков (γ -секретазомодулирующий белок, GSMP). Сообщалось, что молекулярная масса комплекса γ -секретазы с TMP21 составляет приблизительно 660 кДа [27]. Другой связывающий белок, GSAP, совместно элюирован с компонентами комплекса γ -секретазы при ~670 кДа [65]. Активные комплексы γ -секретазы, захваченные соединением 3, показали наличие GSMP, Hif-1 α , с комплексами γ -секретазы в высокомолекулярных фракциях [149].

Каталитические сайты I-CliPs расположены в трансмембранных областях, они гидролизуют пептидные связи своих субстратов в этих же трансмембранных областях [49].

Семейство I-CliP можно разделить на аспартатные протеазы (включая γ -секретазу и сигнальную пептидазу), металлопротеазы (сайт-2 протеаза Eер) и сериновые протеазы (ромбовидная, AarA) [80].

Исследование 3-мерной структуры γ -секретазы с помощью электронной микроскопии показало, что в комплексе имеется внутренняя камера низкой плотности и 2 поры (апикальная и базальная), которые обеспечивают проникновение молекул воды в структуру фермента [106]. Поры для молекул воды могут объяснить это необычное внутримембранное расщепление (гидролиз пептидных связей) γ -секретазой [90]. A β и AICD могут высвобождаться через 2 поры во внешние пространства (внеклеточное и цитозольное пространства соответственно) [90]. В 2015 г. одночастичная криоэлектронная микроскопия (крио-ЭМ) выявила атомную структуру γ -секретазы в свободном от субстрата состоянии с разрешением 3,4 Å [8]. В последние годы крио-ЭМ-структуры комплекса γ -секретазы, связанного либо с APP (C83) с разрешением 2,6 Å, либо с Notch (Notch-100) с разрешением 2,7 Å, показали, что PS1 претерпевает конформационные изменения при связывании с субстратом [164, 172, 173]. Связанная с субстратом γ -секретазы показала, что β -цепь с C-конца APP вместе с 2 APP-индуцированными β -цепями PS1 образует гибридный β -слой, который направляет расщепление γ -секретазы для захвата субстратов [169].

Никастрин действует как привратник перед проникновением субстратов к активным сайтам γ -секретазы, блокируя субстраты с длинными внеклеточными доменами [17]. APP может проникать, полностью или частично, в сайт стыковки субстрата между PS-NTF и PS-CTF для доступа к внутреннему активному сайту [156]. Другими словами, после того как субстрат связывается с сайтом стыковки на PS, субстрат перемещается в сайты S1', S2' и S3' (три кармана связывания субстрата) в активном сайте PS путем латерального стробирования, и образуются длинные пептиды A β [156]. Затем длинные пептиды A β расщеплялись путем обрезки трипептида (A β 49→46→43→40→37 или A β 48→45→42→38) с высвобождением коротких пептидов A β [143] (рис. 5).

Особенности субстратов γ -секретазы

В настоящее время установлено, что γ -секретазы взаимодействуют с более чем 140 субстратами, включая основные APP и Notch, которые представляют собой трансмембранные белки 1-го типа [59, 68]. Наиболее изученные субстраты включают APLP1 и APLP2, которые вместе с APP регулируют синаптическую пластичность и возбудимость нейронов, а также белки, участвующие в клеточной адгезии (N-кадгерин, E-кадгерин, CD44), рецептор CSF1 (протеинтирозинкиназа), рецептор Netrin-1, белок ErbB4 (зависимая от фактора роста рецепторная тирозинкиназа), белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности (эндоцитарный рецептор), Нектин-1 α (способствует образованию адгезивных соединений), Notch 1–4

(сигнальные рецепторы), Delta и Jagged (лиганды для Notch), p75 (кореептор нейротрофина), синдекан-3 (кореептор протеогликана клеточной поверхности) и множество других малоизученных субстратов [37, 69, 80, 91]. Расщепление γ -секретазой зависит не от конкретной последовательности субстрата, а, скорее, от вырезания эктодомена из конкретного субстрата [139]. Во многих случаях внутриклеточные домены (ICD), высвобождающиеся при расщеплении γ -секретазой, участвуют в регуляции транскрипции генов [80].

Один из хорошо известных субстратов γ -секретазы, Notch, подвергается высвобождению эктодомена металлопротеазой в сайте S2, который далее расщепляется γ -секретазой в сайте S3 и высвобождает из Notch Δ E внутриклеточный домен NICD [80] (рис. 5).

Редкие генетические варианты *TREM2* (например, R47H) связаны с БА [57]. Поверхностный рецептор микроглии *TREM2* и его адаптерный белок DAP12 (TYROBP) передают сигналы *TREM2*, что способствует фагоцитозу [57]. Сообщалось, что после того, как *TREM2* подвергается выделению эктодомена ADAM10, *TREM2*-CTF может расщепляться γ -секретазой в клетках [161]. Процессинг нескольких субстратов γ -секретазой исследовали на предмет образования ICD и накопления фрагментов субстрат-C-конца (CTF) методом вестерн-блоттинга [15]. В идеальном случае анализ *in vitro* может подтвердить расщепление субстрата [59]. Структурно область β -цепей нескольких субстратов (CD43, CD44, N-кадгерина, ErbB4 и CD33) была выровнена с последовательностями β -цепей APP и Notch [161]. CD43 и CD44 очень похожи на Notch 1, тогда как N-кадгерин, ErbB4 и CD33 имеют сходные характеристики с APP (фрагмент C99) [161].

Регуляция каталитической активности пресенилина

Общей особенностью мутаций в генах *PSEN1* или *PSEN2* при семейной БА (FAD) является повышенное соотношение олигомеров A β 42/40. Обсуждается функциональное значение пресенилина, и связано ли оно с усилением или потерей основной функции пресенилина [34]. Увеличение соотношения A β 42/40 может быть обусловлено повышенной продукцией олигомера A β 42, сниженной продукцией олигомера A β 40 или сочетанием того и другого [15]. Анализ образования субстратных CTF, ICD и разновидностей A β как эффекта FAD-мутаций гена *PSEN1* или гена *PSEN2* на расщепление различных субстратов γ -секретазы, таких как APP, Notch, синдекан-3, N-кадгерин и β 1-интегрин, показал, что различные мутации по-разному влияют на процессинг субстрата, указывая на «переменную» или «частичную» потерю функции белка пресенилина, причем PS2 был менее эффективным, чем PS1 [15]. Восстановление субъединицы пресенилина с помощью Aph-1aL, содержащей γ -секретазу, в основном снижало продукцию олигомеров A β 42 и A β 40, но увеличивало соотношение

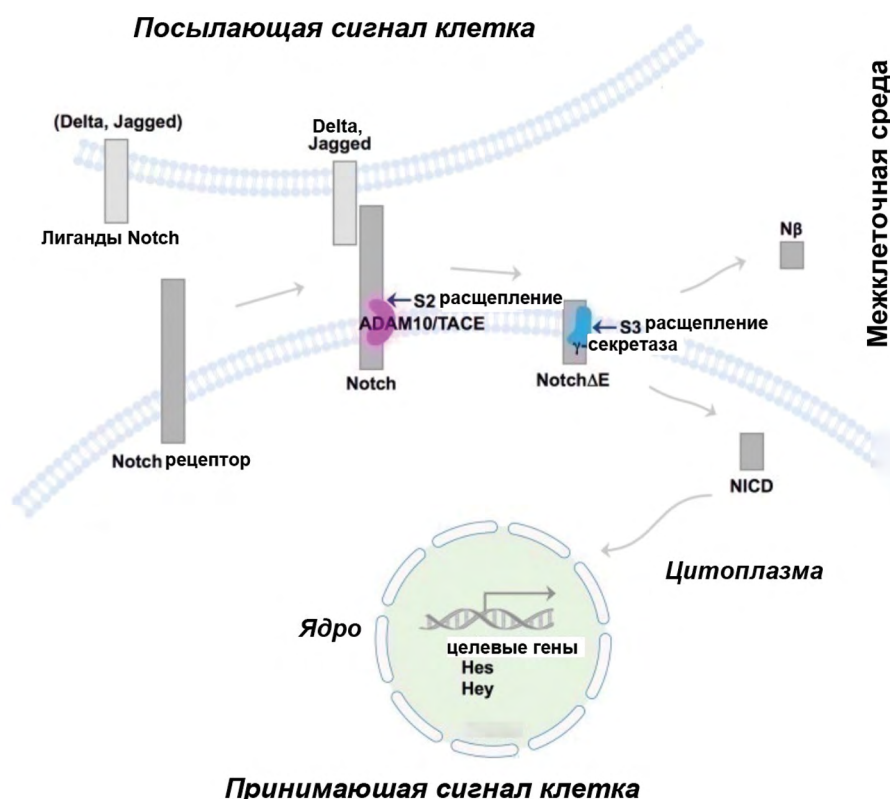


Рис. 5. Активация рецептора Notch (с изменениями по [80]). Лиганды Notch (Delta, Jagged) из клеток, передающих сигнал, связываются с рецепторами Notch (Notch 1–4) в клетках, принимающих сигнал. Notch подвергается высвобождению эктодомена металлопротеазами ADAM (ADAM10, TACE) на внеклеточном участке S2 (расщепление в позиции S2). Связанный с мембраной отсеченный фрагмент NotchΔE в качестве субстрата γ-секретазы дополнительно расщепляется протеазой в позиции S3 (расщепление S3), при этом высвобождаются фрагмент Nβ и внутриклеточный фрагмент NICD, который транслоцируется в ядро и регулирует транскрипцию целевых генов *Hes* и *Hey*

Fig. 5. Notch receptor activation (adapted from [80]). Notch ligands (Delta, Jagged) from signal-transmitting cells bind to Notch receptors (Notch 1–4) on signal-receiving cells. Notch undergoes ectodomain shedding by ADAM metalloproteases (ADAM10, TACE) at the extracellular S2 site (S2 cleavage site). The membrane-bound truncated NotchΔE fragment then serves as a γ-secretase substrate, undergoing further proteolytic cleavage at S3 (S3 cleavage), releasing Nβ and the intracellular NICD fragment, which translocates to the nucleus and regulates *Hes* and *Hey* gene transcription

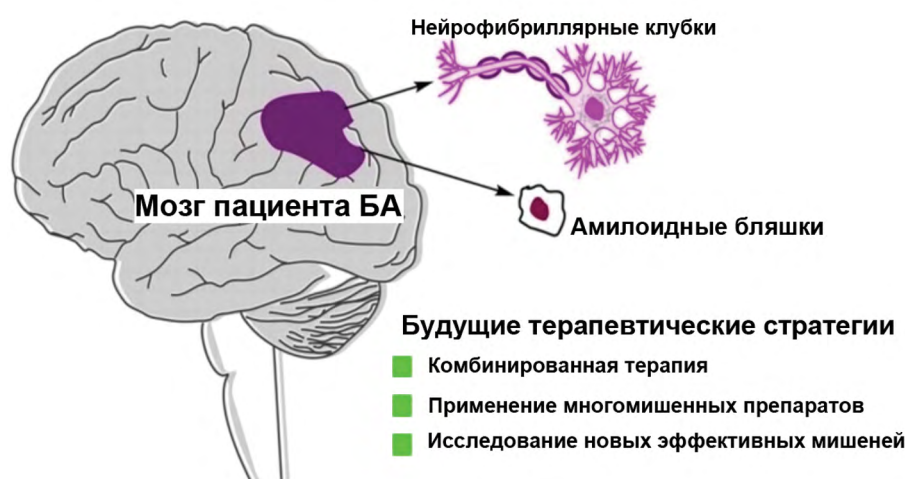


Рис. 6. Перспективы терапевтических стратегий для эффективного лечения болезни Альцгеймера

Fig. 6. Future therapeutic strategies for effective Alzheimer's disease treatment

Аβ42/Аβ40, а наличие 138 мутаций PS1 FAD предполагало потерю функции PS1 [141]. Изучая подробно эти 138 мутаций PS1 FAD, исследователи показали, что разные мутации демонстрируют разные вариации в продукции олигомеров Аβ42 или Аβ40 (увеличение или уменьшение) [141]. Авторы сделали вывод, что необходимо продолжить изучение того, как влияют мутации PS FAD на структуру γ-секретазы и как эти конформационные изменения могут влиять на расщепление γ-секретазой различных субстратов. Например, продемонстрировано, что мутация E280 в PS1 образует водородные связи с соединениями Y159 и Y154 [173], PS1 с мутацией E280A (колумбийская мутация) разрушает водородные связи и вызывает локальное конформационное изменение пресенилина [173].

В норме активированная γ-секретаза расщепляет APP с высвобождением амилоидов Аβ. Известно, что при воспалительных состояниях и инфекциях провоспалительные цитокины индуцируются микроглией и астроцитами и усиливают экспрессию белка IFITM3 в астроцитах и в нейронах, что, в свою очередь, увеличивает процессинг фрагмента C99 активными комплексами IFITM3-γ-секретазы с образованием изоформ Аβ40 и Аβ42. Таким образом, главная цель разработок новых лекарственных средств для лечения БА состоит в том, чтобы иметь мишенью γ-секретазу (рис. 6).

Терапевтический потенциал γ-секретазы

Значительный вклад в изучение перспективности γ-секретазы в качестве мишени для разработки лекарственных средств для лечения БА внесла группа исследователей во главе с известным фармакологом В. De Strooper [35, 129].

Ингибиторы γ-секретазы. Ингибиторы γ-секретазы блокируют ее активность при связывании с активным сайтом пресенилина и ингибируют функцию расщепления, тем самым снижая общую продукцию Аβ. Для изучения активности γ-секретазы широко использовались ингибиторы, прежде всего L-685,458 [95, 129], BrA-1-Bt [45], III-31C [45], DAPT [39], imatinib [25, 73], бегаетат [99], Merck C [13], а также химические зонды на основе ингибиторов. Фотоаффинный зонд, включенный в ингибитор, позволил продемонстрировать, что менее чем 14 % пресенилина 1 включено в активные комплексы γ-секретазы и каталитически активно, в то время как остальная часть субъединиц пресенилина 1 остается неактивной в комплексах γ-секретазы [84]. Таким образом, химические зонды, включенные в ингибиторы, имеют решающее значение для дифференциации ферментативно активных комплексов γ-секретазы от неактивных [107]. С другой стороны, исследование совместной иммунопреципитации против компонентов комплекса γ-секретазы также хорошо выявляет как активные, так и неактивные комплексы γ-секретазы.

В исследованиях на животных было показано, что ингибиторы γ-секретазы успешно снижали выработку Аβ. В частности, ингибитор DAPT снижал уровни Аβ в плазме,

ликворе или в тканях головного мозга трансгенных мышей с БА [39, 86]. Продолжительное (хроническое) лечение ингибитором LY-411,575 трансгенных мышей с БА понижало уровень амилоидов Аβ, одновременно с этим ингибировалась передача сигналов Notch, что вызывало побочные эффекты [157]. Однако введение семагестата (LY-450,139) и авагестата (BMS-708,163) мышам фенотипа Tg2576 вызывало снижение продукции Аβ при одновременном увеличении образования фрагментов APP-CTF [120]. Введение этих ингибиторов мышам дикого типа нарушало их нормальные когнитивные способности [102], однако введение бегаетата (GSI-953) мышам фенотипа Tg2576 снижало у них уровень Аβ [99].

Нацеливание на γ-секретазу в качестве терапевтической стратегии для лечения БА является сложной задачей из-за наличия большого количества субстратов γ-секретазы. Функционально γ-секретаза расщепляет интегральные трансмембранные белки I типа после удаления их эктодоменов. Несмотря на то что в настоящее время уже зарегистрировано более 149 предполагаемых субстратов γ-секретазы [59], главные субстраты APP и Notch являются наиболее охарактеризованными. Передача сигналов Notch имеет решающее значение в судьбе клеток во время развития, поддержания и дифференцировки нейрональных стволовых клеток [4, 69]. После расщепления фуриноподобной протеазой металлопротеаз Гольджи и ADAM в позициях S1 и S2, Notch расщепляется γ-секретазой в позиции S3 (аналогично позиции ε-расщепления APP) с высвобождением внутриклеточного домена Notch, который транслируется в ядро и затем действует как фактор транскрипции для активации различных генов-мишеней [33].

В клинических испытаниях ингибиторов семагестата (LY-450 139) (Eli Lilly, США) и авагестата (BMS-708,163) (Bristol-Myers Squibb, США) на пациентах с БА вызывало у них снижение выработки Аβ [38, 125]. Однако наличие большого количества субстратов γ-секретазы затрудняет разработку клинически полезных ингибиторов. Кроме того, снижение передачи сигналов Notch и накопление фрагментов APP-CTF [102], а также появление побочных эффектов, включая риск рака кожи и инфекции, желудочно-кишечные кровотечения и ухудшение когнитивных функций, привели к приостановке дальнейших клинических испытаний этих ингибиторов [35, 38, 131]. Был сделан вывод, что такие ингибиторы являются неселективными и ингибируют не только APP, но и сигналы Notch [38, 131, 157]. В отдельных исследованиях представлены данные, что авагестат является «Notch-щадящим» ингибитором, и даже было показано, что он обладает более высокой селективностью в отношении APP по сравнению с расщеплением Notch [53]. Однако позже было высказано предположение, основанное на низкой «Notch-щадящей» активности, что авагестат является неселективным [30, 102], несмотря на наличие сайта связывания для PS1-NTF [30]. Другой «Notch-щадящий» ингибитор, бегаетат (GSI-953),

был использован в ходе фазы I клинического испытания, но причины последующей отмены этих исследований неясны [70]. Важная проблема, связанная с лечебным применением ингибиторов γ -секретазы, — появление эффекта восстановления уровня производства токсичных амилоидов А β после отмены препарата. Причем применение этих ингибиторов в более низких дозах вызывало повышение выработки А β , но после прекращения терапевтического лечения наблюдалось восстановление исходных уровней А β [85, 87]. Тем не менее эти ингибиторы γ -секретазы были повторно использованы для лечения рака, а также для ингибирования передачи сигналов Notch, и в настоящее время проходят клинические испытания именно с этой целью [30].

Модуляторы γ -секретазы. Таким образом, вместо ингибирования общей активности комплекса γ -секретазы были протестированы препараты, модулирующие активность отдельных ее субъединиц, которым дали название «модуляторы γ -секретазы» [71]. По мнению исследователей, модуляторы являются более привлекательными соединениями, модифицирующими заболевание, чем ингибиторы, так как:

- избирательно ингибируют продукцию А β 42, склонную к агрегации;
- увеличивают производство более коротких изоформ А β 37 и А β 38;
- не влияют на общую продукцию А β и накопление фрагментов APP-CTF;
- сохраняют процессинг сигналов Notch [102].

В результате таких исследований было обнаружено, что нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как ибупрофен, индометацин и сульфид сулиндака, модулируют активность γ -секретазы и представляют собой модуляторы первого поколения [102]. Они снижали уровень производства пептидов А β 42 и повышали уровень производства пептидов А β 38, не влияя на расщепление Notch [153]. Установлено, что эта модуляция амилоидов А β не была обусловлена ингибированием активности циклооксигеназы, известной фармакологической мишени препаратов НПВП [153]. При лечебном применении сульфида сулиндака была показана различная степень снижения уровня амилоида А β 42 при одновременном увеличении

повышенных уровней А β 38 в клетках, сверхэкспрессирующих мутантный пресенилин PS1 семейной БА [111].

Для повышения лечебной эффективности *in vivo* и улучшения проникновения соединений в кровь и мозг были разработаны модуляторы второго поколения, включая GSM карбоновой кислоты на основе НПВП, имидазола на основе НПВП, а также модуляторы естественного происхождения [153]. Исследователи показали, что кислые модуляторы снижают А β 42, повышают А β 38 и оказывают незначительное влияние на уровни А β 40, общие уровни А β и выработку NICD [36]. GSM-1 (кислые GSM, GSM-2 и GSM-10h как близкие аналоги) снижали А β 42 в клетках с мутациями PS, но не снижали уровень А β 42 в клетках, сверхэкспрессирующих мутации PS1 L166P или PS2 N141I [81, 111]. Модулятор GSM-2 улучшал память у мышей фенотипа Tg2576 и не влиял на когнитивные способности у мышей дикого типа [101]. Острое и субхроническое введение GSM-10h снижало А β 42 без влияния на передачу сигналов Notch, отсутствовал эффект отскока А β и накопления APP-CTF (C83 и C99) [63, 94]. E2012 (имидазол GSM) снижал А β 42, А β 40 и А β 39 и немного повышал А β 37 и А β 38, не влияя на процессинг Notch [18].

Клинические испытания ингибиторов и модуляторов γ -секретазы

Расширенные клинические испытания ингибиторов γ -секретазы не выявили в них существенного лечебного эффекта из-за неселективного ингибирования (как установили позже, из-за подавления сигнализации Notch). Применение семагестата и авагестата является одним из наиболее широко известных примеров отсутствия приемлемого эффекта (рис. 7). В связи с этим использование семагестата (препарат LY-450,139) было прекращено в фазе III из-за повышенного риска развития рака кожи, связанного с ингибированием передачи сигналов Notch1, сопровождавшегося ухудшением когнитивных функций у пациентов с БА [38, 102, 106]. Причем применяемые дозировки, высокая концентрация семагестата, вводимого 1 раз в день, и его кинетика, вероятно, приводила к «всплескам» полной инактивации, что вызывало ингибирование Notch и других субстратов [36].

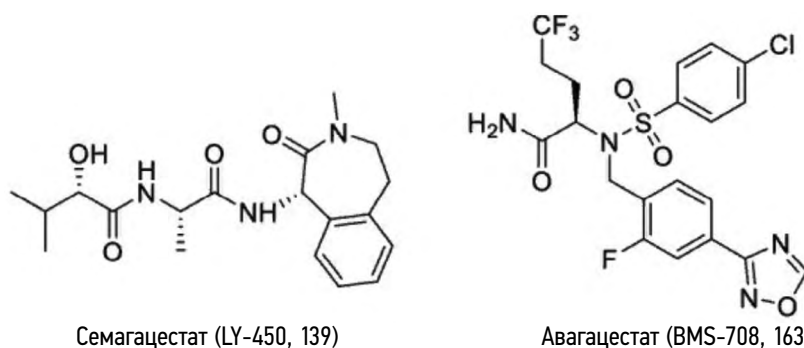


Рис. 7. Структура ингибиторов γ -секретазы, применяемых в клинических испытаниях для лечения болезни Альцгеймера
Fig. 7. Structure of γ -secretase inhibitors in clinical trials for Alzheimer's disease

На ранней стадии исследований авагацестат (BMS-708,163) упоминается как «Notch-щающий» ингибитор. Однако последующее применение препарата при лечении БА было прекращено в фазе II из-за повышенного риска развития рака кожи и желудочно-кишечных расстройств [8, 29, 53]. Специфичность авагацестата в отношении APP и Notch также была поставлена под сомнение [10, 30]. Несмотря на то что применение для лечения БА не увенчалось успехом в клинических испытаниях из-за ингибирования передачи сигналов Notch, несколько таких ингибиторов были использованы в клинических испытаниях для лечения различных видов раковых заболеваний [48, 88, 140]. Кроме того, использование их в качестве химических зондов оказалось ценным методом для улучшения нашего понимания структуры и регуляции γ -секретазы [107]. В эксперименте на моделях мышей визуализирующий зонд на основе семагацестата продемонстрировал его высокую специфичность и повышенное поглощение опухолевыми клетками, что предполагает, что такие индикаторы на основе ингибиторов γ -секретазы могут быть использованы для целевого мониторинга действия препаратов-ингибиторов γ -секретазы и регистрации клинических реакций [107].

Особенности действия препаратов-модуляторов γ -секретазы

Переход от общего ингибирования к тонкой модуляции γ -секретазы привел к разработке новых лечебных препаратов-модуляторов γ -секретазы (МГС). S. Weggen и соавт. [151] впервые охарактеризовали подвиды НПВП, включая ибупрофен, индометацин, таренфлурбил и сулиндак сульфид, которые избирательно снижают уровень

бляшкообразующей изоформы A β 42 в пользу более короткой и менее бляшкообразующей изоформы A β 38 без ингибирования сигнализации Notch (рис. 8). Эти эффекты были отделены от ингибирующих эффектов активности циклооксигеназы и поэтому считаются модуляторами первого поколения. Однако эти НПВП показали в эксперименте слабую эффективность, а также плохое проникновение в ткани мозга и применялись в клинических испытаниях с ограниченным успехом [32]. Таренфлурбил (R-флурбипрофен) с A β 42 IC₅₀ ~200–300 мкМ замедлял снижение когнитивных функций у пациентов с легкой формой БА в фазе II, но не достигал клинического результата в фазе III [55].

Для улучшения лечебных эффектов таких препаратов разработаны модуляторы второго поколения. Их подразделяют на 2 категории:

- 1) МГС, полученные из НПВП на основе карбоновой кислоты;
- 2) гетероциклические МГС (рис. 9).

Этапы разработки модуляторов второго поколения подробно рассмотрены в ряде публикаций [20, 32, 101]. Обобщая их данные, отметим, что модуляторы на основе карбоновой кислоты снижают уровень амилоидов изоформ A β 42, не влияя на A β 40, и одновременно повышают уровень амилоидов A β 38. С точки зрения химической структуры они были разработаны путем замены основного арильного кольца на пиперидиновое кольцо и оптимизации заместителей на пиперидине для получения серии модуляторов на основе пиперидина уксусной кислоты (см. рис. 9).

