УДК 612.217:615.217

DOI: 10.21626/vestnik/2020-3/09

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ НЕЙРОНАЛЬНЫХ ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ПРИ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КАК ВЕРОЯТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

© Абрамец И.И., Евдокимов Д.В., Кузнецов Ю.В., Сидорова Ю.В.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького (ДонНМУ им. М. Горького) 283003, Донецк, пр. Ильича, д. 16

Совершенствование лекарственной терапии ряда нервно-психических заболеваний требует поиска новых направлений воздействия по сравнению с используемыми в настоящее время. Большинство используемых лекарств воздействуют на молекулярные мишени, которые модулируют межструктурные (межнейронные) взаимодействия. Воздействие на более глубинные процессы синаптического и нейронального гомеостаза может быть новым направлением лечения данных заболеваний. В этом обзоре рассмотрены механизмы гомеостатической пластичности синаптической передачи и электрической возбудимости нейронов, которые уравновешивают друг друга и стабилизируют работу нейронов и нейронных сетей. Первая разновидность гомеостатической пластичности регулируется внутриклеточной концентрацией Са²⁺ и активностью протеинкиназ, а вторая – плотностью потенциалозависимых ионных каналов в мембранах нейронов. Анализ литературных данных показывает, что при нервнопсихических заболеваниях наблюдаются нарушения гомеостатической пластичности чаще в виде однонаправленных изменений синаптических влияний и электрической возбудимости нейронов. Так, преимущественно в доклинических исследованиях выявлено, что вызываемые стрессом депрессивные расстройства поведения у грызунов сопровождаются однонаправленным либо усилением (в пирамидных нейронах 2/3 слоев префронтальной коры), либо ослаблением (в нейронах 5 слоя) синаптического драйва и электрической возбудимости. Подобные нарушения гомеостатической пластичности наблюдали другие авторы в пирамидных нейронах дорсолатеральной префронтальной коры при шизофрении в зависимости от преобладания позитивной или негативной симптоматики. При хронической нейропатической боли выявлено повышение возбудимости периферических нейронов спинальных/тригеминальных ганглиев, нейронов дорсальных рогов, кортикальных нейронов и усиление приходящих синаптических влияний. Наблюдаемые нарушения сопровождались изменениями плотности ионных каналов в мембранах нейронов. Особенности распределения и биофизических свойств потенциалозависимых калиевых каналов позволяют рассматривать их как вероятную молекулярную мишень для коррекции нарушений гомеостатической пластичности.

Ключевые слова: нейрон; синаптическая пластичность; внутренняя возбудимость; гомеостатическая пластичность; стресс; депрессия; шизофрения; хроническая боль; каналы K^{+} .

Абрамец Игорь Игоревич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова, ДонНМУ им. М. Горького, г. Донецк. ORCID iD: 0000-0002-2229-7541. E-mail: <u>abramets4141@mail.ru</u>

Евдокимов Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова, ДонНМУ им. М. Горького, г. Донецк. ORCID iD: 0000-0003-2989-7811. E-mail: evdo-kimov.dmit@yandex.ru

Кузнецов Юрий Васильевич – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова, ДонНМУ им. М. Горького, г. Донецк. ORCID iD: 0000-0002-8368-5644. E-mail: far6@yandex.ru (автор, ответственный за переписку)

Сидорова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии им. проф. И.В. Комиссарова, ДонНМУ им. М. Горького, г. Донецк. ORCID iD: 0000-0002-9133-9952. E-mail: yanul@i.ua

Эффективность современной фармакотеранаиболее распространенных психических заболеваний предоставляет возможности дальнейшего ее повышения. Основанием для этого являются клинические данные, согласно которым при использовании применяемых в настоящее время антидепрессантов ослабление депрессивной симптоматики наблюдается только у 2/3 больных. Эффективность лечения больных шизофренией атипичными антипсихотиками второго поколения не превышает 64-75%. Также окончательно не решена проблема медикаментозной терапии различных видов нейропатической боли [21, 30, 49]. В связи с этим требуется разработка новых направлений лечения нервно-психических заболеваний, базирующихся на выборе иных молекулярных мишеней действия, отличных от традиционных, хотя бы на доклиническом уровне. Молекулярные мишени современных антидепрессантов – транспортеры моноаминов в варикозитетах аксонов моноаминергических нейронов, антипсихотиков – дофаминовые и серотониновые рецепторы нейронов, а анальгетиков – опиатные рецепторы и циклоксигеназы, прямо или косвенно контролирующие потоки ноцицептивной информации. Лекарственные воздействия на эти молекулярные мишени модулируют межструктурные (межнейронные)

взаимодействия. В то же время нервнопсихические заболевания сопровождаются нарушениями, обеспечивающих качественную работу нейронов гомеостатических механизмов, которые включают регуляцию как синаптической передачи, так и внутренней возбудимости нейронов [45].

В данном обзоре на основе литературных данных мы попытались выявить тенденции возможных фармакологических воздействий на иные молекулярные мишени, отличные от таковых наиболее часто используемых сейчас лекарств, которые в будущем могут позволить повысить терапевтическую эффективность.

СИНАПТИЧЕСКИЙ И НЕЙРОНАЛЬНЫЙ ГОМЕОСТАЗ

В продолжение длительного периода разряды пирамидных нейронов коры и гиппокампа остаются достаточно стабильными, несмотря на то, что взаимодействие входящей возбуждающей и тормозной синаптической активности вызывает флуктуации мембранного потенциала (МП) и управляет характером разрядов [потенциалов действия (ПД)] нейронов. В то же время в результате различных воздействий наблюдают изменения эффективности синаптической передачи, продолжающиеся от минут до суток, которые называют синаптической пластичностью. Последняя является составной частью более широкого понятия - нейропластичности, которая обеспечивает приспособление мозга к постоянно меняющимся условиям жизни субъекта. Нейропластичность складывается из синаптической пластичности, морфологической пластичности нейрона, нейрогенеза, пластичности возбудимости нейрона [2, 6, 35].

Хорошо изученная форма Хеббовской синаптической пластичности - длительная потенциация (ДП) создает проблемы для стабильности нейрона. ДП запускается коррелированной пре- и постсинаптической спайковой активностью и усиливает эффективность глутаматергических синапсов. Поскольку корреляция спайковой активности вызывает ДП, возрастание спайковой активности нейрона вследствие ДП может инициировать дальнейшую ДП и усиление разрядов нейрона. Предполагают, что синаптический гомеостаз ограничивает это возрастание синаптической пластичности и стабилизирует активность нейрона [9, 15]. Считают, что синаптический гомеостаз, а это разновидность синаптической пластичности (гомеостатическая пластичность), обеспечивает компенсацию отклонений от оптимального уровня активности нейрона.

Двунаправленные синаптические гомеостатические механизмы функционируют в центральных и периферических нейронах. Блокада постсинаптических Н-холинорецепторов в нервно-мышечных синапсах сопровождается усилением пресинаптического высвобождения ацетилхолина (Ацх). В нейронах коры и гиппокампа блокада постсинаптических глутаматных рецепторов, опосредующих генерацию ВПСП, вызывает компенсаторное усиление пре- и/или постсинаптических функций [9, 47].