Гетероциклические модуляторы снижают уровни A β 40 и A β 42, одновременно повышая уровни A β 37 и A β 38. E2012 стал первым не относящимся к НПВП модулятором, испытания которого были проведены в клинических условиях.

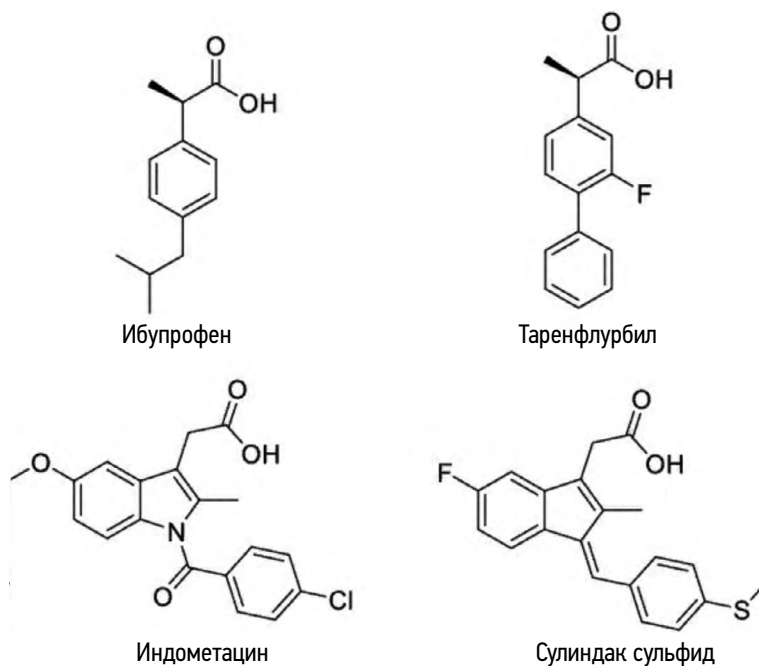
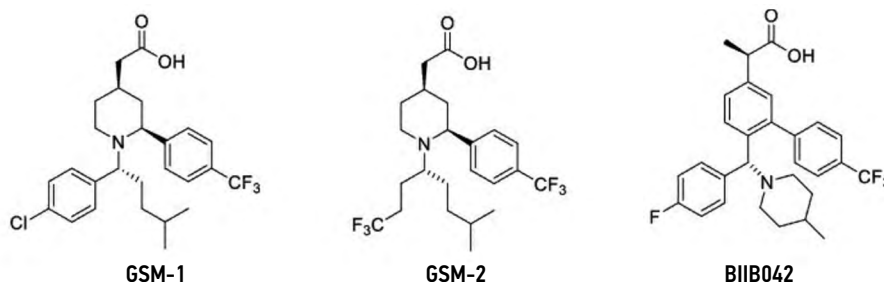


Рис. 8. Структура препаратов-модуляторов γ -секретазы первого поколения

Fig. 8. Structure of first-generation γ -secretase modulators

Производные карбоновой кислоты



Гетероциклические соединения



Рис. 9. Структура модуляторов γ -секретазы второго поколения

Fig. 9. Structure of second-generation γ -secretase modulators

Дальнейшее лечение пациентов этим препаратом было временно приостановлено из-за появления катаракты на глазах животных в ходе 13-недельного исследования безопасности на крысах, но после того, как в последующих расширенных исследованиях безопасности на крысах и обезьянах не было обнаружено глазной токсичности, клинические исследования было разрешено продолжить [103]. E2012 дозозависимо снижал уровни $A\beta_{40}$ и $A\beta_{42}$ в плазме крови у здоровых пациентов [97], но исследование не было продолжено. Соединение обладает ключевой арилимидазольной частью, которая с тех пор послужила основой для синтеза других модуляторов на основе имидазола (см. рис. 5) [20, 101]. Промышленные группы также исследовали каркасы вне арилимидазола для улучшения лечебных свойств, подобных лекарственному средству [18, 114]. Общие проблемы при разработке низкомолекулярных модуляторов — повышение эффективности и проникновение в мозг при одновременном снижении высокой липофильности, ингибирование цитохрома P (CYP) и генов, связанных с эфиром человека (hERG) [20, 101]. На рис. 10 представлены несколько перспективных препаратов-модуляторов. В фармацевтической компании Pfizer (Германия) изучили препарат PF-06648671, полученный из бициклических пиридинов, в 3 клинических испытаниях фазы I [6]. При однократном приеме в течение 14 дней и многократном увеличении суточных доз у здоровых нормальных субъектов пероральный ГСМ хорошо переносился. PF-06648671 дозозависимо снижал концентрации $A\beta_{40}$

и $A\beta_{42}$ в ликворе и повышал концентрации $A\beta_{37}$ и $A\beta_{38}$ без изменения общего содержания $A\beta$ в ликворе [6]. Эти результаты подтверждают необходимость исследования дозирования PF-06648671, однако дальнейшие клинические разработки в настоящее время неизвестны.

Исследователи H.D. Soares и соавт. и сотрудники фирмы Bristol-Myers Squibb (США) в 2016 г. представили данные о разработке и исследованиях клинической фазы I модулятора BMS-932,481 (бициклический пиридин) [19, 135] (рис. 10). Исследования однократного и длительного ежедневного приема препарата продемонстрировали дозозависимое увеличение содержания амилоидов $A\beta_{37}$ и $A\beta_{38}$ в ликворе и соответствующее снижение содержания $A\beta_{40}$ и $A\beta_{42}$ в ликворе без изменений общего содержания β -амилоида. Однако при испытаниях наблюдалось повышение уровня аланинаминотрансферазы, что указывало на токсичность препарата для печени, поэтому дальнейшая разработка BMS-932,481 была прекращена [141]. В 2020 г. исследователи Y. Zhang и соавт. [166], изучая препарат BMS-932,481 обнаружили один из продуктов его окисления, который был ими идентифицирован как основной метаболит в микросомах печени крысы и человека. Авторы выдвинули гипотезу, что превращение препарата BMS-932,481 в этот метаболит приводит к образованию побочных реакционноспособных частиц, которые и вызывают повреждение печени. Пока нет данных о разработке других производных модуляторов из этой группы.

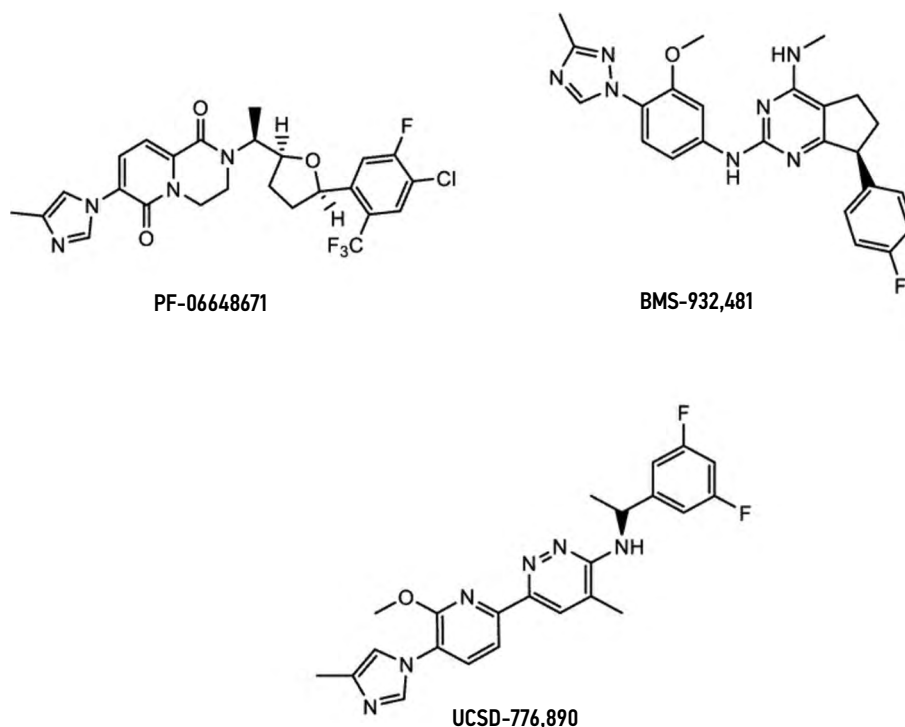


Рис. 10. Структура модуляторов γ -секретазы, проходящих клинические испытания в последние годы
Fig. 10. Structure of γ -secretase modulators in recent clinical trials

В результате сотрудничества ученых Калифорнийского университета в Сан-Диего и врачей Массачусетской больницы был синтезирован и охарактеризован ряд модуляторов — производных пиридазина [124]. Лучший из этих препаратов UCSD-776,890 снижал уровень пептидов А β 40 и А β 42 дозозависимым образом при использовании острых, субхронических и хронических доз для лечения пациентов с различными формами БА. В экспериментах на животных при моделировании БА этот препарат вводили трансгенным мышам для профилактики и модификации заболевания по схеме, на 3-й и 6-й месяц выраженной симптоматики БА. Показали, что препарат UCSD-776,890 снижал уровень А β 40 и А β 42 в плазме и мозге животных, а также отложения амилоида в микроглии. На основе сравнения системного воздействия предположили, что этот препарат при 50 % эффективной эквивалентной дозе для человека будет иметь более чем 130-кратный запас безопасности. Эти исследования продемонстрировали возможность безопасного введения низкомолекулярных модуляторов в качестве вторичной профилактики генетически предрасположенным к БА людям или субъектам из группы риска, у которых выявлен амилоидоз, основанный на PET-визуализации [107]. В настоящее время препарат UCSD-776,890 подготовлен к первой фазе клинических исследований.

Способность визуализировать амилоид в PET-пробе в качестве биомаркера в головном мозге и ликворе у людей имеет решающее значение для мониторинга хода клинических исследований при лечении БА [107]. Y. Xu и соавт. [160], используя препараты на основе модулятора

BPN-15606, продемонстрировали хорошее поглощение препаратов мозгом и селективность для визуализации активности пресенилина 1 / γ -секретазы в мозге трансгенных мышей при моделировании БА. Повышенное поглощение препарата мозгом мышей с БА наблюдалось в нескольких критически важных областях, включая кору, гиппокамп и средний мозг, по сравнению с мозгом мышей дикого типа. Интересно, что исследования визуализации амилоида в мозге грызунов и человеческих приматов выявили перекрывающиеся области более высокого поглощения, указывающие на сохранение активности γ -секретазы. Таким образом, зонд на основе модулятора является ценным инструментом молекулярной визуализации, который может быть применен для дальнейшего изучения физиологической структуры и функции γ -секретазы и потенциально оптимизирован в качестве рентгенологического индикатора для пациентов с БА.

Снимки комплексов γ -секретазы с помощью криоэлектронной микроскопии — ключевые источники информации для разработки лекарственных средств

Детальные снимки, полученные с помощью метода крио-ЭМ, позволили получить подробные структурные особенности комплекса γ -секретазы с четким назначением трансмембранных доменов и точным расположением активного сайта [8, 161, 169]. Структурные сайты γ -секретазы, связанные с APP и Notch, выявили ключевые особенности распознавания субстрата ферментом. При перемещении

в активный сайт α -спираль субстратного трансмембранного домена раскручивается и вытягивается в β -цепь, готовясь к протеолитическому расщеплению. Сравнение сайта 2 связанных структур, APP и Notch, показало заметные различия в распознавании APP и Notch, что может быть использовано в качестве основы для разработки субстратно-селективных ингибиторов.

В работе G. Yang и соавт. [161] представлены данные о структурах комплекса γ -секретазы, связанных с семагестатом, авагестатом L458 и GSM E2012. Идентификация сайтов их связывания помогла уточнить распознавание и молекулярные механизмы этих небольших молекул. Семагестат, авагестат и L458 занимают один и тот же связывающий карман в PS1 (см. рис. 8) и перекрываются β -цепью APP и Notch. Их расположение позволяет предположить, что ингибиторы блокируют привлечение субстрата в каталитический сайт. Вытеснение β -цепи субстрата может быть ключевой стратегией для разработки более селективных к субстрату ингибиторов γ -секретазы. Ключевые различия также наблюдались в распознавании структурно различных ингибиторов. При сравнении семагестата и авагестата, связывание более объемного авагестата вызывало больше конформационных изменений в PS1, чем связывание семагестата. Кроме того, L458 напрямую координировался с каталитическими остатками аспартата в PS1, подтверждая его роль в качестве ингибитора переходного состояния.

Ранее было известно, что E2012 связывается с аллостерическим сайтом PS1 и усиливает связывание L458 [116]. Распознавание E2012 продемонстрировало наличие метилимидазольной и фенильной групп, расположенных в гидрофобном кармане между PS1 и NCT. E2012 был стабилизирован водородной связью между метилимидазолом и Tyr106 на петле-1 PS1 [97] (см. рис. 9). Известно, что петля-1 взаимодействует с белками-субстратами и координирует работу сайта стыковки субстрата и каталитического сайта, что позволяет предположить, каким образом модуляторы γ -секретазы могут влиять на активный сайт γ -секретазы. Параллельные исследования мутагенным анализом показали, что петля-1 необходима для процессивного расщепления γ -секретазы и критического сайта связывания гетероциклическими структурами модуляторов [96].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время препараты-модуляторы активно разрабатываются в качестве перспективного метода лечения БА [32], во всяком случае в исследованиях на животных показано, что эти препараты могут обеспечить преимущества перед обычными ингибиторами

γ -секретазы [102]. Следует отметить, что и другие методы лечения на основе механизма патогенеза БА, включая иммунотерапию и восстановление механизма аутофагии, также продолжают изучаться на разных стадиях БА [144, 149]. В дополнение к экспериментальным исследованиям недавно были представлены доказательства, что обнаруживаемый в спинномозговой жидкости больного спектр амилоидных пептидов, продуктов γ -секретазы, может служить биомаркером БА [32]. Несомненно, лучшее понимание роли γ -секретазы в механизме патогенеза БА будет способствовать открытию не только надежных биомаркеров, но и эффективных и безопасных методов лечения. Многофакторные уровни регуляции γ -секретазы, которые появляются в настоящее время, могут улучшить наши возможности по разработке таргетных методов лечения БА.

Следует отметить также перспективность исследований по поиску новых иммуномодуляторов (например, леканемаба, адуканумаба [130, 136, 146]), применяемых на ранних стадиях развития БА. Необходимо продолжить работы по выяснению влияния модуляторов секретазы и пресенилина на процессинг других естественных субстратов γ -секретазы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: В.Н. Вильянинов, В.И. Ващенко — написание статьи, анализ данных; В.И. Ващенко, П.Д. Шабанов — редактирование статьи, разработка общей концепции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: V.N. Velianinov, V.I. Vashchenko — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; V.I. Vashchenko, P.D. Shabanov — paper reconceptualization and general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров», Общественная организация «Российское общество психиатров». Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. Москва: МЗ РФ, 2020. 317 с.
2. Меженкова Д.Е. Теории патогенеза болезни Альцгеймера // *Universum: медицина и фармакология*. 2022. № 7. С. 12–27. EDN: OHROUE
3. Одинак М.М., Литвиненко И.В., Емелин А.Ю., и др. Патоморфологические изменения при деменции: приоритет отечественных исследователей // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016. Т. 116, № 6-2. С. 28–34. EDN: WMWLST doi: 10.17116/jnevro20161166228-34
4. Ables J.L., Breunig J.J., Eisch A.J., Rakic P. Not (ch) just development: Notch signalling in the adult brain // *Nat Rev Neurosci*. 2011. Vol. 12, N 5. P. 269–283. doi: 10.1038/nrn3024
5. Adolfsson R., Gottfries C.-G., Orelund L., et al. Increased activity of brain and platelet monoamine oxidase in dementia of Alzheimer type // *Life Sci*. 1980. Vol. 27, N 12. P. 1029–1034. doi: 10.1016/0024-3205(80)90025-9
6. Ahn J.E., Carrieri C., Dela F., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of a gamma-secretase modulator, PF-06648671, on CSF amyloid-beta peptides in randomized phase I studies // *Clin Pharmacol Ther*. 2020. Vol. 107, N 1. P. 211–220. doi: 10.1002/cpt.1570
7. Ahn K., Shelton C.C., Tian Y., et al. Activation and intrinsic gamma-secretase activity of presenilin 1 // *PNAS USA*. 2010. Vol. 107, N 50. P. 21435–21440. doi: 10.1073/pnas.101324610
8. Albright C.F., Dockens R.C., Meredith J.E. Jr, et al. Pharmacodynamics of selective inhibition of γ -secretase by avagacestat // *J Pharmacol Exp Ther*. 2013. Vol. 344, N 3. P. 686–695. doi: 10.1124/jpet.112.199356
9. Arawaka S., Hasegawa H., Tandon A., et al. The levels of mature glycosylated nicastrin are regulated and correlate with gamma-secretase processing of amyloid beta-precursor protein // *J Neurochem*. 2002. Vol. 83, N 5. P. 1065–1071. doi: 10.1046/j.1471-4159.2002.01207.x
10. Bai X.-c., Yan C., Yang G., et al. An atomic structure of human gamma-secretase // *Nature*. 2015. Vol. 525, N 7568. P. 212–217. doi: 10.1038/nature14892
11. Bamford R.A., Widagdo J., Takamura N., Eve M. The interaction between contactin and amyloid precursor protein and its role in Alzheimer's disease // *Neuroscience*. 2020. Vol. 424. P. 184–202. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.10.006
12. Bateman R.J., Xiong C., Benzinger T.L.S., et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease // *N Engl J Med*. 2012. Vol. 367, N 9. P. 795–804. doi: 10.1056/NEJMoa1202753
13. Behr D., Fricker M., Nadin A., et al. *In vitro* characterization of the presenilin-dependent gamma-secretase complex using a novel affinity ligand // *Biochemistry*. 2003. Vol. 42, N 27. P. 8133–8142. doi: 10.1021/bi034045z
14. Behr D., Elle C., Underwood J., et al. Proteolytic fragments of Alzheimer's disease-associated presenilin 1 are present in synaptic organelles and growth cone membranes of rat brain // *J Neurochem*. 1999. Vol. 72, N 4. P. 1564–1573. doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.721564.x
15. Bentahir M., Nyabi O., Verhamme J., et al. Presenilin clinical mutations can affect gamma-secretase activity by different mechanisms // *J Neurochem*. 2006. Vol. 96, N 3. P. 732–742. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03578.x
16. Bettens K., Sleegers K., Van Broeckhoven C. Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present, to future // *Hum Mol Genet*. 2010. Vol. 19, N R1. P. R4–R11. doi: 10.1093/hmg/ddq142
17. Bolduc D.M., Montagna D.R., Gu Y., et al. Nicastrin functions to sterically hinder gamma-secretase-substrate interactions driven by substrate transmembrane domain // *PNAS USA*. 2016. Vol. 113, N 5. P. E509–E518. doi: 10.1073/pnas.151295211
18. Borgegard T., Juréus A., Olsson F., et al. First and second generation gamma-secretase modulators (GSMs) modulate amyloid-beta (A β) peptide production through different mechanisms // *J Biol Chem*. 2012. Vol. 287, N 15. P. 11810–11819. doi: 10.1074/jbc.M111.305227
19. Boy K.M., Guernon J.M., Zuev D.S., et al. Identification and preclinical evaluation of the bicyclic pyrimidine gamma-secretase modulator BMS-932481 // *ACS Med Chem Lett*. 2019. Vol. 10, N 3. P. 312–317. doi: 10.1021/acsmchemlett.8b00541
20. Bursavich M.G., Harrison B.A., Blain J.-F. Gamma secretase modulators: new Alzheimer's drugs on the horizon? // *J Med Chem*. 2016. Vol. 59, N 16. P. 7389–7409. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01960
21. Campbell W.A., Yang H., Zetterberg H., et al. Zebrafish lacking Alzheimer presenilin enhancer 2 (Pen-2) demonstrate excessive p53-dependent apoptosis and neuronal loss // *J Neurochem*. 2006. Vol. 96, N 5. P. 1423–1440. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03648.x
22. Capell A., Behr D., Prokop S., et al. Gamma-secretase complex assembly within the early secretory pathway // *J Biol Chem*. 2005. Vol. 280, N 8. P. 6471–6478. doi: 10.1074/jbc.M409106200
23. Cataldo A.M., Petanceska S., Terio N.B., et al. A β localization in abnormal endosomes: association with earliest A β elevations in AD and Down syndrome // *Neurobiol Aging*. 2004. Vol. 25, N 10. P. 1263–1272. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.02.027
24. Chen A.C., Kim S., Shepardson N., et al. Physical and functional interaction between the alpha- and gamma-secretases: a new model of regulated intramembrane proteolysis // *J Cell Biol*. 2015. Vol. 211, N 6. P. 1157–1176. doi: 10.1083/jcb.201502001
25. Cohen P., Cross D., Jänne P.A. Kinase drug discovery 20 years after imatinib: progress and future directions // *Nat Rev Drug Discov*. 2021. Vol. 20, N 7. P. 551–569. doi: 10.1038/s41573-021-00195-4
26. Cheng H., Vetrivel K.S., Gong P., et al. Mechanisms of disease: new therapeutic strategies for Alzheimer's disease-targeting APP processing in lipid rafts // *Nat Clin Pract Neurol*. 2007. Vol. 3, N 7. P. 374–382. doi: 10.1038/ncpneu0549
27. Chun J., Yin Y.I., Yang G., et al. Stereoselective synthesis of photoreactive peptidomimetic gamma-secretase inhibitors // *J Org Chem*. 2004. Vol. 69, N 21. P. 7344–7347. doi: 10.1021/jo0486948
28. Chyung J.H., Raper D.M., Selkoe D.J. Gamma-secretase exists on the plasma membrane as an intact complex that accepts substrates and effects intramembrane cleavage // *J Biol Chem*. 2005. Vol. 280, N 6. P. 4383–4392. doi: 10.1074/jbc.M409272200
29. Coric V., van Dyck C.H., Salloway S., et al. Safety and tolerability of the gamma-secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease // *Arch Neurol*. 2012. Vol. 69, N 11. P. 1430–1440. doi: 10.1001/archneurol.2012.2194
30. Crump C.J., Castro S.V., Wang F., et al. BMS-708,163 targets presenilin and lacks notch-sparing activity // *Biochemistry*. 2012. Vol. 51, N 37. P. 7209–7211. doi: 10.1021/bi301137h
31. Crump C.J., Murrey H.E., Ballard T.E., et al. Development of sulfonamide photoaffinity inhibitors for probing cellular gamma-secretase // *ACS Chem Neurosci*. 2016. Vol. 7, N 8. P. 1166–1173. doi: 10.1021/acscchemneuro.6b00127vity