Хеббовскую пластичность детально изучают с 70-х годов прошедшего столетия и к настоящему времени это – наиболее продвинутая область синаптологии [32]. Гомеостатическую синаптическую пластичность начали исследовать на рубеже 2000-х годов, и успехи здесь более скромные. Направление изменений синаптических функций (усиление или угнетение) определяется разными механизмами гомеостатической синаптической пластичности. Так, если активность нейрона (генерация ПД) на длительное время уменьшается, снижается вероятность активации потенциалозависимых (п/з) Са каналов и это приводит падению $[Ca^{2+}]i$ в соме Это затрудняет активацию нейрона. Са/кальмодулин-зависимой протеинкиназы 4 (СаМК4). Последняя усиливает в ядре транскрипцию «направляющего фактора», который угнетает секрецию из постсинаптического нейрона нейротрофина BDNF, но усиливает высвобождение из глиальных клеток цитокина фактора некроза опухолей (ΦΗΟα). В результате действия нейротрофина и цитокина усиливается накопление AMPA- (α-amino-3-hydroxy-5methyl-4-isoxazolepropionic acid) глутаматных рецепторов в синапсах и возрастает возбуждающее синаптическое влияние на активность нейрона. Параллельно угнетается экспрессия белка, кодируемого геном Агс, в результате чего повышается плотность АМРА-глутаматных рецепторов вследствие уменьшения их эндоцитоза. Если же в постсинаптическом нейроне подавить генерацию ПД без нарушения пресинаптической активности, то в нем происходит накопление AMPA-рецепторов, содержащих GluA1 и GluA2 субъединицы; в случае же блокады дендритных NMDA- (N-methyl-D-aspartate) глутаматных рецепторов и подавления генерации ПД увеличивается количество АМРА-рецепторов, содержащих только GluA1 субъединицу, и это требует усиления локального дендритного синтеза белков [50, 51].

При повышении активности нейрона происходит более интенсивная активация п/з каналов Ca²⁺ в мембране нейронов и CaMK4 в ядре. Параллельно активируется протеинкиназа Plk2, которая через посредство циклин-зависимой

протеинкиназы СDК5 вызывает разрушение постсинаптического белка Spar, фиксирующего AMPA-рецепторы, и снижение их плотности в постсинапсе. Протеинкиназа Plk2 также нарушает механизмы экзоцитоза AMPA-глутаматных рецепторов. При повышении $[{\rm Ca}^{2^+}]$ в цитоплазме нейрона активируется ген Homer 1а, белковый продукт которого вызывает агонистнезависимую активацию метаботропных глутаматных рецепторов (mGlu1), уменьшает фосфорилирование остатков тирозина в структуре GluA2 субъединицы AMPA-рецепторов и уменьшает их количество в постсинапсе [15, 19, 50].

Помимо синаптических влияний гомеостаз нейронов обеспечивается также и их внутренней электрической возбудимостью. Внутренняя возбудимость нейронов обеспечивает превращение влияний синаптических входов в выходной паттерн ПД данного нейрона. Нейрональная возбудимость определяется набором ионных каналов в мембране нейрона и их биохимическими и биофизическими свойствами. Изменения свойств, пространственного распределения, наличие дефицита или избытка ионных каналов лежат в основе пластических перестроек возбудимости. Пластичность возбудимости нейронов играет важную роль в функционировании нервной системы. Так, увеличение вероятности того, что суммация ВПСП вызовет разряд ПД нейрона, может быть механизмом усиления связи между нейронами независимо от синаптической силы. Этот механизм может улучшать память, обучение и другие, зависимые от активности формы нейронной пластичности. Действительно, через 24 часа после выработки условного рефлекса наблюдали облегчение генерации ПД пирамидными нейронами областей СА1 и СА3 гиппокампа в ответ на инъекцию в нейроны деполяризующего тока и уменьшение амплитуды послеспайковой гиперполяризации. Однако через 7 дней повышенная возбудимость нейронов уже не определялась, хотя памятный след условного рефлекса не изменялся [40]. Следовательно, вызываемое активностью (сочетание условного и безусловного раздражителей) повышение возбудимости пирамидных нейронов гиппокампа создает условия формирования временного памятного следа в гиппокампе.

С другой стороны, изменения возбудимости могут стабилизировать функции нейронов. Если, например, в пейсмекерном нейроне снижается синаптический драйв, но при этом возрастает его возбудимость за счет усиления деполяризующей проводимости, то это позволяет сохранить фиксированный характер выходных сигналов. Для стабилизации возбудимости лю-

бого нейрона вероятно существуют механизмы, поддерживающие ионные проводимости мембран в гомеостатической форме. Предполагают, что однотипные нейроны данной структуры мозга имеют сходный паттерн выходной активности, обеспечивающийся одинаковым набором мембранных ионных проводимостей. Так, избыточная экспрессия в мембранах пилорических нейронов омара каналов быстро инактивирующегося тока K^+ (I_A) приводит к значительному возрастанию амплитуды этих выходящих токов при деполяризации мембраны, однако паттерн выходной активности нейрона при этом не изменяется. Это происходит в результате компенсаторного увеличения, активируемого гиперполяризацией катионного входящего тока (I_h). С другой стороны, избыточная экспрессия каналов I_h нарушает выходной паттерн нейронов, но не увеличивает амплитуды I_A в связи со смещением МП в сторону гиперполяризации [31].

Показано, что у мышей с умеренно сниженным количеством п/з кальциевых каналов Ca_{v2.1} в результате генетических манипуляций амплитуды, вызываемых деполяризацией токов, Ca²⁺ сохраняется на нормальном уровне, благодаря компенсаторному усилению функции этих каналов. В пирамидных нейронах культивируемых срезов гиппокампа выявлено, что ослабление их синаптического возбуждения сопровождается повышением плотности п/з каналов $\mathrm{Na}^{^{+}}$ и увеличением возбудимости. В культивируемых кортикальных нейронах установлено, что длительное снижение их активности сопровождается повышением внутренней возбудимости вследствие усиления быстрого тока Na⁺ и ослабления выходящих токов К⁺. В нейронах вестибулярного ядра их гиперполяризация либо выходящим током, либо усилением синаптического торможения сопровождается длительным повышением внутренней возбудимости, обусловснижением плотности активируемых каналов К большой проводимости (ВК) вследствие ослабления Са проводимости и уменьшения активности СаМК2 [10, 41].

Свойства ионных каналов мембран нейронов существенно изменяются при действии нейромедиаторов и модуляторов вследствие изменения уровня фосфорилирования каналов. Так Ацх через посредство М-холинорецепторов и протеинкиназы С (ПКС) ослабляет медленную инактивацию и усиливает токи Na^+ . Дофамин (ДА) через посредство D_1 дофаминовых рецепторов и ПКА снижает токи Na^+ в нейронах гиппокампа и стриатума; через посредство D_2 рецепторов и угнетения аденилатциклазы ДА увеличивает амплитуды токов Na^+ в нейронах стриатума. В пирамидных нейронах коры и

гиппокампа через посредство β -адренорецепторов и ПКА угнетается активность каналов K^+ I_A тока, но происходит усиление кальциевых токов и активируемых гиперполяризацией I_h токов. Серотонин (СТ) активирует Кіг калиевые каналы в соме и дендритах кортикальных нейронов и вызывает их гиперполяризацию через посредство СТ1А рецепторов. При активации ГАМК_В-рецепторов активируется та же популяция каналов K^+ , но наряду с этим блокируются дендритные каналы Ca^{2+} N- и L-типов и угнетается генерация кальциевых ПД в дендритах [43,45].