32. Dawkins E., Derks R.J.E., Schifferer M., et al. Membrane lipid remodeling modulates γ -secretase processivity // *J Biol Chem*. 2023. Vol. 299, N 4. ID 10302. doi: 10.1016/j.jbc.2023.103027
33. De Strooper B., Saftig P., Craessaerts K., et al. Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein // *Nature*. 1998. Vol. 391, N 6665. P. 387–390. doi: 10.1038/34910
34. De Strooper B. Loss-of-function presenilin mutations in Alzheimer disease. Talking Point on the role of presenilin mutations in Alzheimer disease // *EMBO Rep*. 2007. Vol. 8, N 2. P. 141–146. doi: 10.1038/sj.embor.7400897
35. De Strooper B., Vassar R., Golde T. The secretases: enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease // *Nat Rev Neurol*. 2010. Vol. 6, N 2. P. 99–107. doi: 10.1038/nrneurol.2009.218
36. De Strooper B. Lessons from a failed gamma-secretase Alzheimer trial // *Cell*. 2014. Vol. 159, N 4. P. 721–726. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.016
37. Do H.N., Malvankar S.R., Wolfe M.S., Miao Y. Molecular dynamics activation of γ -secretase for cleavage of the Notch1 substrate // *ACS Chem Neurosci*. 2023. Vol. 14, N 23. P. 4216–4226. doi: 10.1021/acscchemneuro.3c00594
38. Doody R.S., Raman R., Farlow M., et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369, N 4. P. 341–350. doi: 10.1056/NEJMoa121095
39. Dovey H.F., John V., Anderson J.P., et al. Functional gamma-secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain // *J Neurochem*. 2001. Vol. 76, N 1. P. 173–181. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00012.x
40. Edbauer D., Winkler E., Regula J.T., et al. Reconstitution of gamma-secretase activity // *Nat Cell Biol*. 2003. Vol. 5, N 5. P. 486–488. doi: 10.1038/ncb960
41. Edbauer D., Winkler E., Haass C., Steiner H. Presenilin and nicastrin regulate each other and determine amyloid beta-peptide production via complex formation // *PNAS USA*. 2002. Vol. 99, N 13. P. 8666–8671. doi: 10.1073/pnas.132277899
42. Efthimiopoulos S., Floor E., Georgakopoulos A., et al. Enrichment of presenilin 1 peptides in neuronal large dense-core and somatodendritic clathrin-coated vesicles // *J Neurochem*. 1998. Vol. 71, N 6. P. 2365–2372. doi: 10.1046/j.1471-4159.1998.71062365.x
43. Ehehalt R., Keller P., Haass C., et al. Amyloidogenic processing of the Alzheimer beta-amyloid precursor protein depends on lipid rafts // *J Cell Biol*. 2003. Vol. 160, N 1. P. 113–123. doi: 10.1083/jcb.200207113
44. Escamilla-Ayala A.A., Sannerud R., Mondin M., et al. Super-resolution microscopy reveals majorly mono- and dimeric presenilin1/gamma-secretase at the cell surface // *elife*. 2020. Vol. 9. ID e56679. doi: 10.7554/eLife.56679
45. Esler W.P., Kimberly W.T., Ostaszewski B.L., et al. Activity-dependent isolation of the presenilin-gamma-secretase complex reveals nicastrin and a gamma substrate // *PNAS USA*. 2002. Vol. 99, N 5. P. 2720–2725. doi: 10.1073/pnas.052436599
46. Esler W.P., Kimberly W.T., Ostaszewski B.L., et al. Transition-state analogue inhibitors of gamma-secretase bind directly to presenilin-1 // *Nat Cell Biol*. 2000. Vol. 2, N 9. P. 428–434. doi: 10.1038/35017062
47. Farmery M.R., Tjernberg L.O., Pursglove S.E., et al. Partial purification and characterization of gamma-secretase from post-mortem human brain // *J Biol Chem*. 2003. Vol. 278, N 27. P. 24277–24284. doi: 10.1074/jbc.M211992200
48. Fouladi M., Stewart C.F., Olson J., et al. Phase I trial of MK-0752 in children with refractory CNS malignancies: a pediatric brain tumor consortium study // *J Clin Oncol*. 2011. Vol. 29, N 26. P. 3529–3534. doi: 10.1200/JCO.2011.35.7806
49. Fraering P.C. Structural and functional determinants of gamma-secretase, an intramembrane protease implicated in Alzheimer's disease // *Curr Genomics*. 2007. Vol. 8, N 8. P. 531–549. doi: 10.2174/138920207783769521
50. Francis R., McGrath G., Zhang J., et al. aph-1 and pen-2 are required for Notch pathway signaling, gamma-secretase cleavage of betaAPP, and presenilin protein accumulation // *Dev Cell*. 2002. Vol. 3, N 1. P. 85–97. doi: 10.1016/s1534-5807(02)00189-2
51. Frykman S., Teranishi Y., Hur J.-Y., et al. Identification of two novel synaptic gamma-secretase associated proteins that affect amyloid beta-peptide levels without altering Notch processing // *Neurochem Int*. 2012. Vol. 61, N 1. P. 108–118. doi: 10.1016/j.neuint.2012.03.016
52. Gaugler J., James B., Johnson T., et al. 2023 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimers and Dementia*. 2023. Vol. 19, N 4. P. 1598–1695. doi: 10.1002/alz.13016
53. Gillman K.W., Starrett J.E. Jr, Parker F.M., et al. Discovery and evaluation of BMS-708163, a potent, selective and orally bioavailable gamma-secretase inhibitor // *ACS Med Chem Lett*. 2010. Vol. 1, N 3. P. 120–124. doi: 10.1021/ml1000239
54. Goutte C., Tsunozaki M., Hale V.A., Priess J.R. APH-1 is a multipass membrane protein essential for the Notch signaling pathway in *Caenorhabditis elegans* embryos // *PNAS USA*. 2002. Vol. 99, N 2. P. 775–779. doi: 10.1073/pnas.022523499
55. Green R.C., Schneider L.S., Amato D.A., et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2009. Vol. 302, N 23. P. 2557–2564. doi: 10.1001/jama.2009.1866
56. Greenfield J.P., Tsai J., Gouras G.K., et al. Endoplasmic reticulum and trans-Golgi network generate distinct populations of Alzheimer beta-amyloid peptides // *PNAS USA*. 1999. Vol. 96, N 2. P. 742–747. doi: 10.1073/pnas.96.2.742
57. Griciuc A., Tanzi R.E. The role of innate immune genes in Alzheimer's disease // *Curr Opin Neurol*. 2021. Vol. 34, N 2. P. 228–236. doi: 10.1097/WCO.0000000000000911
58. Gu Y., Misonou H., Sato T., et al. Distinct intramembrane cleavage of the beta-amyloid precursor protein family resembling gamma-secretase-like cleavage of Notch // *J Biol Chem*. 2001. Vol. 276, N 38. P. 35235–35238. doi: 10.1074/jbc.C100357200
59. Guner G., Lichtenthaler S.F. The substrate repertoire of gamma-secretase/presenilin // *Semin Cell Dev Biol*. 2020. Vol. 105. P. 27–42. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.05.019
60. Hansson C.A., Frykman S., Farmery M.R., et al. Nicastrin, presenilin, APH-1, and PEN-2 form active gamma-secretase complexes in mitochondria // *J Biol Chem*. 2004. Vol. 279, N 49. P. 51654–51660. doi: 10.1074/jbc.M404500200
61. Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics // *Science*. 2002. Vol. 297, N 5580. P. 353–356. doi: 10.1126/science.1072994
62. Hattori C., Asai M., Onishi H., et al. BACE1 interacts with lipid raft proteins // *J Neurosci Res*. 2006. Vol. 84, N 4. P. 912–917. doi: 10.1002/jnr.20981
63. Hawkins J., Harrison D.C., Ahmed S., et al. Dynamics of Abeta42 reduction in plasma, CSF and brain of rats treated with the gamma-secretase modulator, GSM-10h // *Neurodegener Dis*. 2011. Vol. 8, N 6. P. 455–464. doi: 10.1159/000324511

64. Hayashi I., Urano Y., Fukuda R., et al. Selective reconstitution and recovery of functional gamma-secretase complex on budded baculovirus particles // *J Biol Chem.* 2004. Vol. 279, N 36. P. 38040–38046. doi: 10.1074/jbc.M405597200
65. He G., Luo W., Li P., et al. Gamma-secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease // *Nature.* 2010. Vol. 467, N 7311. P. 95–98. doi: 10.1038/nature09325
66. Hebert S.S., Serneels L., Dejaegere T., et al. Coordinated and widespread expression of gamma-secretase *in vivo*: evidence for size and molecular heterogeneity // *Neurobiol Dis.* 2004. Vol. 17, N 2. P. 260–272. doi: 10.1016/j.nbd.2004.08.002
67. Herreman A., Hartmann D., Annaert W., et al. Presenilin 2 deficiency causes a mild pulmonary phenotype and no changes in amyloid precursor protein processing but enhances the embryonic lethal phenotype of presenilin 1 deficiency // *PNAS USA.* 1999. Vol. 96, N 21. P. 11872–11877. doi: 10.1073/pnas.96.21.11872
68. Hitznerberger M., Götz A., Menig S., et al. The dynamics of gamma-secretase and its substrates // *Semin Cell Dev Biol.* 2020. Vol. 105. P. 86–101. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.04.008
69. Hou P., Zielonka M., Serneels L., et al. The gamma-secretase substrate proteome and its role in cell signaling regulation // *Mol Cell.* 2023. Vol. 83, N 22. P. 4106–4122.e10. doi: 10.1016/j.molcel.2023.10.029
70. Hopkins C.R. ACS chemical neuroscience molecule spotlight on Begacestat (GSI-953) Affiliations expand // *ACS Chem Neurosci.* 2012. Vol. 3, N 1. P. 3–4. doi: 10.1021/cn200124u
71. Hur J.-Y., Frost G.R., Wu X., et al. The innate immunity protein IFITM3 modulates gamma-secretase in Alzheimer's disease // *Nature.* 2020. Vol. 586, N 7831. P. 735–740. doi: 10.1038/s41586-020-2681-2
72. Hurley E.M., Mozolewski P., Dobrowolski R., Hsieh J. Familial Alzheimer's disease-associated PSEN1 mutations affect neurodevelopment through increased Notch signaling // *Stem Cell Reports.* 2023. Vol. 18, N 7. P. 1516–1533. doi: 10.1016/j.stemcr.2023.05.018
73. Hussain I., Fabrègue J., Anderes L., et al. The role of gamma-secretase activating protein (GSAP) and imatinib in the regulation of gamma-secretase activity and amyloid-beta generation // *J Biol Chem.* 2013. Vol. 288, N 4. P. 2521–2533. doi: 10.1074/jbc.M112.3709
74. Iwatsubo T., Odaka A., Suzuki N., et al. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43) // *Neuron.* 1994. Vol. 13, N 1. P. 45–53. doi: 10.1016/0896-6273(94)90458-8
75. Jutras I., Laplante A., Boulais J., et al. Gamma-secretase is a functional component of phagosomes // *J Biol Chem.* 2005. Vol. 280, N 43. P. 36310–36317. doi: 10.1074/jbc.M504069200
76. Kimberly W.T., Wolfe M.S. Identity and function of gamma-secretase // *J Neurosci Res.* 2003. Vol. 74, N 3. P. 353–360. doi: 10.1002/jnr.10736
77. Kimberly W.T., LaVoie M.J., Ostaszewski B.L., et al. Complex N-linked glycosylated nicastrin associates with active gamma-secretase and undergoes tight cellular regulation // *J Biol Chem.* 2002. Vol. 277, N 38. P. 35113–35117. doi: 10.1074/jbc.M204446200
78. Kimberly W.T., LaVoie M.J., Ostaszewski B.L., et al. Gamma-secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2 // *PNAS USA.* 2003. Vol. 100, N 11. P. 6382–6387. doi: 10.1073/pnas.1037392100
79. Koo E.H., Squazzo S.L. Evidence that production and release of amyloid beta-protein involves the endocytic pathway // *J Biol Chem.* 1994. Vol. 269, N 26. P. 17386–17389. doi: 10.1016/S0021-9258(17)32449-3
80. Kopan R., Ilagan M.X.G. Gamma-secretase: proteasome of the membrane? // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004. Vol. 5, N 6. P. 499–504. doi: 10.1038/nrm1406
81. Kretner B., Fukumori A., Gutsmedl A., et al. Attenuated Abeta42 responses to low potency gamma-secretase modulators can be overcome for many pathogenic presenilin mutants by second-generation compounds // *J Biol Chem.* 2011. Vol. 286, N 17. P. 15240–15251. doi: 10.1074/jbc.M110.213587
82. Lah J.J., Levey A.I. Endogenous presenilin-1 targets to endocytic rather than biosynthetic compartments // *Mol Cell Neurosci.* 2000. Vol. 16, N 2. P. 111–126. doi: 10.1006/mcne.2000.0861
83. Lah J.J., Heilman C.J., Nash N.R., et al. Light and electron microscopic localization of presenilin-1 in primate brain // *J Neurosci.* 1997. Vol. 17, N 6. P. 1971–1980. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-06-01971.1997
84. Lai M.-T., Chen E., Crouthamel M.-C., et al. Presenilin-1 and presenilin-2 exhibit distinct yet overlapping gamma-secretase activities // *J Biol Chem.* 2003. Vol. 278, N 25. P. 22475–22481. doi: 10.1074/jbc.M300974200
85. Lanz T.A., Karmilowicz M.J., Wood K.M., et al. Concentration-dependent modulation of amyloid-beta *in vivo* and *in vitro* using the gamma-secretase inhibitor, LY-450139 // *J Pharmacol Exp Ther.* 2006. Vol. 319, N 2. P. 924–933. doi: 10.1124/jpet.106.110700
86. Lanz T.A., Himes C.S., Pallante G., et al. The gamma-secretase inhibitor N-[N-(3,5-difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester reduces A beta levels *in vivo* in plasma and cerebrospinal fluid in young (plaque-free) and aged (plaque-bearing) Tg2576 mice // *J Pharmacol Exp Ther.* 2003. Vol. 305, N 3. P. 864–871. doi: 10.1124/jpet.102.048280
87. Lanz T.A., Hosley J.D., Adams W.J., Merchant K.M. Studies of Abeta pharmacodynamics in the brain, cerebrospinal fluid, and plasma in young (plaque-free) Tg2576 mice using the gamma secretase inhibitor N2-[(2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxyethanoyl]-N1-[(7S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl]-L-alaninamide (LY-411575) // *J Pharmacol Exp Ther.* 2004. Vol. 309, N 1. P. 49–55. doi: 10.1124/jpet.103.060715
88. Lanz T.A., Wood K.M., Richter K.E.G., et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the gamma-secretase inhibitor PF-3084014 // *J Pharmacol Exp Ther.* 2010. Vol. 334, N 1. P. 269–277. doi: 10.1124/jpet.110.167379
89. Laudon H., Hansson E.M., Melén K., et al. A nine-transmembrane domain topology for presenilin 1 // *J Biol Chem.* 2005. Vol. 280, N 42. P. 35352–35360. doi: 10.1074/jbc.M507217200
90. Lazarov V.K., Fraering P.C., Ye W., et al. Electron microscopic structure of purified, active gamma-secretase reveals an aqueous intramembrane chamber and two pores // *PNAS USA.* 2006. Vol. 103, N 18. P. 6889–6894. doi: 10.1073/pnas.060232110
91. Lee S.H., Kang J., Ho A., et al. APP family regulates neuronal excitability and synaptic plasticity but not neuronal survival // *Neuron.* 2020. Vol. 108, N 4. P. 676–690. doi: 10.1016/j.neuron.2020.08.011
92. Leem J.Y., Vijayan S., Han P., et al. Presenilin 1 is required for maturation and cell surface accumulation of nicastrin // *J Biol Chem.* 2002. Vol. 277, N 21. P. 19236–19240. doi: 10.1074/jbc.C200148200
93. Levy-Lahad E., Wijsman E.M., Nemens E., et al. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1 // *Science.* 1995. Vol. 269, N 5226. P. 970–973. doi: 10.1126/science.76386
94. Li T., Huang Y., Jin S., et al. Gamma-secretase modulators do not induce Abeta-rebound and accumulation of beta-C-

- terminal fragment // *J Neurochem*. 2012. Vol. 121. P. 277–286. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07560.x
- 95.** Li Y.-M., Xu M., Lai M.-T., et al. Photoactivated gamma-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1 // *Nature*. 2000. Vol. 405, N 6787. P. 689–694. doi: 10.1038/35015085
- 96.** Liu L., Lauro B.M., Wolfe M.S., Selkoe D.J. Hydrophilic loop 1 of Presenilin-1 and the APP GxxxG transmembrane motif regulate gamma-secretase function in generating Alzheimer-causing Abeta peptides // *J Biol Chem*. 2021. Vol. 296. ID100393. doi: 10.1016/j.jbc.2021.10039
- 97.** Luo J.E., Li Y.-M. Turning the tide on Alzheimer's disease: modulation of γ -secretase // *Cell Biosci*. 2022. Vol. 12, N 1. ID 2. doi: 10.1186/s13578-021-00738-7
- 98.** Maltsev A.V., Santockyte R., Bystriak S., Galzitskaya O.V. Activation of neuronal defense mechanisms in response to pathogenic factors triggering induction of amyloidosis in Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. 2014. Vol. 40, N 1. P. 19–32. doi: 10.3233/JAD-131562
- 99.** Martone R.L., Zhou H., Atchison K., et al. Begacestat (GSI-953): a novel, selective thiophene sulfonamide inhibitor of amyloid precursor protein gamma-secretase for the treatment of Alzheimer's disease // *J Pharmacol Exp Ther*. 2009. Vol. 331, N 2. P. 598–608. doi: 10.1124/jpet.109.152975
- 100.** Matsumura N., Takami M., Okochi M., et al. gamma-Secretase associated with lipid rafts: multiple interactive pathways in the step-wise processing of beta-carboxyl-terminal fragment // *J Biol Chem*. 2014. Vol. 289, N 8. P. 5109–5121. doi: 10.1074/jbc.M113.510131
- 101.** Mekala S., Nelson G., Li Y.-M. Recent developments of small molecule gamma-secretase modulators for Alzheimer's disease // *RSC Med Chem*. 2020. Vol. 11, N 9. P. 1003–1022. doi: 10.1039/d0md00196a
- 102.** Mitani Y., Yarimizu J., Saita K., et al. Differential effects between gamma-secretase inhibitors and modulators on cognitive function in amyloid precursor protein-transgenic and non-transgenic mice // *J Neurosci*. 2012. Vol. 32, N 6. P. 2037–2050. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4264-11.2012
- 103.** Nakano-Ito K., Fujikawa Y., Hihara T., et al. E2012-induced cataract and its predictive biomarkers // *Toxicol Sci*. 2014. Vol. 137, N 2. P. 249–258. doi: 10.1093/toxsci/kft224
- 104.** Narlawar R., Semeels L., Gaffric C., et al. Discovery of brain permeable 2-azabicyclo[2.2.2]octane sulfonamides as a novel class of presenilin-1 selective gamma-secretase inhibitors // *Eur J Med Chem*. 2023. Vol. 260. ID 115725. doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115725
- 105.** Nguyen V., Hawkins C., Bergeron C., et al. Loss of nicastrin elicits an apoptotic phenotype in mouse embryos // *Brain Res*. 2006. Vol. 1086, N 1. P. 76–84. doi: 10.1016/j.brainres.2006.02.122
- 106.** Nicolas M., Wolfer A., Raj K., et al. Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin // *Nat Genet*. 2003. Vol. 33, N 3. P. 416–421. doi: 10.1038/ng1099
- 107.** Nie P., Kalidindi T., Nagle V.L., et al. Imaging of cancer gamma-secretase activity using an inhibitor-based PET probe // *Clin Cancer Res*. 2021. Vol. 27, N 22. P. 6145–6155. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0940
- 108.** Nordvall G., Lunkvist J., Sandin J. Gamma-secretase modulators: a promising route for the treatment of Alzheimer's disease // *Front Mol Neurosci*. 2023. Vol. 16. ID 1279740. doi: 10.3389/fnmol.2023.1279740
- 109.** Olsson F., Schmidt S., Althoff V., et al. Characterization of intermediate steps in amyloid beta (Abeta) production under near-native conditions // *J Biol Chem*. 2014. Vol. 289, N 3. P. 1540–1550. doi: 10.1074/jbc.M113.498246
- 110.** Osenkowski P., Ye W., Wang R., et al. Direct and potent regulation of gamma-secretase by its lipid microenvironment // *J Biol Chem*. 2008. Vol. 283, N 33. P. 22529–22540. doi: 10.1074/jbc.M80192520
- 111.** Page R.M., Baumann K., Tomioka M., et al. Generation of Abeta38 and Abeta42 is independently and differentially affected by familial Alzheimer disease-associated presenilin mutations and gamma-secretase modulation // *J Biol Chem*. 2008. Vol. 283, N 2. P. 677–683. doi: 10.1074/jbc.M708754200
- 112.** Pasternak S.H., Bagshaw R.D., Guiral M., et al. Presenilin-1, nicastrin, amyloid precursor protein, and gamma-secretase activity are co-localized in the lysosomal membrane // *J Biol Chem*. 2003. Vol. 278, N 29. P. 26687–26694. doi: 10.1074/jbc.M30400920
- 113.** Perl D.P. Neuropathology of Alzheimer's disease // *Mt Sinai J Med*. 2010. Vol. 77, N 1. P. 32–42. doi: 10.1002/msj.20157
- 114.** Portelius E., Andreasson U., Ringman J.M., et al. Distinct cerebrospinal fluid amyloid beta peptide signatures in sporadic and PSEN1 A431E-associated familial Alzheimer's disease // *Mol Neurodegener*. 2010. Vol. 5. ID 2. doi: 10.1186/1750-1326-5-2
- 115.** Portelius E., Bogdanovic N., Gustavsson M.K., et al. Mass spectrometric characterization of brain amyloid beta isoform signatures in familial and sporadic Alzheimer's disease // *Acta Neuropathol*. 2010. Vol. 120, N 2. P. 185–193. doi: 10.1007/s00401-010-0690-1
- 116.** Pozdnyakov N., Murrey H.E., Crump C.J., et al. gamma-Secretase modulator (GSM) photoaffinity probes reveal distinct allosteric binding sites on presenilin // *J Biol Chem*. 2013. Vol. 288, N 14. P. 9710–9720. doi: 10.1074/jbc.M112.398602
- 117.** Qi-Takahara Y., Morisima-Kawasima M., Tanimura J., et al. Longer forms of amyloid beta protein: implications for the mechanism of intramembrane cleavage by gamma-secretase // *J Neurosci*. 2005. Vol. 25, N 2. P. 436–445. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1575-04.2005
- 118.** Rajendran L., Schneider A., Schlechtingen G., et al. Efficient inhibition of the Alzheimer's disease beta-secretase by membrane targeting // *Science*. 2008. Vol. 320, N 5875. P. 520–523. doi: 10.1126/science.115660
- 119.** Rajendran L., Knolker H.-J., Simons K. Subcellular targeting strategies for drug design and delivery // *Nat Rev Drug Discov*. 2010. Vol. 9, N 1. P. 29–42. doi: 10.1038/nrd2897
- 120.** Ratan Y., Rajput A., Maleysm S., et al. An insight into cellular and molecular mechanisms underlying the pathogenesis of neurodegeneration in Alzheimer's disease // *Biomedicine*. 2023. Vol. 11, N 5. ID 1398. doi: 10.3390/biomedicine11051398
- 121.** Ribaut-Barassin C., Dupont J.-L., Haeberlé A.-M., et al. Alzheimer's disease proteins in cerebellar and hippocampal synapses during postnatal development and aging of the rat // *Neuroscience*. 2003. Vol. 120, N 2. P. 405–423. doi: 10.1016/s0306-4522(03)00332-4
- 122.** Roher A.E., Lowenson J.D., Clarke S., et al. beta-Amyloid-(1-42) is a major component of cerebrovascular amyloid deposits: implications for the pathology of Alzheimer disease // *PNAS USA*. 1993. Vol. 90, N 22. P. 10836–10840. doi: 10.1073/pnas.90.22.108
- 123.** Roher A.E., Palmer K.C., Yurewicz E.C., et al. Morphological and biochemical analyses of amyloid plaque core proteins purified from Alzheimer disease brain tissue // *J Neurochem*. 1993. Vol. 61, N 5. P. 1916–1926. doi: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb09834.x
- 124.** Ryneerson K.D., Ponnusamy M., Prikhodko O., et al. Preclinical validation of a potent gamma-secretase modulator for Alzheimer's disease prevention // *J Exp Med*. 2021. Vol. 218, N 4. ID e20202560. doi: 10.1084/jem.20202560
- 125.** Sastre M., Steiner H., Fuchs K., et al. Presenilin-dependent gamma-secretase processing of beta-amyloid precursor protein at