Наконец, изменение возбудимости нейронов в любой структуре мозга может быть следствием нарушения иннервации в результате повреждения или заболевания. Это приводит к возникновению изолированной сети с измененной синаптической активностью и возбудимостью ее нейронов. Долгосрочные изменения функций и возбудимости синаптических нейронов можно считать патологической синаптической и нейрональной пластичностью, и эта разновидность пластичности лежит в основе ряда нервно-психических заболеваний [43]. Ниже будут рассмотрены вероятные механизмы и молекулярные субстраты патологической синаптической и нейрональной пластичности при некоторых заболеваниях для выбора возможных путей их фармакологической коррекции.

СТРЕСС И ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Стресс, особенно хронический, способствует развитию или утяжеляет течение основных психических заболеваний - депрессии, шизофрении, панических атак и др. Воздействие стресса оказывает неодинаковое влияние на нейроны разных структур мозга. Хронический стресс вызывает атрофию дендритов нейронов области САЗ гиппокампа, угнетает нейрогенез в зубчатой извилине, нарушает гиппокамп-зависимые формы памяти. Воздействие стресса нарушает Хеббовскую пластичность: угнетается развитие ДП, но облегчается экспрессия ДД синаптической передачи в гиппокампе. С другой стороны, стресс усиливает развитие амигдала-зависимых поведенческих реакций - условного страха и тревожного поведения, которые сопровождаются разрастанием дендритов и шипиков в нейронах миндалин [23, 36, 38].

В исследованиях на мышах, подвергнутых воздействию неизбегаемого болевого стресса в течение 3 дней, выделяли две популяции животных: у одной развивалась выученная беспомощность (чувствительные к стрессу), а другая группа успешно избегала аверсивное воздей-

ствие (устойчивые к стрессу). В срезах прелимбической коры (ПРК) определяли возбудимость и синаптическую активность пирамидных нейронов 2/3 слоев, вызываемую электрической стимуляцией 5 слоя. У чувствительных мышей в нейронах с повышенной возбудимостью, которую определяли с помощью маркера Fos+, амплитуды ВПСП были значительно больше, чем в c нормальной возбудимостью. нейронах У устойчивых к стрессу мышей амплитуды ВПСП в Fos+ нейронах были значимо меньше. Следовательно, чувствительность к стрессу связана с усилением, а устойчивость с уменьшением возбуждающей синаптической передачи в нейронах 2/3 слоев ПРК. Повышение возбудимости пирамидных нейронов ПРК при активации капсаицином экспрессированных в них ванилоидных (TVRP1) рецепторов у устойчивых к стрессу мышей приводило к существенному возрастанию количества безуспешных попыток избегания аверсивной ситуации и их латентности [52]. Следовательно, нарушение гомеостатической пластичности - возрастание, а не должное снижение синаптической активности, при повышении возбудимости нейронов ПРК может быть одной из причин развития депрессивного фенотипа поведения при хроническом стрессогенном возлействии.

Повышение возбудимости пирамидных нейронов 2/3 слоев другого отдела медиальной префронтальной коры (мПФК) - передней поясной коры (ППК) наблюдали при использовании парадигмы хронического а именно воздействии на мышей ежедневного в течение 5 дней плавания продолжительностью 10 мин, которое приводило к развитию длящейся более месяца поведенческой депрессии. В этих условиях наблюдали деполяризацию пирамидных нейронов 2/3 слоев ППК ~ на 5 мВ и возрастание их входного сопротивления. При инъекции входящего тока нейроны ППК разряжались пачками ПД с частотой до 36 (контроль) и до 43 Гц после стресса [46]. При моделировании поведенческой депрессии у крыс, вызванной хроническим воспалением мягких тканей, наблюдали возрастание амплитуд ВПСП пирамидных нейронов 2/3 слоев ППК и особенно их NMDA-компонентов, которое сопровождалось уменьшением величин парного облегчения ВПСП при межстимульном интервале 50 мс, что указывает на усиление и пре-, и постсинаптической активности [1]. Следовательно, при развитии депрессивного фенотипа поведения в пирамидных нейронах 2/3 слоев ППК наблюдали усиление и синаптического драйва, и внутренней возбудимости, т.е. нарушения гомеостатической пластичности.

Однако другие результаты выявлены при исследовании влияния хронического стресса на активность проекционных пирамидных нейронов 5 слоя мПФК. При воздействии на более чувствительных к влиянию стресса ювенильных крыс иммобилизационного и особенно непредсказуемого стресса на протяжении 7 дней наблюдали снижение амплитуд АМРА- и NMDA-компонентов ВПСП нейронов 5 слоя мПФК на 50% и 47% соответственно. При этом величины парного отношения для обоих компонентов ВПСП не изменялись. Воздействие хронического стресса существенно снижало амплитуды спонтанных миниатюрных (м)ВПСП, в гораздо меньшей степени снижалась частота мВПСП. Уменьшались также и токи изолированных нейронов мПФК, вызванные воздействием возбуждающих аминокислот - АМРА и NMDA. При этом токи, вызываемые активацией $\pi/3$ каналов Ca^{2+} , не изменялись [58]. Эти данные указывают на то, что при хронических стрессогенных воздействиях в проекционных нейронах мПФК происходит снижение активности глутаматергических синапсов за счет снижения плотности постсинаптических АМРА- и NMDA- глутаматных рецепторов. В то же время воздействие хронического стресса не влияло на возбуждающую синаптическую передачу в нейронах дорсального стриатума и пирамидных нейронах области СА1 гиппокампа.

При исследовании влияния хронического иммобилизационного стресса на проекционные пирамидные нейроны (5 слой) мПФК установлено, что в этих условиях имело место угнетение их возбудимости, о чем свидетельствует снижение уменьшение частоты их спонтанных разрядов до 0,37 против 1,25 Гц в контроле. Наряду с этим выявлено снижение амплитуд как вызванных ВПСТ, так и амплитуд, и частот миниатюрных (м) ВПСТ, что указывает на ослабление возбуждающей глутаматергической синаптической передачи в проекционных нейронах мПФК [59]. Следовательно, при воздействии хронического стресса, вызывающего депрессивный фенотип поведения у животных, происходят разнонаправленные нарушения гомеостатической пластичности в центральной структуре лимбической системы мозга – мПФК. В ее проекционных нейронах наблюдается угнетение синаптической активности и снижение внутренней возбудимости. В ассоциативных пирамидных нейронах 2/3 слоев, напротив, зарегистрировано одновременное усиление синаптического драйва и повышение возбудимости. Все это приводит к нарушению связей между мПФК и другими лимбическими структурами, формирующими эмоции и вознаграждение.

Природа нарушений гомеостатической пластичности пирамидных нейронов мПФК окончательно не выяснена. Имеются данные, что мезокортикальные ДА-ергические нейроны вентральной тегментальной области через посредство D₄ дофаминовых рецепторов в мембранах пирамидных нейронов стабилизируют активность кортикальных нейронов при различных стрессогенных воздействиях. Так, селективный агонист D₄ дофаминовых рецепторов PD168077 снижал вызываемое воздействием острого стресса повышение синаптического драйва и внутренней возбудимости пирамидных нейронов 5 слоя мПФК и, напротив, усиливал эти показатели нейронной активности, ослабленные воздействием хронического стресса [59].

Долгое время ведущим механизмом патогенеза депрессивных расстройств считали дефицит моноаминергических нейромедиаторных систем, включая норадренергическую, СТ- и ДАергическую, и только в последнее десятилетие стало очевидным, что этот дефицит вторичный и связан с ослаблением синаптических возбуждающих влияний лимбических структур мозга на моноаминергические нейронов среднего и продолговатого мозга [53].

В свою очередь восходящие проекции моноаминергических нейронов через посредство метаботропных рецепторов могут изменять как синаптические процессы, так и внутреннюю возбудимость пирамидных нейронов лимбических структур. Это позволяет предполагать, что существуют более отдаленные по сравнению с глутамат- или монаминергическими синапсами мишени действия фармакологических веществ, которые могут ослабить депрессивные расстройства. Этими мишенями могут быть $\Pi/3$ каналы Na^+ , K^+ и Ca^{2+} , которые регулируют как синаптические процессы, так и электрическую возбудимость нейронов. В этом плане наибольший практический интерес представляют п/з каналы К⁺ ввиду многочисленности их типов и подтипов и неоднородного распределения в различных структурах ЦНС.

Хронический защитный социальный стресс вызывал развитие депрессивного поведения у мышей и снижение плотности Kv7.4 каналов K^+ в мембранах дофаминергических нейронов вентральной покрышки. Генный нокаут этой популяции каналов K^+ повышал возбудимость дофаминергических нейронов и развитие депрессивного поведения. С другой стороны, воздействие избирательного активатора Kv7.4 каналов фазудила понижало возбудимость этих нейронов и ослабление вызванного защитным стрессом депрессивного поведения [29].

Назначение мышам богатой жирами диеты на протяжении 18 недель вызывало развитие

тревожно-депрессивного поведения, нарушение рабочей памяти, обусловленное усилением I_h тока, и повышением возбудимости пирамидных нейронов 2/3 слоев прелимбической коры. Поскольку тревожно-депрессивное поведение мышей не изменялось хроническим введением имипрамина и дезипрамина, эти нарушения поведения считают моделью резистентной к антидепрессантам моделью депрессии. В то же время неселективный активатор Kv7 каналов К⁺ антиконвульсант ретигабин нормализовал I_h токи, возбудимость пирамидных нейронов прелимбической коры и устранял нарушения поведения. Следовательно, ретигабин может быть рекомендован для лечения резистентных к антидепрессантам форм депрессии [37].

Накапливаются данные, указывающие на роль каналов K^+ входящего выпрямления Kir4.1 в мембранах астроцитов в регуляции уровней нейротрофина BDNF и в действии антидепрессантов. Установлено, что угнетение активности Kir4.1 каналов в мембранах астроцитов ослабляет клиренс К из синаптических пространств, повышает внеклеточный уровень К и глутамата, повышает возбудимость нейронов и облегчает образование и высвобождение BDNF. Повышение плотности или активация Kir4.1 каналов вызывают противоположные эффекты [60]. При моделировании депрессии у крыс выявлено повышение плотности Kir4.1 каналов в мембранах астроглиальных клеток в латеральной уздечке и повышение взрывной спайковой активности нейронов данной структуры [8]. Следовательно, негативные модуляторы Kir4.1 каналов в мембранах астроцитов могут быть потенциальными антидепрессантами.

Определенный интерес в плане развития и ослабления проявлений депрессивных расстройств представляют двухпоровые каналы К⁺ семейства ТREК. При моделировании депрессивных расстройств с помощью хронического непредсказуемого стресса у 26 из 32 используемых крыс наблюдали развитие депрессивной симптоматики, а также угнетение нейрогенеза в зубчатой извилине. Хроническое введение блокаторов КК семейства TREK1 спадина и SID1900 ослабляло проявления депрессивноподобного поведения после 4 дней введения, и эти же блокаторы усиливали действия флуоксетина особенно в плане восстановления нарушенного нейрогенеза в зубчатой извилине [42].

ШИЗОФРЕНИЯ

Шизофрения – тяжелое инвалидизирующее заболевание, которым страдает около 1% населения в европейских и североамериканских популяциях. Заболевание начинается в детстве, но

клинически значимые симптомы проявляются в юности. Шизофрения проявляется в виде перцептуальных, когнитивных, эмоциональных и двигательных нарушений, которые могут быть представлены тремя разновидностями. Первая разновидность характеризуется позитивной «психотической» симптоматикой: иллюзиями. нарушениями восприятия и галлюцинациями, бредом и ненормальной психомоторной активностью. Вторая разновидность характеризуется негативной симптоматикой, т.е. асоциальностью (отторжением семьи и друзей), угнетением инициативности, выбора решений, мотиваций; ослаблением эмоций и ангедонией. Третья разновидность характеризуется когнитивными нарушениями: дефицитом внимания, эпизодической и рабочей памяти, ослаблением исполнительного контроля, владения языком [28].

Морфофункциональные изменения при шизофрении в наибольшей степени наблюдаются в дорсолатеральной префронтальной в меньшей степени - в таламусе, стриатуме, слуховой коре. Направление этих изменений в дорсолатеральной префронтальной (длПФК) не одинаковы при негативной и позитивной симптоматике. В первом случае выявлены снижение объема пирамидных нейронов 3 слоя, уменьшение ветвления дендритов и количества дендритных шипиков. Наряду с этим, установлено снижение плотности постсинаптических АМРА- и NMDA-глутаматных рецепторов [13]. Эти данные указывают на ослабление возбуждающих синаптических влияний на пирамидные нейроны 3 слоя длПФК. Помимо пирамидных нейронов также выявлена гипофункция шандаловидных и корзинчатых ГАМКергических интернейронов в длПФК. На это указывает снижение уровней иРНК глутаматдекарбоксилазы-67, Са-связывающего белка парвальбумина и транспортера ГАМК GAT1. Косвенно на ослабление ГАМК-ергического торможения пирамидных нейронов длПФК указывает компенсаторное повышение плотности содержащих альфа2-субъединицу ГАМКА-рецепторов в начальном сегменте аксонов пирамидных нейронов [14, 27]. Казалось бы, что ослабление синаптического возбуждающего драйва пирамидных нейронов длПФК может компенсироваться и уравновешиваться ослаблением ГАМКергического торможения. Но в процесс вовлекаются мезокортикальные ДА-ергические нейроны, которые через посредство дендритных D_1 дофаминовых рецепторов повышают электрическую возбудимость пирамидных нейронов. Ослабление ДА-ергических влияний понижает возбудимость пирамидных нейронов длПФК, несмотря на уменьшение ГАМК-ергического торможения их активности [4].

Иная картина наблюдается при позитивной психотической симптоматике. В этом случае локус повреждения основной ергические интернейроны длПФК. Имеет место функциональной ослабление активности NMDA-глутаматных рецепторов в парвальбумин интернейронах, приводящее к ослаблению ГАМК-ергического торможения и дезингибиции кортикальных пирамидных нейронов [39]. пресинаптического Уменьшение ергического торможения усиливает высвобождение глутамата и возбуждающие синаптические влияния. С другой стороны, дезингибированные пирамидные нейроны 3 слоя длПФК возбуждают мезокортикальные ДА-ергические нейроны, которые, в свою очередь, через D_1 дофаминовые рецепторы в дендритах пирамидных нейронов повышают их электрическую возбудимость [4]. Кроме того, в этих же условиях угнетается активность мезостриатных ДАергических нейронов, приводящая к дезингибиции стриопаллидарного комплекса и усилению возбуждающих синаптических таламических влияний на пирамидные нейроны длПФК [18].

Таким образом, даже эти весьма приблизительные представления о патогенезе шизофрении указывают на нарушения гомеостатической нейропластичности в коре при этом заболевании. В случае негативной, дефицитной симптоматики имеет место ослабление синаптических возбуждающих влияний и параллельное уменьшение электрической возбудимости пирамидных нейронов длПФК. При позитивной психотической симптоматики изменения гомеостатической нейропластичности носят противоположный характер.