- a site corresponding to the S3 cleavage of Notch // *EMBO Rep.* 2001. Vol. 2, N 9. P. 835–841. doi: 10.1093/embo-reports/kve180
- 126.** Sato T., Diehl T.S., Narayanan S., et al. Active gamma-secretase complexes contain only one of each component // *J Biol Chem.* 2007. Vol. 282, N 47. P. 33985–33993. doi: 10.1074/jbc.M705248200
- 127.** Selkoe D.J., Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years // *EMBO Mol Med.* 2016. Vol. 8, N 6. P. 595–608. doi: 10.15252/emmm.201606210
- 128.** Serneels L., Dejaegere T., Craessaerts K., et al. Differential contribution of the three Aph1 genes to gamma-secretase activity *in vivo* // *PNAS USA.* 2005. Vol. 102, N 5. P. 1719–1724. doi: 10.1073/pnas.0408901102
- 129.** Serneels L., Narlawar R., Perez-Benito L., et al. Selective inhibitors of the PSEN1-gamma-secretase complex // *J Biol Chem.* 2023. Vol. 299, N 6. ID 104794. doi: 10.1016/j.jbc.2023.104794
- 130.** Sevigny J., Chiao P., Bussi re T., et al. The antibody aducanumab reduces A eta plaques in Alzheimer's disease // *Nature.* 2016. Vol. 537, N 7618. P. 50–56. doi: 10.1038/nature19323
- 131.** Siemers E.R., Quinn J.F., Kaye J., et al. Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease // *Neurology.* 2006. Vol. 66, N 4. P. 602–604. doi: 10.1212/01.WNL.0000198762.41312
- 132.** Sisodia S.S. Beta-amyloid precursor protein cleavage by a membrane-bound protease // *PNAS USA.* 1992. Vol. 89, N 13. P. 6075–6079. doi: 10.1073/pnas.89.13.607
- 133.** Small S.A., Gandy S. Sorting through the cell biology of Alzheimer's disease: intracellular pathways to pathogenesis // *Neuron.* 2006. Vol. 52, N 1. P. 15–31. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.001
- 134.** Steiner H., Winkler E., Edbauer D., et al. PEN-2 is an integral component of the gamma-secretase complex required for coordinated expression of presenilin and nicastrin // *J Biol Chem.* 2002. Vol. 277, N 42. P. 39062–39065. doi: 10.1074/jbc.C200469200
- 135.** Soares H.D., Gasior M., Toyn J.H., et al. The gamma-secretase modulator, BMS-932481, modulates a eta peptides in the plasma and cerebrospinal fluid of healthy volunteers // *J Pharmacol Exp Ther.* 2016. Vol. 358, N 1. P. 138–150. doi: 10.1124/jpet.116.232256
- 136.** S derberg L., Johannesson M., Nygren P., et al. Lecanemab, aducanumab, and gantenerumab — binding profiles to different forms of amyloid-beta might explain efficacy and side effects in clinical trials for Alzheimer's disease // *Neurotherapeutics.* 2023. Vol. 20, N 1. P. 195–206. doi: 10.1007/s13311-022-01308-6
- 137.** Struhl G., Adachi A. Requirements for presenilin-dependent cleavage of notch and other transmembrane proteins // *Mol Cell.* 2000. Vol. 6, N 3. P. 625–636. doi: 10.1016/S1097-2765(00)0006
- 138.** Strosberg J.R., Yeatman T., Weber J., et al. A phase II study of R04929097 in metastatic colorectal cancer // *Eur J Cancer.* 2012. Vol. 48, N 7. P. 997–1003. doi: 10.1016/j.ejca.2012.02.056
- 139.** Sun L., Zhou R., Yang G., Shi Y. Analysis of 138 pathogenic mutations in presenilin-1 on the *in vitro* production of A eta42 and A eta40 peptides by gamma-secretase // *PNAS USA.* 2017. Vol. 114, N 4. P. E476–E485. doi: 10.1073/pnas.161865711
- 140.** Takahashi R.H., Milner T.A., Li F., et al. Intraneuronal Alzheimer a eta42 accumulates in multivesicular bodies and is associated with synaptic pathology // *Am J Pathol.* 2002. Vol. 161, N 5. P. 1869–1879. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64463-x
- 141.** Takami M., Nagashima Y., Sano Y., et al. gamma-Secretase: successive tripeptide and tetrapeptide release from the transmembrane domain of beta-carboxyl terminal fragment // *J Neurosci.* 2009. Vol. 29, N 41. P. 13042–13052. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2362-09.2009
- 142.** Thakkar N., Martis P.B., Kutikuppala L.V.S., et al. Lecanemab: A hope in the management of Alzheimer's disease // *Brain Circ.* 2023. Vol. 9, N 3. P. 194–195. doi: 10.4103/bc.bc_10_23
- 143.** Thathiah A., Spittaels K., Hoffmann M., et al. The orphan Gprotein-coupled receptor 3 modulates amyloid-beta peptide generation in neurons // *Science.* 2009. Vol. 323, N 5916. P. 946–951. doi: 10.1126/science.1160664
- 144.** Thinakaran G., Borchelt D.R., Lee M.K., et al. Endoproteolysis of presenilin 1 and accumulation of processed derivatives *in vivo* // *Neuron.* 1996. Vol. 17, N 1. P. 181–190. doi: 10.1016/S0896-6273(00)80291-3
- 145.** Urano Y., Hayashi I., Isoo N., et al. Association of active gamma-secretase complex with lipid rafts // *J Lipid Res.* 2005. Vol. 46, N 5. P. 904–912. doi: 10.1194/ilr.M400333-JLR200
- 146.** van Dyck C.H., Swanson C.J., Aisen P., et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease // *N Engl J Med.* 2023. Vol. 388, N 1. P. 9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948
- 147.** Volloch V., Rits-Volloch S. The amyloid cascade hypothesis 2.0 for Alzheimer's disease and aging-associated cognitive decline: from molecular basis to effective therapy // *Int J Mol Sci.* 2023. Vol. 24, N 15. ID 12246. doi: 10.3390/ijms241512246
- 148.** Wahrle S., Das P., Nybor A.C., et al. Cholesterol-dependent gamma-secretase activity in buoyant cholesterol-rich membrane microdomains // *Neurobiol Dis.* 2002. Vol. 9, N 1. P. 11–23. doi: 10.1006/nbdi.2001.0470
- 149.** Wang X. A bridge between the innate immunity system and amyloid-beta production in Alzheimer's disease // *Neurosci Bull.* 2021. Vol. 37, N 6. P. 898–901. doi: 10.1007/s12264-021-00691-y
- 150.** Weber T.A., Lundkvist J., W nngren J., et al.  -Secretase modulators show selectivity for  -secretase-mediated amyloid precursor protein intramembrane processing // *J Cell Mol Med.* 2022. Vol. 26, N 3. P. 880–892. doi: 10.1111/jcmm.17146
- 151.** Weggen S., Rogers M., Eriksen J. NSAIDs: small molecules for prevention of Alzheimer's disease or precursors for future drug development? // *Trends Pharmacol Sci.* 2007. Vol. 28, N 10. P. 536–543. doi: 10.1016/j.tips.2007.09.004
- 152.** Welander H., Fr nberg J., Graff C., et al. A eta43 is more frequent than A eta40 in amyloid plaque cores from Alzheimer disease brains // *J Neurochem.* 2009. Vol. 110, N 2. P. 697–706. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06170.x
- 153.** Winkler E., Hobson S., Fukumori A., et al. Purification, pharmacological modulation, and biochemical characterization of interactors of endogenous human gamma-secretase // *Biochemistry.* 2009. Vol. 48, N 6. P. 1183–1197. doi: 10.1021/bi801204g
- 154.** Wolfe M.S., Kopan R. Intramembrane proteolysis: theme and variations // *Science.* 2004. Vol. 305, N 5687. P. 1119–1123. doi: 10.1126/science.10961
- 155.** Wolfe M.S. gamma-Secretase as a drug target for familial Alzheimer's disease: the road less traveled // *Future Med Chem.* 2022. Vol. 14, N 19. P. 1341–1343. doi: 10.4155/fmc-2022-0178
- 156.** Wolfe M.S. Substrate recognition and processing by gamma-secretase // *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2020. Vol. 1862, N 1. ID 183016. doi: 10.1016/j.bbamem.2019.07.004
- 157.** Wong G.T., Manfra D., Poulet F.M., et al. Chronic treatment with the gamma-secretase inhibitor LY-411,575 inhibits beta-amyloid peptide production and alters lymphopoiesis and intestinal cell differentiation // *J Biol Chem.* 2004. Vol. 279, N 13. P. 12876–12882. doi: 10.1074/jbc.M311652200
- 158.** Wunderlich P., Glebov K., Kemmerling N., et al. Sequential proteolytic processing of the triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) protein by ectodomain shedding and gamma-secre-

tase-dependent intramembranous cleavage // *J Biol Chem*. 2013. Vol. 288, N 46. P. 33027–33036. doi: 10.1074/jbc.M113.517540

159. Xu X. Gamma-secretase catalyzes sequential cleavages of the AbetaPP transmembrane domain // *J Alzheimers Dis*. 2009. Vol. 16, N 2. P. 211–224. doi: 10.3233/JAD-2009-0957

160. Xu Y., Wang C., Wey H.-Y., et al. Molecular imaging of Alzheimer's disease-related gamma-secretase in mice and nonhuman primates // *J Exp Med*. 2020. Vol. 217, N 12. ID e20182266. doi: 10.1084/jem.20182266

161. Yang G., Zhou R., Guo X., et al. Structural basis of gamma-secretase inhibition and modulation by small molecule drugs // *Cell*. 2021. Vol. 184, N 2. P. 521–533. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.049

162. Yao A.Y., Yan R. Activity of Alzheimer's gamma-secretase is linked to changes of interferon-induced transmembrane proteins (IFITM) in innate immunity // *Mol Neurodegener*. 2020. Vol. 15, N 1. ID 69. doi: 10.1186/s13024-020-00417-0

163. Yu C., Kim S.-H., Ikeuchi T., et al. Characterization of a presenilin-mediated amyloid precursor protein carboxyl-terminal fragment gamma. Evidence for distinct mechanisms involved in gamma-secretase processing of the APP and Notch1 transmembrane domains // *J Biol Chem*. 2001. Vol. 276, N 47. P. 43756–43760. doi: 10.1074/jbc.C10004.10200

164. Yu G., Nishimura M., Arawaka S., et al. Nicastrin modulates presenilin-mediated notch/glp-1 signal transduction and

betaAPP processing // *Nature*. 2000. Vol. 407, N 6800. P. 48–54. doi: 10.1038/35024009

165. Zhang L., Lee J., Song L., et al. Characterization of the reconstituted gamma-secretase complex from Sf9 cells co-expressing presenilin 1, nicastrin [correction of nacastrin], aph-1a, and pen-2 // *Biochemistry*. 2005. Vol. 44, N 11. P. 4450–4457. doi: 10.1021/bi0481500

166. Zhang Y., Boy K.M., Wu Y.-J., et al. Synthesis of functionalized derivatives of the gamma-secretase modulator BMS-932481 and identification of its major metabolite // *Bioorg Med Chem Lett*. 2020. Vol. 30, N 22. ID 127530. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127530

167. Zhao G., Mao G., Tan J., et al. Identification of a new presenilin-dependent zeta-cleavage site within the transmembrane domain of amyloid precursor protein // *J Biol Chem*. 2004. Vol. 279, N 49. P. 50647–50650. doi: 10.1074/jbc.C400473200

168. Zhao J., Liu X., Xia W., et al. Targeting amyloidogenic processing of APP in Alzheimer's disease // *Front Mol Neurosci*. 2020. Vol. 13. ID 137. doi: 10.3389/fnmol.2020.00137

169. Zhou R., Yang G., Guo X., et al. Recognition of the amyloid precursor protein by human gamma-secretase // *Science*. 2019. Vol. 363, N 6428. ID eaaw0930. doi: 10.1126/science.aaw09

170. Zhou R., Yang G., Shi Y. Macromolecular complex in recognition and proteolysis of amyloid precursor protein in Alzheimer's disease // *Curr Opin Struct Biol*. 2020. Vol. 61. P. 1–8. doi: 10.1016/j.sbi.2019.09.004

REFERENCES

1. Il-Russian Public Organization "Russian Association of Gerontologists and Geriatrics", Public Organization "Russian Society of Psychiatrists". *Cognitive disorders in elderly and senile persons. Clinical recommendations*. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. 317 p. (In Russ.)

2. Mezhekova DYu. Hypotheses of Alzheimer's disease pathogenesis. *Universum: medicine and pharmacology*. 2022;(7):12–27. EDN: OHROUE

3. Odinak MM, Litvinenko IV, Emelin AYU, et al. Pathomorphological changes in dementia: a priority of domestic researchers. *S.S. Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2016;116(6-2):28–34. EDN: WMWLST doi: 10.17116/jnevro20161166228-34

4. Ables JL, Breunig JJ, Eisch AJ, Rakic P. Not (ch) just development: Notch signalling in the adult brain. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(5):269–283. doi: 10.1038/nrn3024

5. Adolfsson R, Gottfries C-G, Oreland L, et al. Increased activity of brain and platelet monoamine oxidase in dementia of Alzheimer type. *Life Sci*. 1980;27(12):1029–1034. doi: 10.1016/0024-3205(80)90025-9

6. Ahn JE, Carrieri C, Dela F, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of a gamma-secretase modulator, PF-06648671, on CSF amyloid-beta peptides in randomized phase I studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(1):211–220. doi: 10.1002/cpt.1570

7. Ahn K, Shelton CC, Tian Y, et al. Activation and intrinsic gamma-secretase activity of presenilin 1. *PNAS USA*. 2010;107(50):21435–21440. doi: 10.1073/pnas.101324610

8. Albright CF, Dockens RC, Meredith JE Jr, et al. Pharmacodynamics of selective inhibition of γ -secretase by avagacestat. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;344(3):686–695. doi: 10.1124/jpet.112.199356

9. Arawaka S, Hasegawa H, Tandon A, et al. The levels of mature glycosylated nicastrin are regulated and correlate with gamma-secretase processing of amyloid be-

ta-precursor protein. *J Neurochem*. 2002;83(5):1065–1071. doi: 10.1046/j.1471-4159.2002.01207.x

10. Bai X-c, Yan C, Yang G, et al. An atomic structure of human gamma-secretase. *Nature*. 2015;525(7568):212–217. doi: 10.1038/nature14892

11. Bamford RA, Widagdo J, Takamura N, Eve M. The interaction between contactin and amyloid precursor protein and its role in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2020;424:184–202. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.10.006

12. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(9):795–804. doi: 10.1056/NEJMoa1202753

13. Beher D, Fricker M, Nadin A, et al. *In vitro* characterization of the presenilin-dependent gamma-secretase complex using a novel affinity ligand. *Biochemistry*. 2003;42(27):8133–8142. doi: 10.1021/bi034045z

14. Beher D, Elle C, Underwood J, et al. Proteolytic fragments of Alzheimer's disease-associated presenilin 1 are present in synaptic organelles and growth cone membranes of rat brain. *J Neurochem*. 1999;72(4):1564–1573. doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.721564.x

15. Bentahir M, Nyabi O, Verhamme J, et al. Presenilin clinical mutations can affect gamma-secretase activity by different mechanisms. *J Neurochem*. 2006;96(3):732–742. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03578.x

16. Bettens K, Sleegers K, Van Broeckhoven C. Current status on Alzheimer disease molecular genetics: from past, to present, to future. *Hum Mol Genet*. 2010;19(R1):R4–R11. doi: 10.1093/hmg/ddq142

17. Bolduc DM, Montagna DR, Gu Y, et al. Nicastrin functions to sterically hinder gamma-secretase-substrate interactions driven by substrate transmembrane domain. *PNAS USA*. 2016;113(5):E509–E518. doi: 10.1073/pnas.151295211

18. Borgegard T, Juréus A, Olsson F, et al. First and second generation gamma-secretase modulators (GSMs) modulate amyloid-

- beta (Abeta) peptide production through different mechanisms. *J Biol Chem*. 2012;287(15):11810–11819. doi: 10.1074/jbc.M111.305227
19. Boy KM, Guernon JM, Zuev DS, et al. Identification and preclinical evaluation of the bicyclic pyrimidine gamma-secretase modulator BMS-932481. *ACS Med Chem Lett*. 2019;10(3):312–317. doi: 10.1021/acsmmedchemlett.8b00541
20. Bursavich MG, Harrison BA, Blain J-F. Gamma secretase modulators: new Alzheimer's drugs on the horizon? *J Med Chem*. 2016;59(16):7389–7409. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01960
21. Campbell WA, Yang H, Zetterberg H, et al. Zebrafish lacking Alzheimer presenilin enhancer 2 (Pen-2) demonstrate excessive p53-dependent apoptosis and neuronal loss. *J Neurochem*. 2006;96(5):1423–1440. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03648.x
22. Capell A, Behr D, Prokop S, et al. Gamma-secretase complex assembly within the early secretory pathway. *J Biol Chem*. 2005;280(8):6471–6478. doi: 10.1074/jbc.M409106200
23. Cataldo AM, Petanceska S, Terio NB, et al. Abeta localization in abnormal endosomes: association with earliest Abeta elevations in AD and Down syndrome. *Neurobiol Aging*. 2004;25(10):1263–1272. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.02.027
24. Chen AC, Kim S, Shepardson N, et al. Physical and functional interaction between the alpha- and gamma-secretases: a new model of regulated intramembrane proteolysis. *J Cell Biol*. 2015;211(6):1157–1176. doi: 10.1083/jcb.201502001
25. Cohen P, Cross D, Jänne PA. Kinase drug discovery 20 years after imatinib: progress and future directions. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(7):551–569. doi: 10.1038/s41573-021-00195-4
26. Cheng H, Vetrivel KS, Gong P, et al. Mechanisms of disease: new therapeutic strategies for Alzheimer's disease-targeting APP processing in lipid rafts. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(7):374–382. doi: 10.1038/ncpneu0549
27. Chun J, Yin YI, Yang G, et al. Stereoselective synthesis of photoreactive peptidomimetic gamma-secretase inhibitors. *J Org Chem*. 2004;69(21):7344–7347. doi: 10.1021/jo0486948
28. Chyung JH, Raper DM, Selkoe DJ. Gamma-secretase exists on the plasma membrane as an intact complex that accepts substrates and effects intramembrane cleavage. *J Biol Chem*. 2005;280(6):4383–4392. doi: 10.1074/jbc.M409272200
29. Coric V, van Dyck CH, Salloway S, et al. Safety and tolerability of the gamma-secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2012;69(11):1430–1440. doi: 10.1001/archneurol.2012.2194
30. Crump CJ, Castro SV, Wang F, et al. BMS-708,163 targets presenilin and lacks notch-sparing activity. *Biochemistry*. 2012;51(37):7209–7211. doi: 10.1021/bi301137h
31. Crump CJ, Murrey HE, Ballard TE, et al. Development of sulfonamide photoaffinity inhibitors for probing cellular gamma-secretase. *ACS Chem Neurosci*. 2016;7(8):1166–1173. doi: 10.1021/acchemneuro.6b00127vity
32. Dawkins E, Derks RJE, Schifferer M, et al. Membrane lipid remodeling modulates γ -secretase processivity. *J Biol Chem*. 2023;299(4):10302. doi: 10.1016/j.jbc.2023.103027
33. De Strooper B, Saftig P, Craessaerts K, et al. Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. *Nature*. 1998;391(6665):387–390. doi: 10.1038/34910
34. De Strooper B. Loss-of-function presenilin mutations in Alzheimer disease. Talking Point on the role of presenilin mutations in Alzheimer disease. *EMBO Rep*. 2007;8(2):141–146. doi: 10.1038/sj.embor.7400897
35. De Strooper B, Vassar R, Golde T. The secretases: enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(2):99–107. doi: 10.1038/nrneurol.2009.218
36. De Strooper B. Lessons from a failed gamma-secretase Alzheimer trial. *Cell*. 2014;159(4):721–726. doi: 10.1016/j.cell.2014.10.016
37. Do HN, Malvankar SR, Wolfe MS, Miao Y. Molecular dynamics activation of γ -secretase for cleavage of the Notch1 substrate. *ACS Chem Neurosci*. 2023;14(23):4216–4226. doi: 10.1021/acchemneuro.3c00594
38. Doody RS, Raman R, Farlow M, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(4):341–350. doi: 10.1056/NEJMoa121095
39. Dovey HF, John V, Anderson JP, et al. Functional gamma-secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain. *J Neurochem*. 2001;76(1):173–181. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00012.x
40. Edbauer D, Winkler E, Regula JT, et al. Reconstitution of gamma-secretase activity. *Nat Cell Biol*. 2003;5(5):486–488. doi: 10.1038/ncb960
41. Edbauer D, Winkler E, Haass C, Steiner H. Presenilin and nicastrin regulate each other and determine amyloid beta-peptide production via complex formation. *PNAS USA*. 2002;99(13):8666–8671. doi: 10.1073/pnas.132277899
42. Efthimiopoulos S, Floor E, Georgakopoulos A, et al. Enrichment of presenilin 1 peptides in neuronal large dense-core and somatodendritic clathrin-coated vesicles. *J Neurochem*. 1998;71(6):2365–2372. doi: 10.1046/j.1471-4159.1998.71062365.x
43. Ehehalt R, Keller P, Haass C, et al. Amyloidogenic processing of the Alzheimer beta-amyloid precursor protein depends on lipid rafts. *J Cell Biol*. 2003;160(1):113–123. doi: 10.1083/jcb.200207113
44. Escamilla-Ayala AA, Sannerud R, Mondin M, et al. Super-resolution microscopy reveals majorly mono- and dimeric presenilin1/gamma-secretase at the cell surface. *elife*. 2020;9:e56679. doi: 10.7554/eLife.56679
45. Esler WP, Kimberly WT, Ostaszewski BL, et al. Activity-dependent isolation of the presenilin-gamma-secretase complex reveals nicastrin and a gamma substrate. *PNAS USA*. 2002;99(5):2720–2725. doi: 10.1073/pnas.052436599
46. Esler WP, Kimberly WT, Ostaszewski BL, et al. Transition-state analogue inhibitors of gamma-secretase bind directly to presenilin-1. *Nat Cell Biol*. 2000;2(9):428–434. doi: 10.1038/35017062
47. Farmery MR, Tjernberg LO, Pursglove SE, et al. Partial purification and characterization of gamma-secretase from post-mortem human brain. *J Biol Chem*. 2003;278(27):24277–24284. doi: 10.1074/jbc.M211992200
48. Fouladi M, Stewart CF, Olson J, et al. Phase I trial of MK-0752 in children with refractory CNS malignancies: a pediatric brain tumor consortium study. *J Clin Oncol*. 2011;29(26):3529–3534. doi: 10.1200/JCO.2011.35.7806
49. Fraering PC. Structural and functional determinants of gamma-secretase, an intramembrane protease implicated in Alzheimer's disease. *Curr Genomics*. 2007;8(8):531–549. doi: 10.2174/138920207783769521
50. Francis R, McGrath G, Zhang J, et al. aph-1 and pen-2 are required for Notch pathway signaling, gamma-secretase cleavage of betaAPP, and presenilin protein accumulation. *Dev Cell*. 2002;3(1):85–97. doi: 10.1016/s1534-5807(02)00189-2
51. Frykman S, Teranishi Y, Hur J-Y, et al. Identification of two novel synaptic gamma-secretase associated proteins that affect amyloid beta-peptide levels without altering Notch processing. *Neurochem Int*. 2012;61(1):108–118. doi: 10.1016/j.neuint.2012.03.016

52. Gaugler J, James B, Johnson T, et al. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers and Dementia*. 2023;19(4):1598–1695. doi: 10.1002/alz.13016
53. Gillman KW, Starrett JE Jr, Parker FM, et al. Discovery and evaluation of BMS-708163, a potent, selective and orally bioavailable gamma-secretase inhibitor. *ACS Med Chem Lett*. 2010;1(3):120–124. doi: 10.1021/ml1000239
54. Goutte C, Tsunozaki M, Hale VA, Priess JR. APH-1 is a multipass membrane protein essential for the Notch signaling pathway in *Caenorhabditis elegans* embryos. *PNAS USA*. 2002;99(2):775–779. doi: 10.1073/pnas.022523499
55. Green RC, Schneider LS, Amato DA, et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;302(23):2557–2564. doi: 10.1001/jama.2009.1866
56. Greenfield JP, Tsai J, Gouras GK, et al. Endoplasmic reticulum and trans-Golgi network generate distinct populations of Alzheimer beta-amyloid peptides. *PNAS USA*. 1999;96(2):742–747. doi: 10.1073/pnas.96.2.742
57. Griciuc A, Tanzi RE. The role of innate immune genes in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*. 2021;34(2):228–236. doi: 10.1097/WCO.0000000000000911
58. Gu Y, Misonou H, Sato T, et al. Distinct intramembrane cleavage of the beta-amyloid precursor protein family resembling gamma-secretase-like cleavage of Notch. *J Biol Chem*. 2001;276(38):35235–35238. doi: 10.1074/jbc.C100357200
59. Guner G, Lichtenthaler SF. The substrate repertoire of gamma-secretase/presenilin. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;105:27–42. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.05.019
60. Hansson CA, Frykman S, Farmery MR, et al. Nicastrin, presenilin, APH-1, and PEN-2 form active gamma-secretase complexes in mitochondria. *J Biol Chem*. 2004;279(49):51654–51660. doi: 10.1074/jbc.M404500200
61. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353–356. doi: 10.1126/science.1072994
62. Hattori C, Asai M, Onishi H, et al. BACE1 interacts with lipid raft proteins. *J Neurosci Res*. 2006;84(4):912–917. doi: 10.1002/jnr.20981
63. Hawkins J, Harrison DC, Ahmed S, et al. Dynamics of Abeta42 reduction in plasma, CSF and brain of rats treated with the gamma-secretase modulator, GSM-10h. *Neurodegener Dis*. 2011;8(6):455–464. doi: 10.1159/000324511
64. Hayashi I, Urano Y, Fukuda R, et al. Selective reconstitution and recovery of functional gamma-secretase complex on budded baculovirus particles. *J Biol Chem*. 2004;279(36):38040–38046. doi: 10.1074/jbc.M405597200
65. He G, Luo W, Li P, et al. Gamma-secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Nature*. 2010;467(7311):95–98. doi: 10.1038/nature09325
66. Hebert SS, Serneels L, Dejaegere T, et al. Coordinated and widespread expression of gamma-secretase *in vivo*: evidence for size and molecular heterogeneity. *Neurobiol Dis*. 2004;17(2):260–272. doi: 10.1016/j.nbd.2004.08.002
67. Herreman A, Hartmann D, Annaert W, et al. Presenilin 2 deficiency causes a mild pulmonary phenotype and no changes in amyloid precursor protein processing but enhances the embryonic lethal phenotype of presenilin 1 deficiency. *PNAS USA*. 1999;96(21):11872–11877. doi: 10.1073/pnas.96.21.11872
68. Hitznerberger M, Götz A, Menig S, et al. The dynamics of gamma-secretase and its substrates. *Semin Cell Dev Biol*. 2020;105:86–101. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.04.008
69. Hou P, Zielonka M, Serneels L, et al. The gamma-secretase substrate proteome and its role in cell signaling regulation. *Mol Cell*. 2023;83(22):4106–4122.e10. doi: 10.1016/j.molcel.2023.10.029
70. Hopkins CR. ACS chemical neuroscience molecule spotlight on Begacestat (GSI-953) Affiliations expand. *ACS Chem Neurosci*. 2012;3(1):3–4. doi: 10.1021/cn200124u
71. Hur J-Y, Frost GR, Wu X, et al. The innate immunity protein IFITM3 modulates gamma-secretase in Alzheimer's disease. *Nature*. 2020;586(7831):735–740. doi: 10.1038/s41586-020-2681-2
72. Hurley EM, Mozolewski P, Dobrowolski R, Hsieh J. Familial Alzheimer's disease-associated PSEN1 mutations affect neurodevelopment through increased Notch signaling. *Stem Cell Reports*. 2023;18(7):1516–1533. doi: 10.1016/j.stemcr.2023.05.018
73. Hussain I, Fabrégue J, Anderes L, et al. The role of gamma-secretase activating protein (GSAP) and imatinib in the regulation of gamma-secretase activity and amyloid-beta generation. *J Biol Chem*. 2013;288(4):2521–2533. doi: 10.1074/jbc.M112.3709
74. Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, et al. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). *Neuron*. 1994;13(1):45–53. doi: 10.1016/0896-6273(94)90458-8
75. Jutras I, Laplante A, Boulais J, et al. Gamma-secretase is a functional component of phagosomes. *J Biol Chem*. 2005;280(43):36310–36317. doi: 10.1074/jbc.M504069200
76. Kimberly WT, Wolfe MS. Identity and function of gamma-secretase. *J Neurosci Res*. 2003;74(3):353–360. doi: 10.1002/jnr.10736
77. Kimberly WT, LaVoie MJ, Ostaszewski BL, et al. Complex N-linked glycosylated nicastrin associates with active gamma-secretase and undergoes tight cellular regulation. *J Biol Chem*. 2002;277(38):35113–35117. doi: 10.1074/jbc.M204446200
78. Kimberly WT, LaVoie MJ, Ostaszewski BL, et al. Gamma-secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, Aph-1, and Pen-2. *PNAS USA*. 2003;100(11):6382–6387. doi: 10.1073/pnas.1037392100
79. Koo EH, Squazzo SL. Evidence that production and release of amyloid beta-protein involves the endocytic pathway. *J Biol Chem*. 1994;269(26):17386–17389. doi: 10.1016/S0021-9258(17)32449-3
80. Kopan R, Ilagan MXG. Gamma-secretase: proteasome of the membrane? *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5(6):499–504. doi: 10.1038/nrm1406
81. Kretner B, Fukumori A, Gutsmedl A, et al. Attenuated Abeta42 responses to low potency gamma-secretase modulators can be overcome for many pathogenic presenilin mutants by second-generation compounds. *J Biol Chem*. 2011;286(17):15240–15251. doi: 10.1074/jbc.M110.213587
82. Lah JJ, Levey AI. Endogenous presenilin-1 targets to endocytic rather than biosynthetic compartments. *Mol Cell Neurosci*. 2000;16(2):111–126. doi: 10.1006/mcne.2000.0861
83. Lah JJ, Heilman CJ, Nash NR, et al. Light and electron microscopic localization of presenilin-1 in primate brain. *J Neurosci*. 1997;17(6):1971–1980. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-06-01971.1997
84. Lai M-T, Chen E, Crouthamel M-C, et al. Presenilin-1 and presenilin-2 exhibit distinct yet overlapping gamma-secretase activities. *J Biol Chem*. 2003;278(25):22475–22481. doi: 10.1074/jbc.M300974200