Одной из вероятных причин изменений гомеостатической нейропластичности при шизофренических расстройствах может быть нарушение функциональной активности некоторых типов каналов K⁺. Снижение скорости обработки информации при нейропсихологическом тестировании и нарушения целостности белого вещества мозга являются факторами риска развития шизофрении. При исследовании 194 больных шизофренией и 363 контрольных субъектов у первых выявлен полиморфизм одного нуклеотида rs8234 в нетранслируемой области гена КСNQ1, кодирующего канал К⁺ Кv7.1. Возникающее при этом снижение плотности этих каналов затрудняет обработку информации и увеличивает анизотропию белого вещества [7].

При шизофрении выявлены изменения плотности и другой популяции каналов K^+ – Kv3. Эти каналы с наибольшей плотностью определяются в мембранах парвальбумин $^+$ Γ AMK-ергических интернейронов, причем Kv3.1

каналы локализованы в интернейронах коры, а Kv3.2 каналы – в коре и подкорковых структурах. У больных шизофренией плотность Kv3.1 каналов снижена в коре, если не применялись антипсихотики, а плотность Kv3.2 каналов не изменялась без и с применением антипсихотиков. Интересно, что введение антипсихотиков и больным, и лабораторным грызунам сопровождалось повышением уровней Kv3.1 каналов. Следовательно, дефицит Kv3.1 каналов в интернейронах снижает частоту разрядов интернейронов, ослабляет ГАМК-ергическое торможение пирамидных нейронов и необходимую для обработки информации кортикальную гамма синхронность [55].

Еще один тип каналов К⁺ вовлечен в генез шизофренических расстройств. При анализе генетического материала 1720 больных шизофренией и 2418 здоровых субъектов выявлено, что мутация М30 (rs3800779) в гене КСNН2, кодирующем Кv11.1 канал, приводит к повышению уровней иРНК и белка сплайсингового варианта этого канала Kv11.1-3.1 в гиппокампе и это сопровождается снижением величин IQ, скорости обработки информации и развитием нейрокогнитивных дефицитов, характерных для шизофрении [16].

Как отмечалось ранее, высвобождение медиатора в мезокортикальных проекциях ДА-ергических нейронов в длПФК ослаблено. Установлено, что избирательные блокаторы Кv1.1, Kv1.2 и Kv1.6 каналов K^+ усиливают пресиналтическое высвобождение ДА, ослабленное агонистом D_2 дофаминовых рецепторов хинпиролом [33]. Следовательно, блокаторы Kv1 каналов K^+ могут ослаблять ДА-ергический дефицит в коре при шизофрении.

Наконец, в последние годы установлено, что высокоактивные атипичные антипсихотики рисперидон, его активный метаболит палиперидон и карипразин помимо того, что блокируют дофаминовые и серотониновые рецепторы, также негативно модулируют функциональную активность каналов K⁺ Kv11.1 и сплайсингового варианта этих каналов Kv11.1-3.1, избыточно экспрессируемого в мембранах нейронов лимбических структур мозга при шизофрении. Эти препараты обладают более высоким сродством к укороченному варианту канала Kv11.1-3.1, и снижение активности данного канала К + считают важным компонентом антипсихотического действия [17, 25, 26].

ХРОНИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Боль – неблагоприятное сенсорное и эмоциональное состояние, которое связано с реальным или потенциальным повреждением тканей.

Различают острую и хроническую боль. Острая боль устраняется в течение месяца. Если острую боль не удается ослабить или устранить, она трансформируется в хроническую боль – многоликое сочетание различных болевых синдромов и расстройств, которое может наблюдаться даже после репарации поврежденных тканей. Наиболее часто хроническая боль проявляется при повреждении чувствительных нервов, корешков, при опухолях [5]. Наиболее тяжелая форма хронической боли – нейропатическая боль – проявляется ощущениями сильного жжения и разрыва тканей и сопровождается гипералгезией и/или аллодинией.

В основе нейропатической боли, как типичного проявления хронической боли, лежит формирование патологической нейропластичности, проявляющейся в виде центральной и периферической сенситизации. Дорсальные рога спинного мозга и продолговатый мозг - это области ЦНС в которые поступает, интегрируется и передается в переднемозговые структуры информация о механических, термических и болевых стимулах. В обычных условиях нейроны входа дорсальных рогов получают изменяющуюся во времени информацию, активирующую множество входов, однако синаптические потенциалы при этом подпороговые для генерации спайков [22]. В условиях повреждения тканей и нервов постоянный поток ноцицептивных импульсов вызывает существенное возрастание синаптической эффективности нейронов спинного и продолговатого мозга и ослабление центральных тормозных механизмов, что приводит к развитию центральной сенситизации [22, 48]. В основе центральной сенситизации лежит развитие ДП синаптической потенциации в синапсах головного и спинного мозга. В спинном мозге, преимущественно в задних рогах, ДП обусловлена повышением плотности постсинаптических AMPA- и NMDA-глутаматных рецепторов и п/з каналов Ca^{2+} [57]. В синапсах нейронов 2/3 слоев ППК в условиях нейропатической боли наблюдали повышение плотности содержащих GluA1 субъединицу AMPA-глутаматных рецепторов и усиление пресинаптического высвобождение глутамата [54]. Существенно, что усиление возбуждающих синаптических влияний сопровождалось ростом электрической возбудимости спинальных и кортикальных нейронов.

Периферическую сенситизацию связывают с повышением возбудимости нейронов сенсорных спинальных и тригеминальных ганглиев. В свою очередь повышение возбудимости передающих боль сенсорных нейронов малого диаметра обусловлено изменениями плотности п/з ионных каналов. Действительно, на фоне хронической боли наблюдали существенное повы-

шение плотности Nav7-Nav9 каналов Na⁺ и снижение порогов генерации ПД [11]. Другой причиной периферической сенситизации может быть уменьшение плотности калиевых каналов, поскольку они регулируют возбудимость нейронов, частоту генерации и продолжительность ПД. Так, аксотомия и хроническое сдавление нерва сопровождаются угнетением транскрипции и снижением плотности Kv7 каналов мембранах нейронов дорсальных ганглиев [24]. Помимо Kv7 каналов другие типы КК участвуют в развитии сенситизации и хронической боли. Выявлено, что при воздействии приводящих к развитию нейропатических болей процедур в нейронах малого диаметра дорсальных и тригеминальных ганглиев наблюдается угнетение транскрипции иРНК, кодирующих альфа-субъединицы Kv1.4, 2.2 и 4.2 каналов. Считают, быстро инактивирующийся А-ток в нейронах сенсорных ганглиев представлен преимущественно Кv1.4, а не Кv4.1-4.3 каналами. Снижение плотности Kv1.4 и 2.2 каналов в мембранах нейронов сенсорных ганглиев приводит к увеличению длительности и частоты спайков, увеличению продолжительности открытого состояния Ca²⁺каналов и усилению высвобождения медиаторов из периферических и центральных терминалей [34, 56]. Усиление высвобождения глутамата и нейрокинина вещества Р из центральных терминалей ганглионарных нейронов вызывает повышение возбудимости ноцицептивных нейронов второго порядка и нейронов широкого диапазона в задних рогах и ядре тройничного нерва, что приводит к центральной сенситизации [20].