85. Lanz TA, Karmilowicz MJ, Wood KM, et al. Concentration-dependent modulation of amyloid-beta *in vivo* and *in vitro* using the gamma-secretase inhibitor, LY-450139. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;319(2):924–933. doi: 10.1124/jpet.106.110700
86. Lanz TA, Himes CS, Pallante G, et al. The gamma-secretase inhibitor N-[N-(3,5-difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester reduces A beta levels *in vivo* in plasma and cerebrospinal fluid in young (plaque-free) and aged (plaque-bearing) Tg2576 mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;305(3):864–871. doi: 10.1124/jpet.102.048280
87. Lanz TA, Hosley JD, Adams WJ, Merchant KM. Studies of Abeta pharmacodynamics in the brain, cerebrospinal fluid, and plasma in young (plaque-free) Tg2576 mice using the gamma secretase inhibitor N2-[(2S)-2-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxyethanoyl]-N1-[(7S)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-dibenzo[b,d]azepin-7-yl]-L-alaninamide (LY-411575). *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;309(1):49–55. doi: 10.1124/jpet.103.060715
88. Lanz TA, Wood KM, Richter KEG, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the gamma-secretase inhibitor PF-3084014. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;334(1):269–277. doi: 10.1124/jpet.110.167379
89. Laudon H, Hansson EM, Melén K, et al. A nine-transmembrane domain topology for presenilin 1. *J Biol Chem*. 2005;280(42):35352–35360. doi: 10.1074/jbc.M507217200
90. Lazarov VK, Fraering PC, Ye W, et al. Electron microscopic structure of purified, active gamma-secretase reveals an aqueous intramembrane chamber and two pores. *PNAS USA*. 2006;103(18):6889–6894. doi: 10.1073/pnas.060232110
91. Lee SH, Kang J, Ho A, et al. APP family regulates neuronal excitability and synaptic plasticity but not neuronal survival. *Neuron*. 2020;108(4):676–690. doi: 10.1016/j.neuron.2020.08.011
92. Leem JY, Vijayan S, Han P, et al. Presenilin 1 is required for maturation and cell surface accumulation of nicastrin. *J Biol Chem*. 2002;277(21):19236–19240. doi: 10.1074/jbc.C200148200
93. Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E, et al. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science*. 1995;269(5226):970–973. doi: 10.1126/science.76386
94. Li T, Huang Y, Jin S, et al. Gamma-secretase modulators do not induce Abeta-rebound and accumulation of beta-C-terminal fragment. *J Neurochem*. 2012;121:277–286. doi: 10.1111/j.1471-4159.2011.07560.x
95. Li Y-M, Xu M, Lai M-T, et al. Photoactivated gamma-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1. *Nature*. 2000;405(6787):689–694. doi: 10.1038/35015085
96. Liu L, Lauro BM, Wolfe MS, Selkoe DJ. Hydrophilic loop 1 of Presenilin-1 and the APP GxxxG transmembrane motif regulate gamma-secretase function in generating Alzheimer-causing Abeta peptides. *J Biol Chem*. 2021;296:100393. doi: 10.1016/j.jbc.2021.10039
97. Luo JE, Li Y-M. Turning the tide on Alzheimer's disease: modulation of γ -secretase. *Cell Biosci*. 2022;12(1):2. doi: 10.1186/s13578-021-00738-7
98. Maltsev AV, Santockyte R, Bystryak S, Galzitskaya OV. Activation of neuronal defense mechanisms in response to pathogenic factors triggering induction of amyloidosis in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;40(1):19–32. doi: 10.3233/JAD-131562
99. Martone RL, Zhou H, Atchison K, et al. Begacestat (GSI-953): a novel, selective thiophene sulfonamide inhibitor of amyloid precursor protein gamma-secretase for the treatment of Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;331(2):598–608. doi: 10.1124/jpet.109.152975
100. Matsumura N, Takami M, Okochi M, et al. gamma-Secretase associated with lipid rafts: multiple interactive pathways in the step-wise processing of beta-carboxyl-terminal fragment. *J Biol Chem*. 2014;289(8):5109–5121. doi: 10.1074/jbc.M113.510131
101. Mekala S, Nelson G, Li Y-M. Recent developments of small molecule gamma-secretase modulators for Alzheimer's disease. *RSC Med Chem*. 2020;11(9):1003–1022. doi: 10.1039/d0md00196a
102. Mitani Y, Yarimizu J, Saita K, et al. Differential effects between gamma-secretase inhibitors and modulators on cognitive function in amyloid precursor protein-transgenic and nontransgenic mice. *J Neurosci*. 2012;32(6):2037–2050. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4264-11.2012
103. Nakano-Ito K, Fujikawa Y, Hihara T, et al. E2012-induced cataract and its predictive biomarkers. *Toxicol Sci*. 2014;137(2):249–258. doi: 10.1093/toxsci/kft224
104. Narlawar R, Serneels L, Gaffric C, et al. Discovery of brain permeable 2-azabicyclo[2.2.2]octane sulfonamides as a novel class of presenilin-1 selective gamma-secretase inhibitors. *Eur J Med Chem*. 2023;260:115725. doi: 10.1016/j.ejmech.2023.115725
105. Nguyen V, Hawkins C, Bergeron C, et al. Loss of nicastrin elicits an apoptotic phenotype in mouse embryos. *Brain Res*. 2006;1086(1):76–84. doi: 10.1016/j.brainres.2006.02.122
106. Nicolas M, Wolfer A, Raj K, et al. Notch1 functions as a tumor suppressor in mouse skin. *Nat Genet*. 2003;33(3):416–421. doi: 10.1038/ng1099
107. Nie P, Kalidindi T, Nagle VL, et al. Imaging of cancer gamma-secretase activity using an inhibitor-based PET probe. *Clin Cancer Res*. 2021;27(22):6145–6155. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0940
108. Nordvall G, Lunkvist J, Sandin J. Gamma-secretase modulators: a promising route for the treatment of Alzheimer's disease. *Front Mol Neurosci*. 2023;16:1279740. doi: 10.3389/fnmol.2023.1279740
109. Olsson F, Schmidt S, Althoff V, et al. Characterization of intermediate steps in amyloid beta (A β) production under near-native conditions. *J Biol Chem*. 2014;289(3):1540–1550. doi: 10.1074/jbc.M113.498246
110. Osenkowski P, Ye W, Wang R, et al. Direct and potent regulation of gamma-secretase by its lipid microenvironment. *J Biol Chem*. 2008;283(33):22529–22540. doi: 10.1074/jbc.M80192520
111. Page RM, Baumann K, Tomioka M, et al. Generation of A β -ta38 and A β -ta42 is independently and differentially affected by familial Alzheimer disease-associated presenilin mutations and gamma-secretase modulation. *J Biol Chem*. 2008;283(2):677–683. doi: 10.1074/jbc.M708754200
112. Pasternak SH, Bagshaw RD, Guiral M, et al. Presenilin-1, nicastrin, amyloid precursor protein, and gamma-secretase activity are co-localized in the lysosomal membrane. *J Biol Chem*. 2003;278(29):26687–26694. doi: 10.1074/jbc.M30400920
113. Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med*. 2010;77(1):32–42. doi: 10.1002/msj.20157
114. Portelius E, Andreasson U, Ringman JM, et al. Distinct cerebrospinal fluid amyloid beta peptide signatures in sporadic and PSEN1 A431E-associated familial Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2010;5:2. doi: 10.1186/1750-1326-5-2
115. Portelius E, Bogdanovic N, Gustavsson MK, et al. Mass spectrometric characterization of brain amyloid beta isoform signatures in familial and sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2010;120(2):185–193. doi: 10.1007/s00401-010-0690-1
116. Pozdnyakov N, Murrey HE, Crump CJ, et al. gamma-Secretase modulator (GSM) photoaffinity probes reveal distinct allosteric

- binding sites on presenilin. *J Biol Chem.* 2013;288(14):9710–9720. doi: 10.1074/jbc.M112.398602
117. Qi-Takahara Y, Morisima-Kawasima M, Tanimura J, et al. Longer forms of amyloid beta protein: implications for the mechanism of intramembrane cleavage by gamma-secretase. *J Neurosci.* 2005;25(2):436–445. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1575-04.2005
118. Rajendran L, Schneider A, Schlechtingen G, et al. Efficient inhibition of the Alzheimer's disease beta-secretase by membrane targeting. *Science.* 2008;320(5875):520–523. doi: 10.1126/science.115660
119. Rajendran L, Knolker H-J, Simons K. Subcellular targeting strategies for drug design and delivery. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(1):29–42. doi: 10.1038/nrd2897
120. Ratan Y, Rajput A, Maleysm S, et al. An insight into cellular and molecular mechanisms underlying the pathogenesis of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Biomedicines.* 2023;11(5):1398. doi: 10.3390/biomedicines11051398
121. Ribaut-Barassin C, Dupont J-L, Haeberlé A-M, et al. Alzheimer's disease proteins in cerebellar and hippocampal synapses during postnatal development and aging of the rat. *Neuroscience.* 2003;120(2):405–423. doi: 10.1016/s0306-4522(03)00332-4
122. Roher AE, Lowenson JD, Clarke S, et al. beta-Amyloid-(1-42) is a major component of cerebrovascular amyloid deposits: implications for the pathology of Alzheimer disease. *PNAS USA.* 1993;90(22):10836–10840. doi: 10.1073/pnas.90.22.108
123. Roher AE, Palmer KC, Yurewicz EC, et al. Morphological and biochemical analyses of amyloid plaque core proteins purified from Alzheimer disease brain tissue. *J Neurochem.* 1993;61(5):1916–1926. doi: 10.1111/j.1471-4159.1993.tb09834.x
124. Ryneerson KD, Ponnusamy M, Prikhodko O, et al. Preclinical validation of a potent gamma-secretase modulator for Alzheimer's disease prevention. *J Exp Med.* 2021;218(4):e20202560. doi: 10.1084/jem.20202560
125. Sastre M, Steiner H, Fuchs K, et al. Presenilin-dependent gamma-secretase processing of beta-amyloid precursor protein at a site corresponding to the S3 cleavage of Notch. *EMBO Rep.* 2001;2(9):835–841. doi: 10.1093/embo-reports/kve180
126. Sato T, Diehl TS, Narayanan S, et al. Active gamma-secretase complexes contain only one of each component. *J Biol Chem.* 2007;282(47):33985–33993. doi: 10.1074/jbc.M705248200
127. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med.* 2016;8(6):595–608. doi: 10.15252/emmm.201606210
128. Serneels L, Dejaegere T, Craessaerts K, et al. Differential contribution of the three Aph1 genes to gamma-secretase activity in vivo. *PNAS USA.* 2005;102(5):1719–1724. doi: 10.1073/pnas.0408901102
129. Serneels L, Narlawar R, Perez-Benito L, et al. Selective inhibitors of the PSEN1-gamma-secretase complex. *J Biol Chem.* 2023;299(6):104794. doi: 10.1016/j.jbc.2023.104794
130. Sevigny J, Chiao P, Bussiére T, et al. The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease. *Nature.* 2016;537(7618):50–56. doi: 10.1038/nature19323
131. Siemers ER, Quinn JF, Kaye J, et al. Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease. *Neurology.* 2006;66(4):602–604. doi: 10.1212/01.WNL.0000198762.41312
132. Sisodia SS. Beta-amyloid precursor protein cleavage by a membrane-bound protease. *PNAS USA.* 1992;89(13):6075–6079. doi: 10.1073/pnas.89.13.607
133. Small SA, Gandy S. Sorting through the cell biology of Alzheimer's disease: intracellular pathways to pathogenesis. *Neuron.* 2006;52(1):15–31. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.001
134. Steiner H, Winkler E, Edbauer D, et al. PEN-2 is an integral component of the gamma-secretase complex required for coordinated expression of presenilin and nicastrin. *J Biol Chem.* 2002;277(42):39062–39065. doi: 10.1074/jbc.C200469200
135. Soares HD, Gasior M, Toyn JH, et al. The gamma-secretase modulator, BMS-932481, modulates abeta peptides in the plasma and cerebrospinal fluid of healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;358(1):138–150. doi: 10.1124/jpet.116.232256
136. Söderberg L, Johannesson M, Nygren P, et al. Lecanemab, aducanumab, and gantenerumab — binding profiles to different forms of amyloid-beta might explain efficacy and side effects in clinical trials for Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics.* 2023;20(1):195–206. doi: 10.1007/s13311-022-01308-6
137. Struhl G, Adachi A. Requirements for presenilin-dependent cleavage of notch and other transmembrane proteins. *Mol Cell.* 2000;6(3):625–636. doi: 10.1016/S1097-2765(00)00006
138. Strosberg JR, Yeatman T, Weber J, et al. A phase II study of R04929097 in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2012;48(7):997–1003. doi: 10.1016/j.ejca.2012.02.056
139. Sun L, Zhou R, Yang G, Shi Y. Analysis of 138 pathogenic mutations in presenilin-1 on the *in vitro* production of Abeta42 and Abeta40 peptides by gamma-secretase. *PNAS USA.* 2017;114(4):E476–E485. doi: 10.1073/pnas.161865711
140. Takahashi RH, Milner TA, Li F, et al. Intraneuronal Alzheimer abeta42 accumulates in multivesicular bodies and is associated with synaptic pathology. *Am J Pathol.* 2002;161(5):1869–1879. doi: 10.1016/s0002-9440(10)64463-x
141. Takami M, Nagashima Y, Sano Y, et al. gamma-Secretase: successive tripeptide and tetrapeptide release from the transmembrane domain of beta-carboxyl terminal fragment. *J Neurosci.* 2009;29(41):13042–13052. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2362-09.2009
142. Thakkar N, Martis PB, Kutikuppala LVS, et al. Lecanemab: A hope in the management of Alzheimer's disease. *Brain Circ.* 2023;9(3):194–195. doi: 10.4103/bc.bc_10_23
143. Thathiah A, Spittaels K, Hoffmann M, et al. The orphan G protein-coupled receptor 3 modulates amyloid-beta peptide generation in neurons. *Science.* 2009;323(5916):946–951. doi: 10.1126/science.116064
144. Thinakaran G, Borchelt DR, Lee MK, et al. Endoproteolysis of presenilin 1 and accumulation of processed derivatives *in vivo*. *Neuron.* 1996;17(1):181–190. doi: 10.1016/S0896-6273(00)80291-3
145. Urano Y, Hayashi I, Isoo N, et al. Association of active gamma-secretase complex with lipid rafts. *J Lipid Res.* 2005;46(5):904–912. doi: 10.1194/ilr.M400333-JLR200
146. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1):9–21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948
147. Volloch V, Rits-Volloch S. The amyloid cascade hypothesis 2.0 for Alzheimer's disease and aging-associated cognitive decline: from molecular basis to effective therapy. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12246. doi: 10.3390/ijms241512246
148. Wahrle S, Das P, Nybor AC, et al. Cholesterol-dependent gamma-secretase activity in buoyant cholesterol-rich membrane microdomains. *Neurobiol Dis.* 2002;9(1):11–23. doi: 10.1006/nbdi.2001.0470

149. Wang X. A bridge between the innate immunity system and amyloid-beta production in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull.* 2021;37(6):898–901. doi: 10.1007/s12264-021-00691-y
150. Weber TA, Lundkvist J, Wanngren J, et al. γ -Secretase modulators show selectivity for γ -secretase-mediated amyloid precursor protein intramembrane processing. *J Cell Mol Med.* 2022;26(3):880–892. doi: 10.1111/jcmm.17146
151. Weggen S, Rogers M, Eriksen J. NSAIDs: small molecules for prevention of Alzheimer's disease or precursors for future drug development? *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28(10):536–543. doi: 10.1016/j.tips.2007.09.004
152. Welander H, Fr  nberg J, Graff C, et al. Abeta43 is more frequent than Abeta40 in amyloid plaque cores from Alzheimer disease brains. *J Neurochem.* 2009;110(2):697–706. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06170.x
153. Winkler E, Hobson S, Fukumori A, et al. Purification, pharmacological modulation, and biochemical characterization of interactors of endogenous human gamma-secretase. *Biochemistry.* 2009;48(6):1183–1197. doi: 10.1021/bi801204g
154. Wolfe MS, Kopan R. Intramembrane proteolysis: theme and variations. *Science.* 2004;305(5687):1119–1123. doi: 10.1126/science.10961
155. Wolfe MS. gamma-Secretase as a drug target for familial Alzheimer's disease: the road less traveled. *Future Med Chem.* 2022;14(19):1341–1343. doi: 10.4155/fmc-2022-0178
156. Wolfe MS. Substrate recognition and processing by gamma-secretase. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2020;1862(1):183016. doi: 10.1016/j.bbamem.2019.07.004
157. Wong GT, Manfra D, Poulet FM, et al. Chronic treatment with the gamma-secretase inhibitor LY-411,575 inhibits beta-amyloid peptide production and alters lymphopoiesis and intestinal cell differentiation. *J Biol Chem.* 2004;279(13):12876–12882. doi: 10.1074/jbc.M311652200
158. Wunderlich P, Glebov K, Kemmerling N, et al. Sequential proteolytic processing of the triggering receptor expressed on myeloid cells-2 (TREM2) protein by ectodomain shedding and gamma-secretase-dependent intramembranous cleavage. *J Biol Chem.* 2013;288(46):33027–33036. doi: 10.1074/jbc.M113.517540
159. Xu X. Gamma-secretase catalyzes sequential cleavages of the AbetaPP transmembrane domain. *J Alzheimers Dis.* 2009;16(2):211–224. doi: 10.3233/JAD-2009-0957
160. Xu Y, Wang C, Wey H-Y, et al. Molecular imaging of Alzheimer's disease-related gamma-secretase in mice and nonhuman primates. *J Exp Med.* 2020;217(12):e20182266. doi: 10.1084/jem.20182266
161. Yang G, Zhou R, Guo X, et al. Structural basis of gamma-secretase inhibition and modulation by small molecule drugs. *Cell.* 2021;184(2):521–533. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.049
162. Yao AY, Yan R. Activity of Alzheimer's gamma-secretase is linked to changes of interferon-induced transmembrane proteins (IFITM) in innate immunity. *Mol Neurodegener.* 2020;15(1):69. doi: 10.1186/s13024-020-00417-0
163. Yu C, Kim S-H, Ikeuchi T, et al. Characterization of a presenilin-mediated amyloid precursor protein carboxyl-terminal fragment gamma. Evidence for distinct mechanisms involved in gamma-secretase processing of the APP and Notch1 transmembrane domains. *J Biol Chem.* 2001;276(47):43756–43760. doi: 10.1074/jbc.C1004.10200
164. Yu G, Nishimura M, Arawaka S, et al. Nicastrin modulates presenilin-mediated notch/glp-1 signal transduction and betaAPP processing. *Nature.* 2000;407(6800):48–54. doi: 10.1038/35024009
165. Zhang L, Lee J, Song L, et al. Characterization of the reconstituted gamma-secretase complex from Sf9 cells co-expressing presenilin 1, nicastrin [correction of nacastrin], aph-1a, and pen-2. *Biochemistry.* 2005;44(11):4450–4457. doi: 10.1021/bi0481500
166. Zhang Y, Boy KM, Wu Y-J, et al. Synthesis of functionalized derivatives of the gamma-secretase modulator BMS-932481 and identification of its major metabolite. *Bioorg Med Chem Lett.* 2020;30(22):127530. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127530
167. Zhao G, Mao G, Tan J, et al. Identification of a new presenilin-dependent zeta-cleavage site within the transmembrane domain of amyloid precursor protein. *J Biol Chem.* 2004;279(49):50647–50650. doi: 10.1074/jbc.C400473200
168. Zhao J, Liu X, Xia W, et al. Targeting amyloidogenic processing of APP in Alzheimer's disease. *Front Mol Neurosci.* 2020;13:137. doi: 10.3389/fnmol.2020.00137
169. Zhou R, Yang G, Guo X, et al. Recognition of the amyloid precursor protein by human gamma-secretase. *Science.* 2019;363(6428):eaaw0930. doi: 10.1126/science.aaw09
170. Zhou R, Yang G, Shi Y. Macromolecular complex in recognition and proteolysis of amyloid precursor protein in Alzheimer's disease. *Curr Opin Struct Biol.* 2020;61:1–8. doi: 10.1016/j.sbi.2019.09.004

ОБ АВТОРАХ

Владимир Николаевич Вильянинов, канд. мед. наук, доцент;
e-mail: vilyaninov@mail.ru

***Владимир Иванович Ващенко**, д-р биол. наук;
адрес: 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика
Лебедева, 6; e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS' INFO

Vladimir N. Vilyaninov, MD, Cand. Sci. (Medicine),
Assistant Professor; e-mail: vilyaninov@mail.ru

***Vladimir I. Vashchenko**, Dr. Sci. (Biology);
address: 6, Akademika Lebedeva st., Saint Petersburg, 194044,
Russia; e-mail: vladimir-vaschenko@yandex.ru

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616-006

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635852>

Микро-РНК-30а-5р как мишень для фармакологической коррекции патологических состояний нервной системы

М.И. Айрапетов^{1,3}, С.О. Ереско^{1,2}, С.А. Шамаева¹, А.А. Лебедев¹, Е.Р. Бычков¹, П.Д. Шабанов¹¹ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

В головном мозге основными индукторами нейровоспаления являются провоспалительные цитокины, хемокины, активные формы кислорода и другие медиаторы, продуцируемые микроглияй, астроцитами и эндотелиальными клетками. Хронические нейровоспалительные состояния проявляются инфильтрацией периферических иммунных клеток через гематоэнцефалический барьер и вызывают повреждение тканей центральной нервной системы, способствуя активации глии и повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера. По данным ряда исследований, одним из регуляторов этих процессов являются малые некодирующие РНК, или микроРНК, которые могут либо способствовать прогрессированию заболевания, либо, наоборот, отражать попытку нервной системы предотвратить чрезмерное повреждение и восстановить гомеостаз. Изучение роли микроРНК, в частности miR-30a-5p, в этих процессах может пролить свет на патогенетические механизмы, лежащие в основе ряда неврологических заболеваний и привести к открытию новых терапевтических средств. В данном обзоре обсуждается роль miR-30a-5p в регуляции экспрессии генов про- и противовоспалительных цитокинов, возможные механизмы ее действия и использование miR-30a-5p в качестве потенциальной терапевтической мишени для фармакологической коррекции нейровоспаления при патологических состояниях нервной системы.

Ключевые слова: микроРНК; miR-30a-5p; нейровоспаление; нервная система; головной мозг.

Как цитировать

Айрапетов М.И., Ереско С.О., Шамаева С.А., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Микро-РНК-30а-5р как мишень для фармакологической коррекции патологических состояний нервной системы // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 3. С. 237–244. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635852>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635852>

MicroRNA-30a-5p as a target for pharmacological correction of pathological conditions of the nervous system

Marat I. Airapetov^{1,3}, Sergei O. Eresko^{1,2}, Sofiya A. Shamaeva¹, Andrei A. Lebedev¹, Evgenii R. Bychkov¹, Petr D. Shabanov¹

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

³ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

In the brain, the main inducers of neuroinflammation are proinflammatory cytokines, chemokines, reactive oxygen species and other mediators produced by microglia, astrocytes and endothelial cells. Chronic neuroinflammatory conditions are manifested by the infiltration of peripheral immune cells through the blood-brain barrier and cause tissue damage in the central nervous system, promoting glial activation and increasing the permeability of the blood-brain barrier. According to a number of studies, one of the regulators of these processes is small non-coding RNA, or microRNA, which can either contribute to disease progression or, conversely, reflect an attempt by the nervous system to prevent excessive damage and restore homeostasis. Studying the role of microRNA. miR-30a-5p among others, in these processes can shed light on the pathogenetic mechanisms underlying a number of neurological diseases and lead to the discovery of new therapeutic agents. In this review, we discuss the role of miR-30a-5p in the regulation of pro- and anti-inflammatory cytokine gene expression, possible mechanisms of its action, and the use of miR-30a-5p as a potential therapeutic target for pharmacological correction of neuroinflammation in pathological conditions of the nervous system.