Наложение лигатур на L5 и L6 нервы у крыс вызывало развитие нейропатической боли, которая сопровождалась снижением уровней иРНК и белка Са²⁺-активируемых ВК каналов в нейронах дорсальных ганглиев малого и среднего диаметров и в нейронах латеральных отделов задних рогов спинного мозга. Блокада ВК каналов ибериотоксином существенно снижала порог возникновения ноцицептивной реакции в интактных и лигированных нервах. Интратекальное введение активатора ВК каналов устраняло гиперальгезию и аллодинию у крыс с лигированными нервами, но не у интактных крыс [44]. Эти данные указывают на возможное участие ВК каналов в развитии хронической нейропатической боли.

Интратекальное введение блокаторов двухпоровых протон-чувствительных калиевых каналов TASK-1 и TASK-3 – ML365 и PK-THPP соответственно дозозависимо усиливало раннюю и позднюю вторичную механическую аллодинию и механическую гипералгезию у крыс после введения 1% раствора формалина крысам. В то же время интратекальное введение активатора TASK-3 каналов ослабляло вызываемую формалином аллодинию/гипералгезию. На фоне вызванной формалином воспалительной боли наблюдали усиление образования иРНК и белка TASK-1 в нейронах ипсилатерального L5 дорсального ганглия, но не в спинном мозге, а образование иРНК и белка TASK-3 возрастало в обеих структурах. При вызванной наложением лигатуры на седалищный нерв нейропатической боли наблюдали снижение плотности TASK-3 каналов в нейронах ипсилатеральных L4 и L5 дорсальных ганглиев, а количество TASK-1 каналов не изменялось [12]. Таким образом, протон-чувствительные каналы семейства TASK играют определенную роль в развитии хронической воспалительной и нейропатической боли.

Таким образом, различные виды болей оказывают угнетающее влияние на функциональную активность практически всех видов каналов K^{\dagger} . Именно это обстоятельство затрудняет лечение боли, особенно хронической. Для лечения хронической нейропатической боли, помимо антиконвульсантов и антидепрессантов, из-за побочных эффектов ограничено используют ретигабин и флупиртин в качестве активаторов Kv7 каналов. В перспективе возможно использование аналогов производного пиридинилбензамида ICA-069673 [3].

Таким образом, анализ литературных источников показывает, что относительно стабильная работа нейронов и нейронных сетей мозга здоровых людей обеспечивается гомеостатической пластичностью, которая уравновешивает изменения синаптического притока к нейронам противоположно направленными сдвигами внутренней возбудимости и тем самым сохраняет прежний паттерн спайковой активности нейронов. При нервно-психических нарушения гомеостатической заболеваниях пластичности проявляются однонаправленными изменениями синаптического притока и электрической возбудимости нейронов, формирующих функциональные нервные сети. Поскольку внутренняя возбудимость каждого нейрона определяется индивидуальным набором п/з ионных каналов, для коррекции нарушений гомеостатической пластичности можно использовать фармакологические воздействия на эти молекулярные мишени. Приведенные в обзоре данные показывают, что модуляторы калиевых каналов в доклинических исследованиях устраняют нарушения гомеостатической пластичности и ослабляют нарушения поведения при моделировании нервно-психических заболеваний.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1. Абрамец И.И., Евдокимов Д.В., Зайка Т.О. Изменения нейрофизиологических параметров передней поясной коры при экспериментальном депрессивном синдроме различного генеза. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016;24(2):21–30 [Abramets I.I., Evdokimov D.V., Zayka T.O. The alterations of neurophysiological parameters of the anterior cingulate cortex in the experimental depressive syndrome of different genesis. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2016;24(2):21–30 (in Russ.)] DOI: 10.17816/PAVLOVJ2016221-30
- 2. Гомазков О.А. Нейрогенез как организующая функция в зрелом мозге. Достаточно ли доказательств? Успехи современной биологии. 2016;136 (1):227–246 [Gomazkov O.A. Neurogenesis as organizing function in the adult brain. Is there enough evidences? Uspehi sovremennoj biologii. 2016;136(1): 227–246 (in Russ.)]
- 3. Abd-Elsayed A., Jackson M., Gu S.L., Fiala K., Gu J. Neuropathic pain and Kv7 voltage-gated potassium channels: The potential role of Kv7 activators in the treatment of neuropathic pain. *Molecular Pain*. 2019;15:1744806919864256.
 - DOI: 10.1177/1744806919864256
- 4. Abi-Dargham A., Mawlawi O., Lombardo I., Gil R., Martinez D., Huang Y., Dah-Ren Hwang, Keilp J. et al. Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci.* 2002;22(9):3708–2719. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-09-03708.2002.
- Ashburn M.A., Staats P.S. Management of chronic pain. *Lancet*. 1999;353(9167):1865–1869.
 DOI: 10.1016/S0140-6736(99)04088-X.
- 6. Balaban P., Chistiakova M., Malyshev A., Volgushev M. Dependence of calcium influx in neocortical cells on temporal structure of depolarization, number of spikes, and blockade of NMDA receptors. *J Neurosci Res.* 2004,76(4):481–487. DOI: 10.1002/jnr.20104
- 7. Bruce H.A, Kochunov P., Paciga S.A., Hyde C.L., Chen X., Xie Z., Zhang B., Xi H.S. et al. Potassium channel gene associations with joint processing speed and white matter impairments in schizophrenia. *Genes Brain Behav.* 2017;16(5):515–521. DOI: 10.1111/gbb.12372
- 8. Cui Y., Yang Y., Ni Z., Dong Y., Cai G., Foncelle A., Ma S. et al. Astroglial Kir4.1 in the lateral habenula drives neuronal bursts in depression. *Nature*. 2018;554(7692):323–327. DOI: 10.1038/nature25752

- 9. Davis G.W. Homeostatic control of neural activity: From phenomenology to molecular design. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:307–323.

 DOI: 10.1146/annurev.neuro.28.061604.135751
- Desai N.S., Rutherford L.C., Turrigiano G.G. Plasticity in the intrinsic excitability of cortical pyramidal neurons. *Nat Neurosci*. 1999;2(4):515–520. DOI: 10.1038/9165
- 11. Emery E.C., Luiz A.P., Wood J.N. Nav1.7 and other voltage-gated sodium channels as drug targets for pain relief. *Expert Opin Ther Targets*. 2016;20(8):975–983. DOI: 10.1517/14728222.2016.1162295
- 12. García G., Noriega-Navarro R., Martínez-Rojas V.A., Gutiérrez-Lara E.J., Oviedo N., Murbartián J. Spinal TASK-1 and TASK-3 modulate inflammatory and neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 2019;862:172631. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172631
- 13. Glantz L.A., Lewis D.A. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(1):65–73. DOI: 10.1001/archpsyc.57.1.65
- Gonzalez-Burgos G., Lewis D.A. GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: implications for understanding corti cal dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008;34(5):944–9461. DOI: 10.1093/schbul/sbn070
- 15. Goold C.P., Nicoll R.A. Single-cell optogenetic excitation drives homeostatic synaptic depression. *Neuron.* 2010;68(3):512–528. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.09.020
- Hashimoto R., Ohi K., Yasuda Y., Fukumoto M., Yamamori H., Kamino K., Morihara T., Iwase M. et al. The KCNH2 gene is associated with neurocognition and the risk of schizophrenia. World J Biol Psychiatry. 2013;14(2):114–120.
 DOI: 10.3109/15622975.2011.604350
- Heide J., Fengyu Z., Bigos K.L., Mann S.A., Carr V.J., Shannon Weickert C., Green M.J. et al. Differential Response to Risperidone in Schizophrenia Patients by KCNH2 Genotype and Drug Metabolizer Status. Am J Psychiatry. 2016;173(1):53–59.
 - DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14050653
- Hirsch S.R., Weinberger D., editors. Schizophrenia. Hoboken: Blackwell Publishing Company, 2003. Chapter 20, Dopamine transmission in the schizophrenic brain; pp.365–386. DOI: 10.1002/9780470987353.ch20
- Hu J.H., Park J.M., Park S., Xiao B., Dehoff M.H., Kim S., Hayashi T., Schwarz M.K. et al. Homeostatic scaling requires group I mGluR activation mediated by Homer1a. *Neuron*. 2010;68(6):1128–1142. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.11.008
- Iwata K., Tashiro A., Tsuboi Y., Imai T., Sumino R., Morimoto T., Dubner R., Ren K. Medullary dorsal horn neuronal activity in rats with persistent temporomandibular joint and perioral inflammation. *J Neurophysiol*. 1999;82(3):1244–1253.
 DOI: 10.1152/jn.1999.82.3.1244
- Jay G.W., Barkin R.L. Neuropathic pain: etiology, pathophysiology, mechanisms, and evaluations. *Dis Mon.* 2014;60(1):6-47.
 DOI: 10.1016/j.disamonth.2013.12.001
- 22. Ji R.R., Kohno T., Moore K.A., Woolf C.J. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar

- mechanisms? Trends Neurosci. 2003;26(12):696–705. DOI: 10.1016/j.tins.2003.09.017
- 23. Joëls M., Karst H., Krugers H.J., Lucassen P.J. Chronic stress: implication for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Front Neuroendocrinol.* 2007;28(1):72–96. DOI: 10.1016/j.yfrne.2007.04.001
- 24. Kim D.S., Choi J.O., Rim H.D., Cho H.J. Downregulation of voltage-gated potassium channel alpha gene expression in dorsal root ganglia following chronic constriction injury of the rat sciatic nerve. *Brain Res Mol Brain Res*. 2002;105(1-2):146–152. DOI: 10.1016/s0169-328x(02)00388-1
- 25. Lee H.J., Choi B.H., Choi J.C., Hahn S.J. Effects of cariprazine on hERG 1A and hERG 1A/3.1 potassium channels. *Eur J Pharmacol.* 2019;854:92–100. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.04.006
- Lee H.J., Choi J.C., Choi B.H., Hahn S.J. Inhibition of cloned hERG potassium channels by risperidone and paliperidone. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2017;390(6):633–642. DOI: 10.1007/s00210-017-1364-5
- 27. Lewis D.A., Gonzalez-Burgos G. Neuroplasticity of neocortical circuits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology Reviews*. 2008;33(1):141–165. DOI: 10.1038/sj.npp.1301563.
- 28. Lewis D.A., Sweet R.A. Schizophrenia from a neural circuitry perspective: advancing toward rational pharmacological therapies. *J Clin Invest.* 2009;119(4):706–716. DOI: 10.1172/JCI37335.
- 29. Li L., Sun H., Ding J., Niu C., Su M., Zhang L., Li Y., Wang C. et al. Selective targeting of M-type potassium K_v 7.4 channels demonstrates their key role in the regulation of dopaminergic neuronal excitability and depression-like behavior. Br J Pharmacol. 2017;174(23):4277–4294. DOI: 10.1111/bph.14026
- Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S., Rosenheck R.A., Perkins D.O., Keefe R.S.E. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. N Engl J Med. 2005;353(12):1209–1223. DOI: 10.1056/NEJMoa051688
- 31. MacLean J.N., Zhang Y., Goeritz M.L., Casey R., Oliva R., Guckenheimer J., Harris-Warrick R.M. Activity-independent coregulation of IA and Ih in rhythmically active neurons. *J Neurophysiol.* 2005;94(5),3601–3617. DOI: 10.1152/jn.00281.2005.
- 32. Malenka R.C., Bear M.F. LTP and LTD: an embarrassment of rich. *Neuron*. 2004;44(1):5–21. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.09.012
- 33. Martel P., Leo D., Fulton S., Bérard M., Trudeau L.E. Role of Kv1 potassium channels in regulating dopamine release and presynaptic D2 receptor function. *PLoS One.* 2011;6(5):e20402. DOI: 10.1371/journal.pone.0020402.
- 34. Matsumoto S., Yoshida S., Takahashi M., Saiki C., Takeda M. The roles of I(D), I(A) and I(K) in the electrophysiological functions of small diameter rat trigeminal ganglion neurons. *Curr Mol Pharmacol.* 2010;3(1):30–36. DOI: 10.2174/1874467211003010030
- 35. McClung C.A., Nestler E.J. Neuroplasticity mediated by altered gene exression. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(1):3–17. DOI: 10.1038/sj.npp.1301544

- 36. McEwen B.S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007;87(3):873–904. DOI: 10.1152/physrev.00041.2006
- 37. Mengyang F., Crowley N.A., Patel A., Guo Y., Bugni S.E., Luscher B. Reversal of a Treatment-Resistant, Depression-Related Brain State with the Kv7 Channel Opener Retigabine. *Neuroscience*. 2019;406:109–125. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.03.003.
- 38. Mitra R., Jadhav S., McEwen B.S., Vyas A., Chattarji S. Stress duration modulates the spatiotemporal patterns of spine formation in the basolateral amygdala. *Proc Nat Acad Sci U S A.* 2005;102(22):9371–9376. DOI: 10.1073/pnas.0504011102
- 39. Moghaddam B. Targeting metabotropic glutamate receptors for treatment of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl.)*. 2004;174(1):39–44. DOI: 10.1007/s00213-004-1792-z
- 40. Moyer J.R., Thompson L.T., Disterhoft J.F. Trace eyeblink conditioning increases CA1 excitability in a transient and learning-specific manner. *J Neurosci.* 1996;16(17): 5536–5546. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-17-05536.1996
- 41. Nelson A.B., Krispel C.M., Sekirnjak C., du Lac S. Long-lasting increases in intrinsic excitability triggered by inhibition. *Neuron.* 2003;40(3):609–620. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00641-x
- 42. Qi X., Xu H., Wang L., Zhang Z. Comparison of Therapeutic Effects of TREK1 Blockers and Fluoxetine on Chronic Unpredicted Mild Stress Sensitive Rats. *ACS ChemNeurosci.* 2018;9(11):2824–2831. DOI: 10.1021/acschemneuro.8b00225
- 43. Schulz D.J. Plasticity and stability in neuronal output via changes in intrinsic excitability: it's what's inside that counts. *J Exp Biol.* 2006;209(24):4821–4827. DOI: 10.1242/jeb.02567
- 44. Shao-Rui C., Cai Y.-Q., Pan H.-L. Plasticity and emerging role of BKCa channels in nociceptive control in neuropathic pain. J Neurochem. 2009;110(1):352–362. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06138
- 45. Sjöström P.J., Rancz E.A., Roth A., Häusser M. Dendritic excitability and synaptic plasticity. *Physiol Rev.* 2008;88(2):769–840. DOI: 10.1152/physrev.00016.2007
- 46. Sun P., Wang F., Wang L., Zhang Y., Yamamoto R., Sugai T., Zhang Q., Wang Z. et al. Increase in cortical pyramidal cell excitability accompanies depression-like behavior in mice: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neurosci.* 2011;31(45):16464–16472. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1542-11.2011
- 47. Thiagarajan T.C., Lindskog M., Tsien R.W. Adaptation to synaptic inactivity in hippocampal neurons. *Neuron.* 2005;47(5):725–737. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.06.037
- 48. Todd A.J. Neuronal circuitry for pain processing in the dorsal horn. *Nat Rev Neurosci* 2010;11(12): 823–836. DOI: 10.1038/nrn2947

- 49. Trivedi M.H., Rush A., Wishnievsky S.R., Nierenberg A.A., Warden D., Ritz L., Norquist G., Howland R.H. et al. Evaluation of outcomes with cital-opram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am. J. Psychiatry.* 2006;163(1):28–40. DOI: 10.1176/appi.ajp.163.1.28
- 50. Turrigiano G.G. Homeostatic synaptic plasticity: local and global gechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012;4(1):a005736. DOI: 10.1101/cshperspect.a005736
- 51. Turrigiano G.G. The self-tuning neuron: synaptic scaling of excitatory synapses. *Cell.* 2008;135(3): 422–435. DOI: 10.1016/j.cell.2008.10.008
- 52. Wang M., Perova Z., Arenkiel B.R., Li B. Synaptic modifications in the rat medial prefrontal cortex in susceptibility and resilience to stress. J Neurosci. 2014;34(22):7485–7492.
 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5294-13.2014
- 53. Willner P., Scheel-Krüger J., Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(10 Pt 1):2331–2371. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.12.007.
- 54. Xu H., Wu L.-J., Wang H., Zhang X., Vadakkan K.I., Kim S.S., Steenland H.W., Zhuo M. Presynaptic and Postsynaptic Amplifications of Neuropathic Pain in the Anterior Cingulate Cortex. *J Neurosci.* 2008;28(29):7445–7453.

 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1812-08.2008
- 55. Yanagi M., Joho R.H., Southcott S.A., Shukla A.A., Ghose S., Tamminga C.A. Kv3.1-containing K(+) channels are reduced in untreated schizophrenia and normalized with antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*. 2014;19(5):573–579. DOI: 10.1038/mp.2013.49
- 56. Yoshida S., Matsumoto S. Effects of alphadendrotoxin on K+ currents and action potentials in tetrodotoxin-resistant adult rat trigeminal ganglion neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314(1):437–445. DOI: 10.1124/jpet.105.084988
- 57. Youn D., Gerber G., Sather W.A. Ionotropic glutamate receptors and voltage-gated Ca²⁺ channels in long-term potentiation of spinal dorsal horn synapses and pain hypersensitivity. *Neural Plast*. 2013;2013:654257. DOI: 10.1155/2013/654257
- 58. Yuen E.Y., Wei J., Liu W., Zhong P., Li X., Yan Z. Repeated stress causes cognitive impairment by suppressing glutamate receptor expression and function in prefrontal cortex. *Neuron.* 2012;73(5):962–977. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.12.033.
- 59. Yuen E.Y., Zhong P., Li X., Wei J., Yan Z. Restoration of glutamatergic transmission by dopamine D4 receptors in stressed animals. J Biol Chem. 2013;288(36):26112–26120.
 DOI: 10.1074/jbc.M112.396648
- 60. Yukihiro O., Kinboshi M., Shimizu S. Inwardly Rectifying Potassium Channel Kir4.1 as a Novel Modulator of BDNF Expression in Astrocytes. *Int J MolSci.* 2018;19(11):3313. DOI: 10.3390/ijms19113313

Поступила в редакцию 02.07.2020 Подписана в печать 21.09.2020

Для цитирования: Абрамец И.И., Евдокимов Д.В., Кузнецов Ю.В., Сидорова Ю.В. Коррекция нарушений нейрональных гомеостатических механизмов при нервно-психических заболеваниях как вероятное направление медикаментозного воздействия. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2020;(3):72–83. DOI: 10.21626/vestnik/2020-3/09.

CORRECTION OF DISORDERS OF NEURONAL HOMEOSTATIC MECHANISMS IN CASE OF NEUROPSYCHIATRIC DISEASES AS A PROBABLE DIRECTION OF DRUG EXPOSURE

© Abramets I.I., Evdokimov D.V., Kuznetsov Yu.V., Sidorova Yu.V.

M. Gorkiy Donetsk National Medical University (DonNMU)

16, Il'icha Ave., Donetsk, 283003

The improvement of drug therapy for a number of neuropsychiatric diseases requires the search for new directions of action in comparison with those currently used. Most of the drugs used affect molecular targets that modulate interstructural (interneuronal) interactions. Influencing the deeper processes of synaptic and neuronal homeostasis may be a new direction in the treatment of these diseases. This review examines the mechanisms of homeostatic plasticity of synaptic transmission and electrical excitability of neurons, which balance each other and stabilize the functioning of neurons and neural networks. The first type of homeostatic plasticity is regulated by the intracellular Ca²⁺ concentration and the activity of protein kinases, and the second one - by membrane density of voltage-dependent ionic channels. Analysis of literature data shows that alterations in some neuro-psychiatric diseases reveal disorders of homeostatic plasticity more often in terms of monodirectional alterations of synaptic impacts and neuronal electrical excitability. Thus, mainly in preclinical studies, it was revealed that stress-induced depressive disorders of behavior are accompanied by a unidirectional increase in pyramidal neurons of 2/3 layers of the prefrontal cortex of rodents, or a weakening in neurons of the 5th layer of synaptic drive and electrical excitability. Similar disorders of homeostatic plasticity were observed by other authors in pyramidal neurons of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, depending on the prevalence of positive or negative symptoms. In chronic neuropathic pain, an increase in the excitability of peripheral neurons of the spinal / trigeminal ganglia, neurons of the dorsal horns, and cortical neurons and an increase in incoming synaptic influences were revealed. The observed disturbances were accompanied by changes in the density of ion channels in neuronal membranes. The peculiarities of the distribution and biophysical properties of voltage-dependent potassium channels allow us to consider them as a probable molecular target for the correction of disorders of homeostatic plasticity.

Keywords: neuron; synaptic plasticity; intrinsic excitability; homeostatic plasticity; stress; depression; schizophrenia; chronic pain; K^+ channels.

Abramets Igor I. - DM, Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology named after prof. I.V. Komissarov, DonNMU, Donetsk. ORCID iD: 0000-0002-2229-7541. E-mail: abramets4141@mail.ru

Evdokimov Dmitriy V. – PhD in Medicine, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology named after prof. I.V. Komissarov, DonNMU, Donetsk. ORCID iD: 0000-0003-2989-7811. E-mail: evdokimov.dmit@yandex.ru

Kuznetsov Yuriy V. – PhD in Medicine, Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology named after prof. I.V. Komissarov, DonNMU, Donetsk. ORCID iD: 0000-0002-8368-5644. E-mail: far6@yandex.ru (correspondence author)

Sidorova Yuliya V. – PhD in Medicine, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology named after prof. I.V. Komissarov, DonNMU, Donetsk. ORCID iD: 0000-0002-9133-9952. E-mail: vanul@i.ua

CONFLICT OF INTEREST

SOURCE OF FINANCING

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The authors state that there is no funding for the study.

Received 02.07.2020 Accepted 21.09.2020

For citation: Abramets I.I., Evdokimov D.V., Kuznetsov Yu.V., Sidorova Yu.V. Correction of disorders of neuronal homeostatic mechanisms in case of neuropsychiatric diseases as a probable direction of drug exposure. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2020;(3):72–83. DOI: 10.21626/vestnik/2020-3/09.