Keywords: microRNA; miR-30a-5p; neuroinflammation; nervous system; brain.

To cite this article

Airapetov MI, Eresko SO, Shamaeva SA, Lebedev AA, Bychkov ER, Shabanov PD. MicroRNA-30a-5p as a target for pharmacological correction of pathological conditions of the nervous system. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(3):237–244. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635852>

ВВЕДЕНИЕ

Патологические нарушения в нервной ткани, обусловленные вирусными или бактериальными инфекциями, действием нейротоксинов, агрегированных белков, ишемии, аутоиммунными заболеваниями, механическими травмами, нарушают систему регуляции нейровоспалительных процессов, что приводит к преобладанию процессов нейродегенерации [1–6]. В головном мозге основными индукторами нейровоспаления являются провоспалительные цитокины, хемокины, активные формы кислорода и другие медиаторы, продуцируемые микроглией, астроцитами и эндотелиальными клетками [7–12]. Хронические нейровоспалительные состояния проявляются инфильтрацией периферических иммунных клеток через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и вызывают повреждение тканей центральной нервной системы (ЦНС), способствуя активации глии и повышению проницаемости ГЭБ [13]. По данным ряда исследований, одним из регуляторов этих процессов являются микроРНК, которые могут либо способствовать прогрессированию заболевания, либо, наоборот, отражать попытку нервной системы предотвратить чрезмерное повреждение и восстановить гомеостаз. Изучение роли микроРНК в этих процессах может пролить свет на патогенетические механизмы, лежащие в основе ряда неврологических заболеваний, и привести к открытию новых терапевтических средств.

МикроРНК

МикроРНК (miR) представляют собой группу коротких некодирующих молекул РНК длиной примерно от 18 до 22 нуклеотидов, которые посттранскрипционно регулируют экспрессию мРНК посредством РНК-интерференции [14]. Гены, кодирующие микроРНК, транскрибируются РНК-полимеразой II, в результате чего образуется первичный транскрипт микроРНК (pri-miRNA) и образует структуру «стебель – петля» [15]. В некоторых случаях транскрипция микроРНК может осуществляться с помощью РНК-полимеразы III [16]. Созревание микроРНК происходит в 2 этапа: 1-й — Drosha-DCGR8 и 2-й — Dicer-PACT-TRBP [17]. Микропроцессорный комплекс, образованный эндонуклеазой РНКазы III типа Drosha и DCGR8 [18], расщепляет pri-miRNA внутри ядра на небольшую шпильку РНК, известную как pre-miRNA [19]. Затем pre-miRNA экспортируется в цитоплазму, где она дважды расщепляется другой эндонуклеазой РНКазы III — Dicer [20]. Направляющая цепь выбирается исходя из термодинамической стабильности двух концов дуплекса РНК. В качестве направляющей обычно выбирается нить, которая имеет менее термодинамически стабильный 5'-конец, хотя это не всегда так и может быть специфичным для типа клеток [21]. Зрелая микроРНК, связавшись с белками из семейства *Argonaute* (Ago), впоследствии сформирует РНК-индуцируемый комплекс выключения гена [22, 23].

Молекулы-мишени мРНК распознаются по комплементарности затравочной последовательности микроРНК, соответствующей положениям 2–8 5'-конца направляющей цепи [24]. Идеальная комплементарность между микроРНК и целевой последовательностью обычно приводит к расщеплению мишени между нуклеотидами 10 и 11 с помощью PIWI-домена Ago [25]. Когда направляющие цепи связываются с идеальной комплементарностью мРНК-мишени, RISC эндонуклеотически расщепляет мРНК-мишень [26]. Однако miRNAs млекопитающих обычно связывают свои мишени посредством неполной комплементарности, что приводит к репрессии трансляции либо посредством вмешательства в аппарат трансляции, либо путем нацеливания мРНК на деаденирование и распад [27].

В геноме человека аннотированы около 2500 микроРНК, регулирующих экспрессию более половины всех генов, кодирующих белки [28, 29]. Каждая микроРНК может воздействовать на множество, даже сотни, различных молекул мРНК, при этом несколько микроРНК могут быть нацелены на одну и ту же мРНК [30]. Уровень содержания самих микроРНК контролируется на нескольких этапах, включая транскрипцию и каждый из этапов их биогенеза [15]. Они также способны высвобождаться из клеток в небольших мембраносвязанных внеклеточных везикулах, которые могут интернализироваться другими клетками, тем самым позволяя микроРНК участвовать в межклеточной коммуникации [31]. Таким образом, микроРНК представляют собой важную регуляторную систему с разнообразными функциями, и неудивительно, что микроРНК, как было обнаружено, играют роль в развитии множества заболеваний [32].

Молекула miR-30a-5p принадлежит к семейству из 6 членов miR-30. miR-30a-5p действует как супрессор опухолей, регулируя различные биологические процессы, включая пролиферацию [33], инвазию [34], метастазирование [35] и апоптоз [36]. Как следствие, становится возможным рассматривать miR-30a в качестве биомаркера [37], потенциальной терапевтической мишени [38] или даже в качестве препарата в лечении онкологических заболеваний [39]. Однако в данном обзоре мы уделим большее внимание исследованиям, посвященным вовлеченности miR-30a-5p в развитие молекулярных патогенетических событий в нервной ткани.

Микроглия и miR-30a-5p

Микроглия — резидентный макрофаг нервной ткани, который развивается на ранних стадиях эмбриогенеза из миелоидных клеток-предшественников и является одной из основных резидентных клеток ЦНС, опосредующих нейровоспаление [40]. Традиционно считается, что при нормальных условиях в ЦНС микроглия существует в «покоящемся» состоянии, в котором она непрерывно сканирует окружающую микросреду и помогает поддерживать гомеостаз мозга [41]. Микроглия экспрессирует

множество рецепторов, которые могут реагировать на различные молекулярные паттерны, связанные с патогенами (PAMP), молекулярные паттерны, связанные с опасностью (DAMP), и другие молекулярные сигнатуры, запускающие передачу сигналов, которая приводит к изменению функционирования микроглии, приобретению ею новых фенотипических состояний [42]. Баланс между различными фенотипическими состояниями микроглии может способствовать воспалению или восстановлению окружающих тканей и влиять на прогрессирование состояния нейровоспаления [43]. В исследовании H.R. Choi и соавт. [44] miR-30a-5p ингибировала экспрессию белка NLRP3, снижала экспрессию транскрипционного фактора нейрогенной дифференцировки (NeuroD1) в культуре клеток микроглии и первичных астроцитов мышей. Так, в липополисахарид-индуцированной микроглии miR-30a-5p подавляла провоспалительные цитокины, активные формы кислорода, фосфорилирование п-концевой киназы c-Jun, экспрессию циклооксигеназы и iNOS. В микроглии, при моделировании травмы спинного мозга у мышей, miR-30a-5p также регулировало проявление воспалительных реакций, при этом уровень экспрессии miR-30a-5p был заметно снижен, а экспрессия NeuroD1 была повышена. Авторы предполагают, что эффект опосредован измененной регуляцией в передаче сигналов MAPK/ERK. При введении miR-30a-5p значительно подавлялись воспалительные реакции: происходило снижение секреции провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1 β и IL-10 и увеличение экспрессии SEPN1, TXNL1 и GPX1 [45]. В работе W. Hu и соавт. [46], посвященной исследованию черепно-мозговой травмы (ЧМТ), были использованы следующие модели: модель *in vivo* крысиной ЧМТ и модель микроглии *in vitro*, которая была создана с использованием контролируемого повреждения коры головного мозга и стимуляции липополисахаридом. Уровень miR-30a-5p заметно снижался во всех случаях. Увеличение модифицированной неврологической оценки тяжести, когнитивная дисфункция и отек головного мозга у крыс с ЧМТ уменьшались при дальнейшем снижении уровня miR-30a-5p. Кроме того, снижение уровня miR-30a-5p ослабляло действие липополисахарида на клетки микроглии, а именно повышало жизнеспособность микроглиальных клеток и уменьшало апоптоз.

Глиомы и miR-30a-5p

В работе P. Zhao и соавт. [47] было исследовано взаимодействие между miR-30a-5p, WWP1 и NF- κ B и их участие в регуляции развития глиомы. В тканях глиомы было обнаружено снижение WWP1 и увеличение экспрессии miR-30a-5p и уровня фосфорилирования p65 (субъединица NF- κ B). Кроме того, уровень мРНК WWP1 отрицательно коррелировал с экспрессией miR-30a-5p, а гиперэкспрессия p65 увеличивала экспрессию miR-30a-5p за счет прямого связывания субъединицы p65 с промотором miR-30a-5p. Авторы предполагают существование петли

положительной обратной связи «miR-30a-5p-WWP1-NF- κ B», которая играет важную роль в регуляции генезиса глиом и может обеспечить потенциальную терапевтическую стратегию их лечения. Наиболее агрессивной первичной злокачественной опухолью головного мозга у взрослых является глиобластома. Существует острая и неудовлетворенная клиническая потребность в новых подходах к ее лечению. В исследовании, проведенном A. Barzegar Behrooz и соавт. [48], сообщается, что miR-30a-5p может выступать потенциальным биомаркером для диагностики на ранних этапах развития глиобластомы.

Болезнь Альцгеймера и miR-30a-5p

Патогенез болезни Альцгеймера (БА) включает в себя в том числе нарушение регуляции экспрессии микроРНК. Результаты исследования, проведенного T. Sun и соавт. [49], показывают существенное повышение уровня miR-30a-5p в коре головного мозга и гиппокампе при прогрессировании БА. miR-30a-5p отрицательно регулирует ADAM10 и SIRT1 путем прямого связывания с их 3'-нетранслируемыми областями мРНК. Предполагается, что miR-30a-5p ингибирует неамилоидогенный путь благодаря ослаблению регуляции ADAM10 и SIRT1, и тем самым способствуя снижению содержания A β -1-42. В работе J. Rivera и соавт. [50] *in vitro* подтвердили, что miR-30a-5p регулирует активность гена Gaba α 5 (ген субъединицы рецептора нейромедиатора ГАМК) и гена гефирина, а повышение уровней экспрессии белков субъединицы рецептора ГАМК и гефирина в гиппокампе и медиальной префронтальной коре в значительной степени связано с нарушением распознавания и пространственной рабочей памяти. Таким образом, существует интерес к изучению того, каким образом miR-30a-5p может быть вовлечена в механизмы регуляции высших функций мозга, которые одними из первых подвергаются дисфункции при БА.

Ишемическая ретинопатия и miR-30a-5p

Вызванный ишемией ангиогенез способствует различным патологическим состояниям, развивающимся в сетчатке, включая нейродегенерацию, и как итог наращение функционирования зрительного анализатора. С использованием модели ишемической ретинопатии на грызунах было показано, что ингибирование miR-30a-5p снижает неоваскуляризацию и способствует восстановлению тканей за счет модуляции перекрестного взаимодействия между микроглиальными и эндотелиальными клетками [51].

Гипогликемическая вегетативная недостаточность и miR-30a-5p

Гипогликемическая вегетативная недостаточность является серьезным осложнением сахарного диабета, которое связано с отсутствием физиологических гомеостатических контррегуляторных механизмов, которые контролируются гипоталамусом и симпатической нервной

системой. В гипоталамусе дифференциально экспрессируется более 1000 микроРНК, но только 12 микроРНК, включая miR-30a, коррелировали с 2 регуляторными белками гипоталамуса — FOS и FTO. Экспрессия этих белков является чувствительной к гипогликемии. Таким образом, рассматривается возможность ранней диагностики гипогликемической вегетативной недостаточности с помощью молекул микро-РНК [52].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: М.И. Айрапетов, С.О. Ереско, С.А. Шамаева, А.А. Лебедев, Е.Р. Бычков — написание статьи, анализ данных; М.И. Айрапетов, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции, редактирование статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России FGWG-2023-0001 «Разработка технологий коррекции посттравматических и связанных со стрессом расстройств».

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. Authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: M.I. Airapetov, S.O. Eresko, S.A. Shamaeva, A.A. Lebedev, E.R. Bychkov — manuscript drafting, writing and pilot data analyses; M.I. Airapetov, P.D. Shabanov — paper reconceptualization and general concept discussion.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Education and Science of Russia FGWG-2023-0001 "Development of technologies for correction of post-traumatic and stress-related disorders".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chen S., Dong Z., Cheng M., et al. Homocysteine exaggerates microglia activation and neuroinflammation through microglia localized STAT3 overactivation following ischemic stroke // *Neuroinflammation*. 2017. Vol. 14. ID 187. doi: 10.1186/s12974-017-0963-x
2. Xanthos D.N., Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity // *Nat Rev Neurosci*. 2014. Vol. 15. P. 43–53. doi: 10.1038/nrn3617
3. Balistreri C.R., Monastero R. Neuroinflammation and neurodegenerative diseases: How much do we still not know? // *Brain Sci*. 2023. Vol. 14, N 1. ID 19. doi: 10.3390/brainsci14010019
4. Shabab T., Khanabdalil R., Moghadamtousi S.Z., et al. Neuroinflammation pathways: a general review // *Int J Neurosci*. 2017. Vol. 127, N 7. P. 624–633. doi: 10.1080/00207454.2016.1212854
5. Айрапетов М.И., Ереско С.О., Лебедев А.А., и др. Участие TOLL-подобных рецепторов в нейроиммунологии алкоголизма // *Биомедицинская химия*. 2020. Т. 66, № 3. С. 208–215. EDN: NHDJTU doi: 10.18097/PBMC20206603208
6. Tandon P.N. The enigma of neuroinflammation // *Neurol India*. 2017. Vol. 65, N 4. P. 703–705. doi: 10.4103/neuroindia.NI_517_17
7. Brown C.M., Mulcahey T.A., Filipek N.C., Wise P.M. Production of proinflammatory cytokines and chemokines during neuroinflammation: novel roles for estrogen receptors α and β // *Endocrinology*. 2010. Vol. 151, N 10. P. 4916–4925. doi: 10.1210/en.2010-0371
8. Mittal M., Siddiqui M.R., Tran K., et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury // *Antioxid Redox Signal*. 2014. Vol. 20, N 7. P. 1126–1167. doi: 10.1089/ars.2012.5149
9. Ransohoff R.M. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration // *Science*. 2016. Vol. 353, N 6301. P. 777–783. doi: 10.1126/science.aag2590
10. Ferro A., Auguste Y.S.S., Cheadle L. Microglia, cytokines, and neural activity: unexpected interactions in brain development and function // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. ID 703527. doi: 10.3389/fimmu.2021.703527
11. Chen Q., Luo X., Ji R.-R. Macrophages and microglia in inflammation and neuroinflammation underlying different pain states // *Med Rev*. 2023. Vol. 3, N 5. P. 381–407. doi: 10.1515/mr-2023-0034
12. DiSabato D.J., Quan N., Godbout J.P. Neuroinflammation: the devil is in the details // *J Neurochem*. 2016. Vol. 139, N S2. P. 136–153. doi: 10.1111/jnc.13607
13. Kempuraj D., Thangavel R., Natteru P.A., et al. Neuroinflammation induces neurodegeneration // *J Neurol Neurosurg Spine*. 2016. Vol. 1. ID 1003.
14. Carthew R.W., Sontheimer E.J. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs // *Cell*. 2009. Vol. 136, N 4. P. 642–655. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.035
15. Ha M., Kim V.N. Regulation of MicroRNA biogenesis // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014. Vol. 15. P. 509–524. doi: 10.1038/nrm3838
16. Borchert G.M., Lanier W., Davidson B.L. RNA polymerase III transcribes human microRNAs // *Nat Struct Mol Biol*. 2006. Vol. 13. P. 1097–1101. doi: 10.1038/nsmb1167
17. Benoit M.P.M.H., Imbert L., Palencia A., et al. The RNA-binding region of human TRBP interacts with microRNA precursors through two independent domains // *Nucleic Acids Res*. 2013. Vol. 41, N 7. P. 4241–4252. doi: 10.1093/nar/gkt086
18. Marinaro F., Marzi M.J., Hoffmann N., et al. MicroRNA-independent functions of DGCR8 are essential for neocortical development and TBR1 expression // *EMBO Rep*. 2017. Vol. 18, N 4. P. 603–618. doi: 10.15252/embr.201642800
19. Macias S., Cordiner R.A., Cáceres J.F. Cellular functions of the microprocessor // *Biochem Soc Trans*. 2013. Vol. 41, N 4. P. 838–843. doi: 10.1042/BST20130011
20. Song M.-S., Rossi J.J. Molecular mechanisms of Dicer: endonuclease and enzymatic activity // *Biochem J*. 2017. Vol. 474, N 10. P. 1603–1618. doi: 10.1042/BCJ20160759

21. Meijer H.A., Smith E.M., Bushell M. Regulation of miRNA strand selection: follow the leader? // *Biochem Soc Trans.* 2014. Vol. 42, N 4. P. 1135–1140. doi: 10.1042/BST20140142
22. Janas M.M., Wang B., Harris A.S., et al. Alternative RISC assembly: binding and repression of microRNA-mRNA duplexes by human Ago proteins // *RNA.* 2012. Vol. 18, N 11. P. 2041–2055. doi: 10.1261/rna.035675.112
23. Wilson R.C., Doudna J.A. Molecular mechanisms of RNA interference // *Annu Rev Biophys.* 2013. Vol. 42. P. 217–239. doi: 10.1146/annurev-biophys-083012-130404
24. Gorski S.A., Vogel J., Doudna J.A. RNA-based recognition and targeting: Sowing the seeds of specificity // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017. Vol. 18. P. 215–228. doi: 10.1038/nrm.2016.174
25. Park J.H., Shin C. MicroRNA-directed cleavage of targets: mechanism and experimental approaches // *BMB Rep.* 2014. Vol. 47, N 8. P. 417–423. doi: 10.5483/bmbrep.2014.47.8.109
26. Zaporozhchenko I.A., Rykova E.Y., Laktionov P.P. The Fundamentals of miRNA Biology: Structure, Biogenesis, and Regulatory Functions // *Russ J Bioorg Chem.* 2020. Vol. 46. P. 1–13. doi: 10.1134/S1068162020001015X
27. Fabian M.R., Sonenberg N., Filipowicz W. Regulation of MRNA translation and stability by microRNAs // *Annu Rev Biochem.* 2010. Vol. 79. P. 351–379. doi: 10.1146/annurev-biochem-060308-103103
28. Friedman R.C., Farh K.K.-H., Burge C.B., Bartel D.P. Most mammalian MRNAs are conserved targets of microRNAs // *Genome Res.* 2009. Vol. 19. P. 92–105. doi: 10.1101/gr.082701.108
29. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. MiRBase: From microRNA sequences to function // *Nucleic Acids Res.* 2019. Vol. 47, N D1. P. 155–162. doi: 10.1093/nar/gky1141
30. Helwak A., Kudla G., Dudnakova T., Tollervey D. Mapping the human MiRNA interactome by CLASH reveals frequent noncanonical binding // *Cell.* 2013. Vol. 153, N 3. P. 654–665. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.043
31. Bayraktar R., Van Roosbroeck K., Calin G.A. Cell-to-cell communication: MicroRNAs as hormones // *Mol Oncol.* 2017. Vol. 11, N 12. P. 1673–1686. doi: 10.1002/1878-0261.12144
32. Vishnoi A., Rani S. MiRNA biogenesis and regulation of diseases: an overview. В кн.: *MicroRNA profiling. Methods in molecular biology.* Vol. 2595 / Rani S., editor. New York: Humana. P. 1–10. doi: 10.1007/978-1-0716-2823-2_1
33. Tanigawa K., Misono S., Mizuno K., et al. MicroRNA signature of small-cell lung cancer after treatment failure: impact on oncogenic targets by miR-30a-3p control // *Mol Oncol.* 2023. Vol. 17, N 2. P. 328–343. doi: 10.1002/1878-0261.13339
34. Wang X., Zhao H., Wang P., et al. MiR-30a-5p/CHD1 axis enhances cisplatin sensitivity of ovarian cancer cells via inactivating the Wnt/ β -catenin pathway // *Anticancer Drugs.* 2022. Vol. 33, N 10. P. 989–998. doi: 10.1097/CAD.0000000000001397
35. Du L., Wang B., Wu M., et al. LINC00926 promotes progression of renal cell carcinoma via regulating miR-30a-5p/SOX4 axis and activating IFN γ -JAK2-STAT1 pathway // *Cancer Lett.* 2023. Vol. 578. ID 216463. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216463
36. Xie L., Wei J., Gao Z., et al. Significance of a tumor microenvironment-mediated P65-miR-30a-5p-BCL2L1 amplification loop in multiple myeloma // *Exp Cell Res.* 2022. Vol. 415, N 1. ID 113113. doi: 10.1016/j.yexcr.2022.113113
37. Outeiro-Pinho G., Barros-Silva D., Aznar E., et al. MicroRNA-30a-5pme: a novel diagnostic and prognostic biomarker for clear cell renal cell carcinoma in tissue and urine samples // *Exp Clin Cancer Res.* 2020. Vol. 39. ID 98. doi: 10.1186/s13046-020-01600-3
38. Jiang L.-h., Zhang H.-d., Tang J.-h. MiR-30a: A novel biomarker and potential therapeutic target for cancer // *J Oncol.* 2018. ID 5167829. doi: 10.1155/2018/5167829
39. Ma Y., Lin H., Wang P., et al. A miRNA-based gene therapy nanodrug synergistically enhances pro-inflammatory antitumor immunity against melanoma // *Acta Biomater.* 2023. Vol. 155. P. 538–553. doi: 10.1016/j.actbio.2022.11.016
40. Wieghofer P., Prinz M. Genetic manipulation of microglia during brain development and disease // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2016. Vol. 1862, N 3. P. 299–309. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.09.019
41. Kabba J.A., Xu Y., Christian H., et al. Microglia: Housekeeper of the central nervous system // *Cell Mol Neurobiol.* 2018. Vol. 38. P. 53–71. doi: 10.1007/s10571-017-0504-2
42. Pettas S., Karagianni K., Kanata E., et al. Profiling microglia through single-cell RNA sequencing over the course of development, aging, and disease // *Cells.* 2022. Vol. 11, N 15. ID 2383. doi: 10.3390/cells11152383
43. Long Y., Li X.-q., Deng J., et al. Modulating the polarization phenotype of microglia — A valuable strategy for central nervous system diseases // *Ageing Res Rev.* 2024. Vol. 93. ID 102160. doi: 10.1016/j.arr.2023.102160
44. Choi H.-R., Ha J.S., Kim E.-A., et al. MiR-30a-5p and miR-153-3p regulate LPS-induced neuroinflammatory response and neuronal apoptosis by targeting NeuroD1 // *BMB Rep.* 2022. Vol. 55, N 9. P. 447–452. doi: 10.5483/BMBRep.2022.55.9.061
45. Fu X., Shen Y., Wang W., Li X. MiR-30a-5p ameliorates spinal cord injury-induced inflammatory responses and oxidative stress by targeting NeuroD1 through MAPK/ERK signalling // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018. Vol. 45, N 1. P. 68–74. doi: 10.1111/1440-1681.12856
46. Hu W., Zhou J., Jiang Y., et al. Silencing of LINC00707 alleviates brain injury by targeting miR-30a-5p to regulate microglia inflammation and apoptosis // *Neurochem Res.* 2024. Vol. 49, N 1. P. 222–233. doi: 10.1007/s11064-023-04029-0
47. Zhao P., Wang M., An J., et al. A positive feedback loop of miR-30a-5p-WWP1-NF- κ B in the regulation of glioma development // *Biochem Cell Biol.* 2019. Vol. 112. P. 39–49. doi: 10.1016/j.biocel.2019.04.003
48. Barzegar Behrooz A., Latifi-Navid H., da Silva Rosa S.C., et al. Integrating multi-omics analysis for enhanced diagnosis and treatment of glioblastoma: A comprehensive data-driven approach // *Cancers (Basel).* 2023. Vol. 15, N 12. ID 3158. doi: 10.3390/cancers15123158
49. Sun T., Zhao K., Liu M., et al. miR-30a-5p induces A β production via inhibiting the nonamyloidogenic pathway in Alzheimer's disease // *Pharmacol Res.* 2022. Vol. 178. ID 106153. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106153
50. Rivera J., Sharma B., Torres M.M., Kumar S. Factors affecting the GABAergic synapse function in Alzheimer's disease: Focus on microRNAs // *Ageing Res Rev.* 2023. Vol. 92. ID 102123. doi: 10.1016/j.arr.2023.102123
51. Murinello S., Usui Y., Sakimoto S., et al. miR-30a-5p inhibition promotes interaction of Fas+ endothelial cells and FasL+microglia to decrease pathological neovascularization and promote physiological angiogenesis // *Glia.* 2019. Vol. 67, N 2. P. 332–344. doi: 10.1002/glia.23543
52. Mussa B.M., Taneera J., Mohammed A.K., et al. Potential role of hypothalamic microRNAs in regulation of FOS and FTO expression in response to hypoglycemia // *Physiol Sci.* 2019. Vol. 69, N 6. P. 981–991. doi: 10.1007/s12576-019-00718-0

REFERENCES

- Chen S, Dong Z, Cheng M, et al. Homocysteine exaggerates microglia activation and neuroinflammation through microglia localized STAT3 overactivation following ischemic stroke. *Neuroinflammation*. 2017;14:187. doi: 10.1186/s12974-017-0963-x
- Xanthos DN, Sandkühler J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15:43–53. doi: 10.1038/nrn3617
- Balistreri CR, Monastero R. Neuroinflammation and neurodegenerative diseases: How much do we still not know? *Brain Sci*. 2023;14(1):19. doi: 10.3390/brainsci14010019
- Shabab T, Khanabdalil R, Moghadamtousi SZ, et al. Neuroinflammation pathways: a general review. *Int J Neurosci*. 2017;127(7):624–633. doi: 10.1080/00207454.2016.1212854
- Airapetov MI, Eresko SO, Lebedev AA, et al. Involvement of TOLL-like receptors in the neuroimmunology of alcoholism. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2020;66(3):208–215. EDN: NHDJTU doi: 10.18097/PBMC20206603208
- Tandon PN. The enigma of neuroinflammation. *Neurol India*. 2017;65(4):703–705. doi: 10.4103/neuroindia.NI_517_17
- Brown CM, Mulcahey TA, Filipek NC, Wise PM. Production of proinflammatory cytokines and chemokines during neuroinflammation: novel roles for estrogen receptors α and β . *Endocrinology*. 2010;151(10):4916–4925. doi: 10.1210/en.2010-0371
- Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, et al. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(7):1126–1167. doi: 10.1089/ars.2012.5149
- Ransohoff RM. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. *Science*. 2016;353(6301):777–783. doi: 10.1126/science.aag2590
- Ferro A, Auguste YSS, Cheadle L. Microglia, cytokines, and neural activity: unexpected interactions in brain development and function. *Front Immunol*. 2021;12:703527. doi: 10.3389/fimmu.2021.703527
- Chen O, Luo X, Ji R-R. Macrophages and microglia in inflammation and neuroinflammation underlying different pain states. *Med Rev*. 2023;3(5):381–407. doi: 10.1515/mr-2023-0034
- DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem*. 2016;139(S2):136–153. doi: 10.1111/jnc.13607
- Kempuraj D, Thangavel R, Natteru PA, et al. Neuroinflammation induces neurodegeneration. *J Neurol Neurosurg Spine*. 2016;1:1003.
- Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*. 2009;136(4):642–655. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.035
- Ha M, Kim VN. Regulation of MicroRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15:509–524. doi: 10.1038/nrm3838
- Borchert GM, Lanier W, Davidson BL. RNA polymerase III transcribes human microRNAs. *Nat Struct Mol Biol*. 2006;13:1097–1101. doi: 10.1038/nsmb1167
- Benoit MPMH, Imbert L, Palencia A, et al. The RNA-binding region of human TRBP interacts with microRNA precursors through two independent domains. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(7):4241–4252. doi: 10.1093/nar/gkt086
- Marinero F, Marzi MJ, Hoffmann N, et al. MicroRNA-independent functions of DGCR8 are essential for neocortical development and TBR1 expression. *EMBO Rep*. 2017;18(4):603–618. doi: 10.15252/embr.201642800
- Macias S, Cordiner RA, Cáceres JF. Cellular functions of the microprocessor. *Biochem Soc Trans*. 2013;41(4):838–843. doi: 10.1042/BST20130011
- Song M-S, Rossi JJ. Molecular mechanisms of Dicer: endonuclease and enzymatic activity. *Biochem J*. 2017;474(10):1603–1618. doi: 10.1042/BCJ20160759
- Meijer HA, Smith EM, Bushell M. Regulation of miRNA strand selection: follow the leader? *Biochem Soc Trans*. 2014;42(4):1135–1140. doi: 10.1042/BST20140142
- Janas MM, Wang B, Harris AS, et al. Alternative RISC assembly: binding and repression of microRNA-mRNA duplexes by human Ago proteins. *RNA*. 2012;18(11):2041–2055. doi: 10.1261/rna.035675.112
- Wilson RC, Doudna JA. Molecular mechanisms of RNA interference. *Annu Rev Biophys*. 2013;42:217–239. doi: 10.1146/annurev-biophys-083012-130404
- Gorski SA, Vogel J, Doudna JA. RNA-based recognition and targeting: Sowing the seeds of specificity. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18:215–228. doi: 10.1038/nrm.2016.174
- Park JH, Shin C. MicroRNA-directed cleavage of targets: mechanism and experimental approaches. *BMB Rep*. 2014;47(8):417–423. doi: 10.5483/bmbrep.2014.47.8.109
- Zaporozhchenko IA, Rykova EY, Laktionov PP. The Fundamentals of miRNA Biology: Structure, Biogenesis, and Regulatory Functions. *Russ J Bioorg Chem*. 2020;46:1–13. doi: 10.1134/S106816202001015X
- Fabian MR, Sonenberg N, Filipowicz W. Regulation of mRNA translation and stability by microRNAs. *Annu Rev Biochem*. 2010;79:351–379. doi: 10.1146/annurev-biochem-060308-103103
- Friedman RC, Farh KK-H, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*. 2009;19:92–105. doi: 10.1101/gr.082701.108
- Kozomara A, Birgaoanu M, Griffiths-Jones S. MiRBase: From microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):155–162. doi: 10.1093/nar/gky1141
- Helwak A, Kudla G, Dudnakova T, Tollervey D. Mapping the human miRNA interactome by CLASH reveals frequent noncanonical binding. *Cell*. 2013;153(3):654–665. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.043
- Bayraktar R, Van Roosbroeck K, Calin GA. Cell-to-cell communication: MicroRNAs as hormones. *Mol Oncol*. 2017;11(12):1673–1686. doi: 10.1002/1878-0261.12144
- Vishnoi A, Rani S. miRNA biogenesis and regulation of diseases: an overview. In: Rani S., editor. *MicroRNA profiling. Methods in molecular biology*. Vol. 2595. New York: Humana; P. 1–10. doi: 10.1007/978-1-0716-2823-2_1
- Tanigawa K, Misono S, Mizuno K, et al. MicroRNA signature of small-cell lung cancer after treatment failure: impact on oncogenic targets by miR-30a-3p control. *Mol Oncol*. 2023;17(2):328–343. doi: 10.1002/1878-0261.13339
- Wang X, Zhao H, Wang P, et al. miR-30a-5p/CHD1 axis enhances cisplatin sensitivity of ovarian cancer cells via inactivating the Wnt/ β -catenin pathway. *Anticancer Drugs*. 2022;33(10):989–998. doi: 10.1097/CAD.0000000000001397
- Du L, Wang B, Wu M, et al. LINC00926 promotes progression of renal cell carcinoma via regulating miR-30a-5p/SOX4 axis and activating IFN γ -JAK2-STAT1 pathway. *Cancer Lett*. 2023;578:216463. doi: 10.1016/j.canlet.2023.216463
- Xie L, Wei J, Gao Z, et al. Significance of a tumor microenvironment-mediated P65-miR-30a-5p-BCL2L11 amplification loop in multiple myeloma. *Exp Cell Res*. 2022;415(1):113113. doi: 10.1016/j.yexcr.2022.113113
- Outeiro-Pinho G, Barros-Silva D, Aznar E, et al. MicroRNA-30a-

5pme: a novel diagnostic and prognostic biomarker for clear cell renal cell carcinoma in tissue and urine samples. *Exp Clin Cancer Res.* 2020;39:98. doi: 10.1186/s13046-020-01600-3

38. Jiang L-h, Zhang H-d, Tang J-h. MiR-30a: A novel biomarker and potential therapeutic target for cancer. *J Oncol.* 2018;5167829. doi: 10.1155/2018/5167829

39. Ma Y, Lin H, Wang P, et al. A miRNA-based gene therapy nanodrug synergistically enhances pro-inflammatory antitumor immunity against melanoma. *Acta Biomater.* 2023;155:538–553. doi: 10.1016/j.actbio.2022.11.016

40. Wieghofer P, Prinz M. Genetic manipulation of microglia during brain development and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2016;1862(3):299–309. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.09.019

41. Kabba JA, Xu Y, Christian H, et al. Microglia: Housekeeper of the central nervous system. *Cell Mol Neurobiol.* 2018;38:53–71. doi: 10.1007/s10571-017-0504-2

42. Pettas S, Karagianni K, Kanata E, et al. Profiling microglia through single-cell RNA sequencing over the course of development, aging, and disease. *Cells.* 2022;11(15):2383. doi: 10.3390/cells11152383

43. Long Y, Li X-q, Deng J, et al. Modulating the polarization phenotype of microglia — A valuable strategy for central nervous system diseases. *Ageing Res Rev.* 2024;93:102160. doi: 10.1016/j.arr.2023.102160

44. Choi H-R, Ha JS, Kim E-A, et al. MiR-30a-5p and miR-153-3p regulate LPS-induced neuroinflammatory response and neuronal apoptosis by targeting NeuroD1. *BMB Rep.* 2022;55(9):447–452. doi: 10.5483/BMBRep.2022.55.9.061

45. Fu X, Shen Y, Wang W, Li X. MiR-30a-5p ameliorates spinal cord injury-induced inflammatory responses and oxidative stress by targeting NeuroD1 through MAPK/ERK signaling. *Clin Exp Pharmacol*

Physiol. 2018;45(1):68–74. doi: 10.1111/1440-1681.12856

46. Hu W, Zhou J, Jiang Y, et al. Silencing of LINC00707 alleviates brain injury by targeting miR-30a-5p to regulate microglia inflammation and apoptosis. *Neurochem Res.* 2024;49(1):222–233. doi: 10.1007/s11064-023-04029-0

47. Zhao P, Wang M, An J, et al. A positive feedback loop of miR-30a-5p-WWP1-NF- κ B in the regulation of glioma development. *Biochem Cell Biol.* 2019;112:39–49. doi: 10.1016/j.biocel.2019.04.003

48. Barzegar Behrooz A, Latifi-Navid H, da Silva Rosa SC, et al. Integrating multi-omics analysis for enhanced diagnosis and treatment of glioblastoma: A comprehensive data-driven approach. *Cancers (Basel).* 2023;15(12):3158. doi: 10.3390/cancers15123158

49. Sun T, Zhao K, Liu M, et al. miR-30a-5p induces A β production via inhibiting the nonamyloidogenic pathway in Alzheimer's disease. *Pharmacol Res.* 2022;178:106153. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106153

50. Rivera J, Sharma B, Torres MM, Kumar S. Factors affecting the GABAergic synapse function in Alzheimer's disease: Focus on microRNAs. *Ageing Res Rev.* 2023;92:102123. doi: 10.1016/j.arr.2023.102123

51. Murinello S, Usui Y, Sakimoto S, et al. miR-30a-5p inhibition promotes interaction of Fas+ endothelial cells and FasL+microglia to decrease pathological neovascularization and promote physiological angiogenesis. *Glia.* 2019;67(2):332–344. doi: 10.1002/glia.23543

52. Mussa BM, Taneera J, Mohammed AK, et al. Potential role of hypothalamic microRNAs in regulation of FOS and FTO expression in response to hypoglycemia. *Physiol Sci.* 2019;69(6):981–991. doi: 10.1007/s12576-019-00718-0

ОБ АВТОРАХ

***Марат Игоревич Айрапетов**, канд. мед. наук, доцент, адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0002-8318-9069; eLibrary SPIN: 5982-4075; e-mail: interleukin1b@gmail.com

Сергей Олегович Ереско,
ORCID: 0000-0002-0269-6078; eLibrary SPIN: 4096-2798;
e-mail: eresko.sergei@yandex.ru

София Александровна Шамаева,
e-mail: interleukin1b@gmail.com

Андрей Андреевич Лебедев, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Евгений Рудольфович Бычков, д-р мед. наук;
ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799;
e-mail: bychkov@mail.ru

Петр Дмитриевич Шабанов, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

AUTHORS INFO

***Marat I. Airapetov**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; address: 12, Akademika Pavlova st., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0002-8318-9069; eLibrary SPIN: 5982-4075; e-mail: interleukin1b@gmail.com

Sergei O. Eresko,
ORCID: 0000-0002-0269-6078; eLibrary SPIN: 4096-2798;
e-mail: eresko.sergei@yandex.ru

Sofiya A. Shamayeva,
e-mail: interleukin1b@gmail.com

Andrei A. Lebedev, MD, Dr. Sci. (Biology), Professor;
ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204;
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

Evgenii R. Bychkov, Dr. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0002-8911-6805; eLibrary SPIN: 9408-0799;
e-mail: bychkov@mail.ru

Petr D. Shabanov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;
e-mail: pdshabanov@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 612.017(092)

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635872>

Научная школа фармакологии академика Академии медицинских наук СССР С.В. Аничкова

Л.К. Хныченко

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Сергей Викторович Аничков (1892–1981) — доктор медицинских наук, профессор, академик Академии медицинских наук СССР, лауреат Ленинской и Государственных премий СССР, бессменно возглавлял отдел фармакологии Института экспериментальной медицины с 1948 по 1981 г. Первоначально отдел состоял из 3 лабораторий и имел очень ограниченный штат. Сергей Викторович, возглавлявший кафедру фармакологии Санитарно-гигиенического медицинского института, для проведения научных исследований объединил усилия сотрудников кафедры и отдела фармакологии Института экспериментальной медицины. Впоследствии штат отдела увеличился в основном за счет аспирантов (С.С. Крылов, П.П. Денисенко, В.Г. Старцев, В.Е. Рыженков, Ю.С. Бородин, И.С. Заводская и др.). С.В. Аничковым была создана научная школа фармакологов, с его именем связаны многие значимые успехи отдела фармакологии Института экспериментальной медицины. Молодые, увлеченные исследовательской работой аспиранты стали первыми или старшими учениками и последователями научной фармакологической школы академика С.В. Аничкова. Выполненные клинко-экспериментальные исследования по применению нейротропных средств для лечения гастродуоденальной и сердечно-сосудистой патологий позволили предложить принципиально новую схему лечения язвенной болезни, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, тонзилгенных кардиопатий в зависимости от конкретных условий и стадии течения заболевания. Обосновано, что назначение больным нейроблокаторов целесообразно только в остром периоде заболевания, когда отмечается чрезмерный поток нервных импульсов, вызывающих и поддерживающих болезненный процесс. Однако когда острые явления прекращаются и наступает фаза репарации, подавление нервной импульсации может затормозить репаративные процессы. В этой стадии, как следует из экспериментальных и клинических данных, показано применение средств, нормализующих трофическую функцию симпатoadренальной системы и стимулирующих тканевый энергетический обмен. С.В. Аничков в 1946 г. предложил разделение холинореактивных систем на мускариночувствительные и никотиночувствительные. С этого времени фармакология центральных холинолитиков стала для школы С.В. Аничкова важной проблемой на долгие годы. Для фармакологической коррекции гормональных нарушений был предложен ряд нейротропных препаратов из различных групп. Один из них — оригинальный препарат этимизол, активирующий систему «гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников» и повышающий чувствительность коры надпочечников к действию адренокортикотропного гормона, что позволило рекомендовать препарат при бронхиальной астме и различных заболеваниях воспалительного характера.

Ключевые слова: С.В. Аничков; вклад в фармакологию; холинорецепторы; фармакотерапия дистрофий; лечение бронхиальной астмы.

Как цитировать

Хныченко Л.К. Научная школа фармакологии академика Академии медицинских наук СССР С.В. Аничкова // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 3. С. 245–256. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635872>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635872>

The scientific school of pharmacology of S.V. Anichkov, an academician of the USSR academy of medical sciences

Ludmila K. Khnychenko

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Sergei V. Anichkov (1892–1981) is a Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the USSR Academy of Medical Sciences, and laureate of the Lenin and USSR State Prizes, led the Department of Pharmacology at the Institute of Experimental Medicine from 1948 to 1981. Initially, the department comprised three laboratories with a limited staff. To advance research, Anichkov, who headed the Department of Pharmacology at the Sanitary and Hygienic Medical Institute, brought together the resources of this Department and the Department of Pharmacology of the Institute of Experimental Medicine, further expanding them, primarily through the addition of postgraduate students such as S.S. Krylov, P.P. Denisenko, V.G. Startsev, V.E. Ryzhenkov, Yu.S. Borodkin, I.S. Zavodskaya, and others. Anichkov established a scientific school of pharmacologists, and many significant achievements of the Department of Pharmacology at the Institute of Experimental Medicine are associated with his name. Young postgraduate students, passionate about research work, became the first or senior disciples and followers of the scientific school of pharmacology of academician Anichkov. Clinical and experimental studies conducted on the use of neurotropic agents for the treatment of gastroduodenal and cardiovascular disorders made it possible to propose a fundamentally new approach to treating peptic ulcer disease, ischemic heart disease, myocardial infarction, and tonsillogenic cardiopathies, depending on specific conditions and stages of the disease. It was substantiated that the administration of neuroblockers to patients is advisable only in the acute phase of the disease, when there is an excessive flow of nerve impulses that cause and maintain the pathological process. However, when acute symptoms cease and the reparative phase begins, the suppression of nerve impulses may slow down the reparative processes. At this stage, as indicated by experimental and clinical data, the use of agents that normalize the trophic function of the sympathoadrenal system and stimulate tissue energy metabolism is recommended. In 1946, Anichkov proposed to divide the cholinoreactive systems into muscarine-sensitive and nicotine-sensitive types. From that time, the pharmacology of central anticholinergics became an important issue for the Anichkov's school for many years. A number of neurotropic drugs from various classes were proposed for the pharmacological treatment of hormonal disorders. One of them was the original drug Etimizol (Ethimizole), which activates the hypothalamus-pituitary-adrenal cortex system and increases the sensitivity of the adrenal cortex to the action of adrenocorticotrophic hormone, which allowed the drug to be recommended for asthma and various inflammatory diseases.

Keywords: S.V. Anichkov; contribution to pharmacology; cholinoreceptors; pharmacotherapy of dystrophies; treatment of asthma.

To cite this article

Khnychenko LK. The scientific school of pharmacology of S.V. Anichkov, an academician of the USSR academy of medical sciences. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(3):245–256. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn635872>

В 1923 г. в Институте экспериментальной медицины (ИЭМ) было принято решение создать отдел экспериментальной фармакологии. Руководителем был приглашен известный фармаколог, член-корреспондент Петербургской академии наук (впоследствии Российской академии наук), лауреат Ленинской премии Николай Павлович Кравков (1805–1924), планировавший в новом отделе продолжить исследования на изолированных эндокринных железах. В 1924 г. после безвременной кончины Н.П. Кравкова по рекомендации И.П. Павлова руководителем отдела был назначен профессор Владимир Васильевич Савич (1874–1936), крупный физиолог, имевший фармакологический опыт. Под руководством В.В. Савича в отделе фармакологии проводились исследования по изучению влияния лекарственных веществ на нервную регуляцию сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы и водного обмена с использованием изолированных органов (эндокринных желез) для изучения механизма прямого действия лекарств и ядов на органы и ткани. С момента организации отдела в нем проходили стажировку исследователи из многочисленных в то время фармакологических и физиологических лабораторий и кафедр медицинских и ветеринарных институтов страны. Стажеры овладевали новыми методами исследования, участвовали в конференциях и семинарах. Например, в числе практикантов в отделе работал В.Г. Баранов, ставший впоследствии академиком Академии медицинских наук (АМН) СССР, одним из ведущих эндокринологов страны.

В.В. Савич стремился ориентировать исследования отдела фармакологии на потребности практической медицины, например, изучая влияние камфоры на сердечно-сосудистую систему, ее действие на кровообращение. Известность приобрели работы В.В. Савича и сотрудников, посвященные действию нейротропных веществ на рефлекторную кишечную секрецию.

В 1932 г. ИЭМ стал называться Всесоюзным (ВИЭМ), в 1934 г. часть отделов перевели в Москву, а в Ленинграде остался Ленинградский филиал (ЛФ) ВИЭМ.

В 1933 г. в ЛФ ВИЭМ было организовано «Бюро по изучению гомеопатии» под председательством М.В. Черноуцкого. В состав бюро входили специалисты различного профиля (в их числе Сергей Викторович Аничков) для оценки эффективности гомеопатического лечения, а в 1934 г. начало работу «Бюро по изучению восточной медицины», которое возглавил С.В. Аничков. В его состав входили А.И. Кузнецов, И.А. Обергард, В.В. Савич, А.Д. Сперанский, Г.Ф. Ланг, М.В. Черноуцкий и др. Предполагалось провести исследования и научную проверку средств и методов не только тибетской, но и арабско-персидской медицины. Планировалось открыть клинику на базе Покровской больницы (на Васильевском острове) во главе с С.П. Заводским и Н.Н. Бадмаевым. К 1936 г. отдел расширился до 3 лабораторий: экспериментальной фармакологии (рук. А.И. Кузнецов), экспериментальной

эндокринологии (рук. Е.Н. Сперанская) и психофизиологии (рук. Н.Н. Никитин, ученик И.П. Павлова, директор ЛФ ВИЭМ). Однако в 1936 г., после кончины В.В. Савича и Н.Н. Никитина, указанные лаборатории вошли в состав других подразделений института, и отдел экспериментальной фармакологии перестал существовать.

Только через 12 лет, в 1948 г., в ИЭМ восстановили Отдел фармакологии. Директор ИЭМ Лев Николаевич Федоров предложил С.В. Аничкову и его другу Владимиру Моисеевичу Карасику воссоздать отдел фармакологии и предоставил ученым самим решить, кто из них его возглавит. Владимир Моисеевич, указав, что у Сергея Викторовича больший стаж в области фармакологии, предложил ему возглавить отдел. Сергей Викторович Аничков — академик АМН СССР, лауреат Ленинской и Государственных премий СССР, бессменно возглавлял отдел фармакологии с 1948 по 1981 г.

Первоначально отдел состоял из 3 лабораторий и имел очень ограниченный штат. Сергей Викторович, возглавлявший кафедру фармакологии Санитарно-гигиенического медицинского института, для проведения научных исследований объединил усилия сотрудников кафедры и отдела фармакологии ИЭМ. Впоследствии штат отдела увеличивался в основном за счет аспирантов (С.С. Крылов, П.П. Денисенко, В.Г. Старцев, В.Е. Рыженков, Ю.С. Бородин, И.С. Заводская и др.).

С.В. Аничковым была создана научная школа фармакологов, с ним связаны многие значимые успехи отдела фармакологии ИЭМ. Молодые, увлеченные исследовательской работой аспиранты и стали первыми или старшими учениками и последователями научной фармакологической школы академика С.В. Аничкова.

С.В. Аничков — большой ученый и удивительный человек. Он обладал необыкновенной мудростью, был добрым и отзывчивым человеком, вспоминали его первые ученики и последователи (чл.-корр. Российской академии медицинских наук Заводская Ирина Сергеевна, профессор Бородин Юрий Сергеевич, чл.-корр. Российской академии наук Сапронов Николай Сергеевич, профессор Денисенко Петр Прокофьевич, профессор Рыженков Василий Ефимович, профессор Крылов Сергей Сергеевич, профессор Лосев Николай Андреевич, д-р мед. наук Морева Елена Викторовна, д-р мед. наук Корхов Всеволод Всеволодович, д-р мед. наук Забродин Олег Николаевич и др.).

С момента организации отдела в нем проходили стажировку и обучались в аспирантуре исследователи фармакологических и физиологических кафедр медицинских институтов из разных республик Советского Союза. Приезжали стажеры и из других стран (Венгрия, Болгария, Чехословакия, Польша, Китай и др.). Практиканты и аспиранты перенимали новые экспериментальные модели различных патологических состояний, методы исследования, выполняли диссертационные работы, участвовали в конференциях и семинарах.



Рис. 1. С.В. Аничков выступает на заседании Ленинградского общества физиологов, биохимиков и фармакологов (1970)

Fig. 1. Anichkov speaking at a meeting of the Leningrad Society of Physiologists, Biochemists, and Pharmacologists (1970)

В отделе проводились регулярные научные заседания, которые стали школой фармакологического мышления (рис. 1). На этих заседаниях поочередно сотрудники, аспиранты или стажеры делали сообщения о проделанной работе, делились новыми сведениями, почерпнутыми из научной литературы, обязательно заслушивались и обсуждались все доклады, которые планировалось представлять на симпозиумах и конференциях.

С.В. Аничков заботился о развитии у сотрудников и аспирантов основных элементов научного познания. В связи с этим большое значение он придавал обсуждению полученных результатов, умело направляя или, напротив, обостряя дискуссию постановкой неожиданных вопросов. Участвовать в научных заседаниях отдела под руководством С.В. Аничкова было чрезвычайно интересно и познавательно. Это была та научная среда, которая давала возможность молодым сотрудникам и аспирантам понять и осмыслить теоретическое и практическое значение фармакологии как науки и обсудить результаты проделанной работы (рис. 2).

С.В. Аничков одним из первых создал структуру отдела фармакологии, сформировал лаборатории и научные группы, распределяя научных сотрудников (учитывая их научные интересы и личностные особенности) таким образом, что исследования проводились одновременно по всем направлениям: синтез, скрининг, доклинические исследования (выяснение механизма действия), клинические испытания вплоть до внедрения лекарственного средства в клинику. Впоследствии такую модель организации работы фармакологических центров стали использовать повсеместно.

В отделе была инженерная группа, а в ИЭМ — экспериментальные мастерские. Эта материально-техническая база позволяла сотрудникам отдела фармакологии



Рис. 2. С.В. Аничков оперирует (1972)

Fig. 2. S.V. Anichkov performing surgery (1972)

в кратчайшие сроки разрабатывать на экспериментальных животных новые модели патологических состояний, расширяли возможности для скрининга новых соединений и изучения механизма их действия.

Основным направлением исследований отдела фармакологии стало изыскание новых высокоэффективных нейротропных средств и изучение механизмов их действия. Для этого в Отделе была создана лаборатория синтеза лекарственных веществ первоначально на базе Технологического института (под руководством академика АН СССР А.Е. Порай-Кошица), а затем в ИЭМ. Эту лабораторию с 1950 по 1982 г. возглавлял чл.-корр. РАМН СССР, доктор химических наук Николай Васильевич Хромов-Борисов, ученик А.Е. Порай-Кошица.

С.В. Аничков и Н.В. Хромов-Борисов создали очень плодотворный тандем двух замечательных и талантливых ученых. Они рассматривали синтез оригинальных фармакологических веществ не только как возможность обеспечения практического здравоохранения новыми лекарственными средствами, но и как направление для развития фундаментальной фармакологии, позволяющее выявлять зависимость между химическим строением и действием фармакологически активных соединений, что способствовало выяснению механизма их терапевтических эффектов.

Основной научный интерес сотрудников лаборатории (С.Ф. Торф, Н.Б. Виноградова, И.И. Кудряшова, Л.Б. Пятровский, В.Е. Гмиро, М.А. Думпис, И.Я. Александрова, Л.Н. Познякова, М.Л. Индембом, Н.М. Марасанова и др.) связан с исследованиями химии лекарственных веществ, изучением связи химической структуры с биологической активностью, развитием химико-фармакологического подхода к поиску новых лекарственных веществ.

Например, взяв за основу структуру кофеина, химики-синтетики модифицировали его таким образом, что получили структуру, которая представляет собой молекулу кофеина с разорванным пиримидиновым кольцом и перемещенными атомами азота и углерода. Так была получена новая группа оригинальных нейротропных средств, названных антифеинами. В ходе последующих многолетних исследований сотрудники Отдела обнаружили целый спектр полезных свойств, которые проявляли эти соединения. Один из главных представителей этой группы — этимизол — С.В. Аничков считал наиболее удачным и ценным пополнением лекарственного арсенала.

Еще в 1960-е годы С.В. Аничков разработал актуальный и по сей день подход к целенаправленному поиску новых фармакологических средств нейротропного действия, основанный на планомерном изменении структуры природных соединений и близких к ним биологически активных веществ. Большое внимание при этом уделялось исследованию регуляторных систем, в первую очередь синаптических рецепторов и биорегуляторов, с использованием самых современных методов [1].

С.В. Аничков мечтал о развитии молекулярной фармакологии и представлял себе ее предмет как изучение взаимодействия атакующих молекул веществ — лигандов — с молекулами живого субстрата. По его мнению, поскольку избирательность действия медиатора или лекарственного вещества объясняется комплементарным взаимодействием с макромолекулой рецептора, следовательно, это взаимодействие возможно только при определенном пространственном расположении активных атомов и групп атомов в молекуле лиганда и рецептора [2]. В дальнейшем целенаправленное изменение структуры природных соединений было дополнено исследованием конформационных возможностей как медиаторов, так и фармакологически активных средств различного типа действия (Н.В. Хромов-Борисов).

Основу фундаментальных фармакологических исследований составляет изучение зависимости биологической активности от химического строения препаратов, целенаправленно синтезируемых на основе подражания структуре естественных медиаторов, близких к ним биологически активных соединений и их метаболитов. Такой подход позволяет создавать целые ряды незначительно различающихся друг от друга по химическому строению веществ одного класса (конгенеричный ряд), что дает возможность анализировать взаимодействие атакующей молекулы (лиганда) с рецептором, исследовать строение рецептора, дистанционного и пространственного расположения его активных центров, позволяет определить первичную фармакологическую реакцию (взаимодействие лекарственного вещества с макромолекулой рецептора). Знание особенностей строения рецептора, его основных характеристик, в свою очередь, позволяет рассчитать теоретически, а затем и синтезировать вещества с определенными заданными свойствами.



Рис. 3. Член-корреспондент АМН СССР профессор И.С. Заводская, ближайший соратник С.В. Аничкова, руководитель отдела в 1981–1984 гг.

Fig. 3. Professor I.S. Zavodskaya, Corresponding Member of the USSR Academy of Medical Sciences, close associate of S.V. Anichkov, Head of the Department in 1981–1984

За многие годы творческого сотрудничества химики и фармакологи ИЭМ синтезировали и исследовали более чем 2 тыс. оригинальных веществ, получили совершенно новые классы фармакологических препаратов (центральные холинолитики, антифеины, стимуляторы тканевого энергетического обмена и др.). Совместные усилия ученых позволили предложить к внедрению в клиническую практику и промышленное производство новые лекарственные препараты, такие как дибазол, метамизил, дифацил, сигетин, этимизол, парамион, теркуроний, бензогексоний, а также тидазин и крамизол.

Одним из важнейших направлений нейрофармакологии, основоположником которого был С.В. Аничков, является решение проблемы нейрогенной висцеральной патологии и ее фармакологическая коррекция с помощью нейротропных средств. Фундаментальными исследованиями механизма действия нейротропных средств на трофические процессы и тканевой обмен в висцеральных системах при экстремальных воздействиях на организм на протяжении многих лет осуществлялось под руководством чл.-корр. РАМН, профессора Ирины Сергеевны Заводской, которая после кончины С.В. Аничкова возглавляла отдел фармакологии с 1981 по 1984 г. (рис. 3).

Последовательный фармакологический анализ, проводившийся сотрудниками возглавляемой И.С. Заводской лаборатории выявил нейрогенную природу и рефлекторный характер поражения внутренних органов, вызванных чрезвычайным воздействием на организм. Была установлена основополагающая роль симпатической нервной системы и ее медиатора норадреналина в формировании патологических процессов. При этом обнаружено ранее неизвестное явление — истощение адренергического медиатора в тканях поврежденных органов, следующее

за первоначальным его выбросом, что является одной из причин развития нейрогенных дистрофий. Результаты этих исследований зарегистрированы (1971) в качестве открытия (авторы Аничков С.В., Морева Е.В., Корхов В.В., Забродин О.Н., рис. 4). Исследование нейрохимических основ центральных механизмов развития нейрогенной висцеральной патологии показало участие различных медиаторных систем гипоталамуса в передаче повреждающих импульсов к органам-мишеням. Были отмечены значительные изменения в содержании норадреналина, дофамина, ацетилхолина, серотонина, ГАМК, а также их метаболитов и активности некоторых ферментов обмена медиаторов. Обнаружено защитное действие прекурсора норадреналина l-ДОФА при экспериментальных нейрогенных поражениях сердца, желудка, печени. Доказано, что в происхождении язвы желудка и других поражений внутренних органов решающую роль играет дисбаланс энергетического обмена и перестройка генетического аппарата клеток [3–5].

Выполненные клинико-экспериментальные исследования по применению нейротропных средств для лечения гастродуоденальной и сердечно-сосудистой патологии позволили предложить принципиально новую схему лечения язвенной болезни, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, тонзилгенных кардиопатий в зависимости от конкретных условий и стадии течения заболевания. Обосновано, что назначение больным нейроблокаторов целесообразно только в остром периоде заболевания, когда отмечается чрезмерный поток нервных импульсов, вызывающих и поддерживающих болезненный процесс. Однако, когда острые явления прекращаются, и наступает

фаза репарации, подавление нервной импульсации может затормозить репаративные процессы. В этой стадии, как следует из экспериментальных и клинических данных, к приему показаны средства, нормализующие трофическую функцию симпатoadреналовой системы и стимулирующие тканевый энергетический обмен [6–10].

В 1946 г. С.В. Аничков предложил разделение холинореактивных систем на мускариночувствительные и никотиночувствительные. С этого времени фармакология центральных холинолитиков стала для школы С.В. Аничкова важной научной проблемой на долгие годы. Идея С.В. Аничкова о существовании в центральной нервной системе холинореактивных систем, избирательно чувствительных к мускарину и никотину, способствовала появлению классификации центральных М- и Н-холинорецепторов и созданию средств, избирательно действующих на эти системы. Эти вещества как тонкие инструменты фармакологической коррекции холинергических механизмов мозга нашли свое применение в клинике.

Изучением влияния нейротропных средств на функции головного мозга занималась лаборатория под руководством профессора Ю.С. Бородин (рис. 5). После получения доказательств о существовании 2 типов холинорецепторов были проведены исследования по их распределению в структурах мозга (Ю.С. Бородин, В.С. Крауз, Н.А. Лосев, С.Е. Шелемеха, П.Д. Шабанов). Исследовались внутрицентральные и внутривнутриструктурные отношения различных отделов головного мозга, решались вопросы топики холинореактивных и адренореактивных систем в структурах мозга, проблемы фармакологической регуляции



Рис. 4. Авторы открытия (1971), слева направо сидят: И.С. Заводская, С.В. Аничков, Е.В. Морева, стоят: О.Н. Забродин, В.В. Корхов
Fig. 4. The authors of the discovery (1971), from left to right sitting: I.S. Zavodskaya, S.V. Anichkov, E.V. Moreva, standing: O.N. Zabrodin, V.V. Korkhov

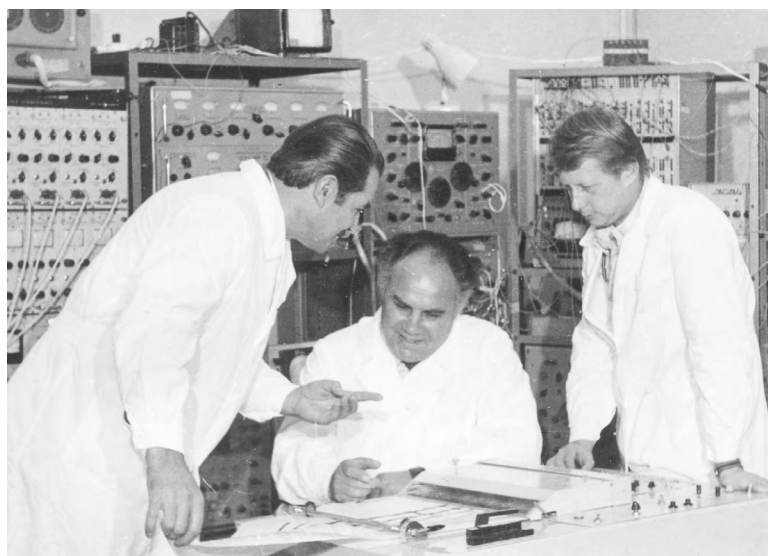


Рис. 5. Сотрудники отдела Ю.С. Бородин (в центре), Н.А. Лосев (слева) и С.Е. Шелемеха (1979)

Fig. 5. Department staff: Yu.S. Borodkin (in the center), N.A. Losev (on the left), and S.E. Shelemekha (1979)



Рис. 6. В электрофизиологической лаборатории Н.А. Лосев (справа) и С.Е. Шелемеха (1979)

Fig. 6. In the electrophysiological laboratory, N.A. Losev (on the right) and S.E. Shelemekha (1979)

процессов формирования краткосрочной и долгосрочной памяти, формирования стабильных функциональных связей между образованиями мозга и различными анализаторами (рис. 6).

Среди множества синтезированных новых соединений были выявлены соединения, обладающие избирательным М-холиноблокирующим (метамизил) и Н-холиноблокирующим (этерофен) свойствами. С использованием этих соединений был открыт ранее неизвестный феномен реципрокного взаимодействия между М- и Н-холинореактивными биосистемами в пределах единой холинергической системы организма. Воздействуя через М- и Н-холинергические механизмы, возможно корректировать дисбаланс серотонина, норадреналина, дофамина при заболеваниях мозга и нейродегенеративных поражениях висцеральных органов.

В 1980 г. лаборатория профессора Ю.С. Бородинки была выделена в самостоятельный отдел фармакологии памяти и поведения. В этом отделе под руководством Ю.С. Бородинки были разработаны методологические подходы к лечению нарушений памяти в эксперименте и клинике, показана целесообразность сочетанного применения ноотропов и психостимуляторов для коррекции мнестических расстройств, обусловленных различными воздействиями.

В 1984 г. существование двух фармакологических подразделений в ИЭМ было признано нецелесообразным и был воссоздан единый отдел фармакологии имени С.В. Аничкова, которым до 1991 г. руководил профессор Ю.С. Бородинкин.

Фармакологические свойства холинолитиков были охарактеризованы учениками С.В. Аничкова — профессорами С.С. Крыловым и П.П. Денисенко. Дальнейшее развитие эти исследования получили в работах профессора

Н.А. Лосева (рис. 7) и его сотрудников совместно с химиками-синтетиками лаборатории синтеза лекарственных веществ.

Исходя из реципрокности взаимодействия между мускарино- и никотино- (М- и Н-) чувствительными холинореактивными системами, разработано 16 новых способов лечения различных заболеваний. Все они внедрены в клиническую практику. На способы лечения получено 16 авторских свидетельств или патентов. Исследования обобщены в монографии, опубликованной в 2015 г. [11]. В ней проанализированы результаты исследований, которые выполняли ученые на протяжении многих лет,



Рис. 7. Заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор Н.А. Лосев, руководитель лаборатории химии и фармакологии лекарственных средств

Fig. 7. Professor N.A. Losev, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Laboratory of Chemistry and Pharmacology of Medicinal Agents



Рис. 8. Доктор медицинских наук старший научный сотрудник Н.С. Сапронов оперирует (1982)

Fig. 8. N.S. Sapronov, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, performing surgery (1982)

подробно описаны новые медицинские технологии лечения распространенных соматических, психосоматических, неврологических и психических заболеваний, в том числе поражений периферических нервов (лицевого, слухового, зрительного), обострений язвенной и гипертонической болезни, паркинсонизма, детских церебральных спастических параличей (с преобладанием пирамидной симптоматики). Клинические исследования свидетельствуют, что при применении на фоне холинергической терапии



Рис. 9. Профессор Н.С. Сапронов (стоит) и старший научный сотрудник кандидат медицинских наук П.Д. Шабанов за написанием научной статьи (1989)

Fig. 9. Professor N.S. Sapronov (standing) and P.D. Shabanov, Senior Researcher, Candidate of Medical Sciences, writing a scientific article (1989)

препаратов других медиаторных групп эффективность последних повышается на порядок, что позволяет снижать дозировку применяемых лекарственных средств и минимизировать их побочные эффекты. Полученные результаты — один из редких случаев, когда фундаментальные исследования нашли полное подтверждение в клинической практике.

Одним из традиционных направлений исследований отдела фармакологии всегда было изучение действия фармакологических веществ на функцию эндокринных желез. Исследования влияния нейротропных средств на функцию эндокринных желез, начатые С.В. Аничковым, получили дальнейшее развитие в работах учеников его школы (Белоус А.А., Рыженков В.Е., Сапронов Н.С., Бехтерева Э.П.).

Для фармакологической коррекции гормональных нарушений был предложен ряд нейротропных препаратов из различных групп. Один из них — оригинальный препарат этимизол, активирующий систему «гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников» и повышающий чувствительность коры надпочечников к действию АКТГ, что позволило рекомендовать препарат при бронхиальной астме и различных заболеваниях воспалительного характера. Установлено, что этимизол препятствует обратному негативному действию кортикостероидов на гипоталамические центры, уменьшает атрофические изменения в коре надпочечников при экспериментальной терапии кортикостероидами, угнетает гонадотропную функцию гипофиза. Было обосновано и предложено применение центрального М-холинолитика метамизила для премедикации в хирургической практике в целях предупреждения истощения резервов коры надпочечников при оперативных воздействиях. Создан и введен в клиническую практику оригинальный препарат сигетин, успешно применяемый при симптомах внутриутробной асфиксии плода.

С 1992 по 2013 г. отдел нейрофармакологии возглавлял ученик С.В. Аничкова и В.Е. Рыженкова — чл.-корр. РАН профессор Николай Сергеевич Сапронов (рис. 8, 9). Работы Н.С. Сапронова в области нейрофармакологии и нейроэндокринологии связаны с изысканием новых нейропротекторных средств для фармакологической коррекции поражений нервной системы и заболеваний внутренних органов, в генезе которых ведущим является нейрогенный фактор. Наиболее значительные достижения связаны с изучением роли моноаминергических структур головного мозга в регуляции эндокринных функций организма и участия гормональных факторов в формировании высших функций мозга. Этой проблеме посвящены его монографии «Фармакология гипофизарно-надпочечниковой системы» [11], «Гормоны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и мозг» [12], «Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и мозг» [13]. Под его руководством созданы оригинальные препараты крамизол, таурепар, тауритман и др.



Рис. 10. Капустник сотрудников отдела на 85-летнем юбилее С.В. Аничкова (1977)

Fig. 10. An amateur concert party of the department staff at the 85th anniversary of S.V. Anichkov (1977)

С.В. Аничков и его школа заложили основы для органичного объединения экспериментальной фармакологии с физиологией, патологией и биохимией. Такой подход предоставляет широкие возможности не только для изучения патологических механизмов, развивающихся при экспериментальном воздействии на организм, но и открывает перспективы для использования фундаментальных исследований в клинической медицине.

Время как лучший критерий истины подтвердило жизнеспособность основных концепций С.В. Аничкова и его школы в области фундаментальных и прикладных исследований.

Это не означает что все разрабатываемые С.В. Аничковым положения остались неизменными, но они способствовали появлению новых направлений, самостоятельно развиваемых учениками и последователями его школы.

Хотелось бы отметить, что в отделе фармакологии не только занимались научными исследованиями, но и умели отдыхать. Например, в канун Нового года, на дни рождения устраивались так называемые капустники, костюмированные представления. В сценарии праздника в шуточной форме отражались основные события и достижения Отдела и института (рис. 10). С.В. Аничков



Рис. 11. Поздравительная открытка с сотрудниками отдела к Новому году

Fig. 11. New Year's greeting card with the department staff



Рис. 12. Сотрудники отдела на ежегодном посещении могилы С.В. Аничкова 8 октября, в день святого Сергия Радонежского (2003)
Fig. 12. Department staff at the annual visit to S.V. Anichkov's grave on October 8, the feast day of St. Sergius of Radonezh (2003))

любил праздники, очень ценил шутки и капустники. К новому году выпускались открытки. На рис. 11 новогодняя открытка с дружеским шаржем на сотрудников отдела — оркестр под управлением дирижера С.В. Аничкова.

Научная школа — не только научное направление, изучение методов и методологии исследований, это знание истоков, кем и что было сделано до тебя. Это знание позволяет выбирать свое направление и нести новое знание следующим поколениям. Без прошлого нет будущего. 8 октября — день тезоименитства С.В. Аничкова — мы считаем днем отдела. В этот день сотрудники отдела уже более 30 лет посещают Богословское кладбище, где похоронен С.В. Аничков (рис. 12), и проводят встречи в его память (рис. 13).

Научные сотрудники, работающие в настоящее время в отделе нейрофармакологии, — это уже ученики учеников С.В. Аничкова: Петр Дмитриевич Шабанов, Левон Борисович Пиотровский, Валерий Евгеньевич Гмиро, Наталья Николаевна Кузнецова, Ольга Михайловна Родионова, Елена Николаевна Селина, Людмила Константиновна Хныченко, — которые учились в аспирантуре или работали в отделе при С.В. Аничкове. Мы всегда с большой теплотой и благодарностью вспоминаем наших учителей, стараемся сохранять традиции школы С.В. Аничкова и надеемся, что новое поколение их продолжит.



Рис. 13. Сотрудники отдела после заседания, посвященного памяти С.В. Аничкова (2004)
Fig. 13. Department staff after a meeting dedicated to the memory of S.V. Anichkov (2004)

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования.

ADDITIONAL INFORMATION

Competing interests. The author declares that she has no competing interests.

Funding source. The author claims that there is no external financing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аничков С.В. Нейрофармакология. Ленинград: Медицина, 1982. 384 с.
2. Аничков С.В. Избирательное действие медиаторных средств. Ленинград: Медицина, 1974. 295 с.
3. Аничков С.В., Заводская И.С. Фармакотерапия язвенной болезни. Экспериментальное обоснование. Ленинград: Медицина, 1965. 188 с.
4. Anichkov S.V., Zavodskaya I.S. The experimental basis of gastric ulcer pharmacotherapy. Oxford; London: Pergamon press, 1968. 171 p.
5. Аничков С.В., Заводская И.С., Морева Е.В., Веденеева З.И. Нейрогенные дистрофии и их фармакокоррекция. Ленинград: Медицина, 1969. 238 с.
6. Заводская И.С., Морева Е.В., Новикова Н.А. Влияние нейротропных средств на нейрогенные поражения сердца. Москва: Медицина, 1977. 192 с.
7. Заводская И.С., Морева Е.В. Фармакологический анализ механизма стресса и его последствий. Ленинград: Медицина, 1981. 214 с.
8. Комаров Ф.И., Заводская И.С., Морева Е.В., и др. Нейрогенные механизмы гастродуоденальной патологии (экспериментальные и клинические данные). Москва: Медицина, 1984. 239 с.

9. Аничков С.В., Сапронов Н.С. Фармакология сердца и сосудов. Москва: Медицина, 1984. 189 с.
10. Заводская И.С. Развитие идей С.В. Аничкова в фундаментальных исследованиях отдела нейрофармакологии НИИЭМ РАМН: Актовая речь на заседании Ученого совета НИИЭМ СЗО РАМН. Декабрь 1998 г. Санкт-Петербург, 1998. 22 с.
11. Лосев Н.А., Сапронов Н.С., Хныченко Л.К., Шабанов П.Д. Фармакология новых холинергических средств (фармакология — клинике). Санкт-Петербург: Арт-экспресс, 2015. 368 с.
12. Сапронов Н.С. Фармакология гипофизарно-надпочечниковой системы. Санкт-Петербург: Специальная литература, 1998. 336 с.
13. Сапронов Н.С., Федотова Ю.О. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и мозг. Санкт-Петербург: Лань, 2002. 184 с.
14. Сапронов Н.С. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и мозг. Санкт-Петербург: Элсби-СПб, 2005. 528 с.

REFERENCES

1. Anichkov SV. *Neuropharmacology*. Leningrad: Medicine; 1982. 384 p. (In Russ.)
2. Anichkov SV. *Selective action of mediators*. Leningrad: Medicine; 1974. 295 p. (In Russ.)
3. Anichkov SV, Zavodskaya IS. *Pharmacotherapy of peptic ulcer disease. Experimental substantiation*. Leningrad: Medicine; 1965. 188 p. (In Russ.)
4. Anichkov SV, Zavodskaya IS. *The experimental basis of gastric ulcer pharmacotherapy*. Oxford; London: Pergamon press; 1968. 171 p.
5. Anichkov SV, Zavodskaya IS, Moreva EV, Vedeneeva ZI. *Neurogenic dystrophies and their pharmacocorrection*. Leningrad: Medicine; 1969. 238 p. (In Russ.)
6. Zavodskaya IS, Moreva EV, Novikova NA. *Influence of neurotropic agents on neurogenic lesions of the heart*. Moscow: Medicine; 1977. 192 p. (In Russ.)
7. Zavodskaya IS, Moreva EV. *Pharmacologic analysis of the mechanism of stress and its consequences*. Leningrad: Medicine; 1981. 214 p. (In Russ.)
8. Komarov FI, Zavodskaya IS, Moreva EV, et al. *Neurogenic mechanisms of gastroduodenal pathology (experimental and clinical data)*. Moscow: Meditsina; 1984. 239 p. (In Russ.)

9. Anichkov SV, Saponov NS. *Pharmacology of heart and vessels*. Moscow: Medicina; 1984. 189 p. (In Russ.)
10. Zavodskaya IS. *Development of S.V. Anichkov's ideas in fundamental research of the Department of Neuropharmacology of the NIEM RAMS: Acting speech at the meeting of the Scientific Council of the NIEM NWO RAMS*. December 1998. Saint Petersburg; 1998. 22 p. (In Russ.)
11. Losev NA, Saponov NS, Khnychenko LK, Shabanov PD. *Pharmacology of new cholinergic agents (pharmacology to the clinic)*. Saint Petersburg: Art-Express; 2015. 368 p.
12. Saponov NS. *Pharmacology of the pituitary-adrenal system*. Saint Petersburg: Special Literature; 1998. 336 p. (In Russ.)
13. Saponov NS, Fedotova YuO. *Hormones of the hypothalamic-pituitary-thyroid system and the brain*. Saint Petersburg: Lan; 2002. 184 p. (In Russ.)
14. Saponov NS. *Hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenal system and the brain*. Saint Petersburg: Elsby-SPb; 2005. 528 p. (In Russ.)

ОБ АВТОРЕ

Людмила Константиновна Хныченко, д-р биол. наук;
адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Пав-
лова, д. 12; ORCID: 0000-0003-1249-3298;
eLibrary SPIN: 1012-4055; e-mail: ludmila.konst83@mail.ru

AUTHOR INFO

Ludmila K. Khnychenko, Dr. Sci. (Biology),
address: 12, Akademika Pavlova st., Saint Petersburg,
197022, Russia; ORCID: 0000-0003-1249-3298;
eLibrary SPIN: 1012-4055; e-mail: ludmila.konst83@mail.ru