Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, № 10, с. 118-124
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101118

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 10, pp. 118-124
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101118

Риски прогрессирования цереброваскулярной патологии, связанные с активностью пуринергической системы мозга

© Э.Ф. БАРИНОВ, Е.А. СТАТИНОВА, В.С. СОХИНА, Т.И. ФАБЕР

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина

Резюме

До настоящего времени отсутствует понимание связи факторов риска и механизмов прогрессирования цереброваскулярной патологии. В обзоре представлены факты, подтверждающие участие разных подтипов пуриновых P2-рецепторов в модуляции активности нейронов, росте и миелинизации отростков, миграции и фагоцитозе микроглии, астроглиозе, регуляции тонуса сосудов, тромбозе и ангиогенезе, нейровоспалении и иммунных реакциях. Приведенные данные позволяют рассматривать возможность активации пуринергической системы мозга при действии основных факторов риска развития цереброваскулярной патологии (возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет) как стереотипный механизм, способный влиять на гомеостаз ансамбля «нейрон—глия—капилляр». Пуринергические P2-рецепторы могут быть потенциальной мишенью для разработки фармакологических методов ограничения прогрессирования цереброваскулярной патологии.

Ключевые слова: *цереброваскулярная патология, факторы риска, пуринергическая система мозга.*

Информация об авторах:
Баринов Э.Ф. — https://orcid.org/0000-0002-8070-2242; e-mail: barinov.ef@gmail.com
Статинова Е.А. — https://orcid.org/0000-0002-7477-8857; e-mail: sneuro@inbax.ru
Сохина В.С. — https://orcid.org/0000-0002-6674-5836; e-mail: v9cherry@gmail.com
Фабер Т.И. — https://orcid.org/0000-0002-3135-6304; e-mail: tanya-faber28@yandex.ru
Автор, ответственный за переписку: Баринов Э.Ф. — e-mail: barinov.ef@gmail.com

Как цитировать:
Баринов Э.Ф., Статинова Е.А., Сохина В.С., Фабер Т.И. Риски прогрессирования цереброваскулярной патологии, связанные с активностью пуринергической системы мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(10):118–124. https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101118

Risks of progression of cerebrovascular pathology associated with the activity of the brain purinergic system

© E.F. BARINOV, E.A. STATINOVA, V.S. SOKHINA, T.I. FABER

Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraina

Abstract

Until now, there is no understanding of the relationship between risk factors and the progression of cerebrovascular pathology. The review presents facts that confirm the involvement of various subtypes of purine P2 receptors in neuron activation, growth and myelination of axons, migration and microglia phagocytosis, astrogliosis, regulation of vascular tone, thrombosis and angiogenesis, neuroinflammation and immune responses. The data suggest the possibility of the activation of purinergic system of the brain during the development of main risk factors for cerebrovascular pathology (age, arterial hypertension, diabetes), as a stereotypical mechanism that can affect the homeostasis of the ensemble "neuron-glia-capillary". Purinergic P2 receptors may be a potential target for the development of pharmacological methods to limit the progression of cerebrovascular pathology.

Keywords: *cerebrovascular pathology, risk factors, purinergic system of the brain.*

Information about the authors:
Barinov E.F. — https://orcid.org/0000-0002-8070-2242; e-mail: barinov.ef@gmail.com
Statinova E.A. — https://orcid.org/0000-0002-7477-8857; e-mail: sneuro@inbax.ru
Sokhina V.S. — https://orcid.org/0000-0002-6674-5836; e-mail: v9cherry@gmail.com
Faber T.I. — https://orcid.org/0000-0002-3135-6304; e-mail: tanya-faber28@yandex.ru
Corresponding author: Barinov E.F. — e-mail: barinov.ef@gmail.com

To cite this article:
Barinov EF, Statinova EA, Sokhina VS, Faber TI. Risks of progression of cerebrovascular pathology associated with the activity of the brain purinergic system. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(10):118–124. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2020120101118

Цереброваскулярная патология (ЦВП) считается важной проблемой клинической неврологии вследствие значительной распространенности, высокого риска развития опасных для жизни осложнений, трудностей диагностики на ранних этапах болезни и недостаточно эффективного лечения [1—3]. Проведенный метаанализ публикаций [4, 5], касающихся возможных факторов риска развития ЦВП, позволил установить роль артериальной гипертонии (отношение рисков — ОР — составляло 2,27), старения (ОР — 1,46 на каждые 10 лет возраста), структурных заболеваний сердца (ОР — 2,0) и сахарного диабета (ОР — 1,62). Однако констатация наличия у пациента тех или иных предрасполагающих факторов прогрессирования ЦВП не привела к корректировке соответствующих протоколов лечения, так как отсутствует «привязка» факторов риска к молекулярным механизмам, реализующим развитие патологического процесса. Пожилой возраст, сахарный диабет и артериальная гипертензия могут провоцировать развитие ЦВП, но означает ли это, что существует универсальная система механизмов, способная изменить гомеостаз системы «нейрон—глия—капилляр» при воздействии факторов риска? Может ли пуринергическая система мозга являться такой системой? Вероятно, может, поскольку для большинства факторов риска ЦВП характерно нарушение микроциркуляции мозга и развитие гипоксии/ишемии, что сопровождается повышением внеклеточной концентрации аденозинтрифосфата (АТФ), аденозиндифосфата (АДФ) и аденозина [6, 7]. В литературе представлена ограниченная и противоречивая информация о роли пуринов (АТФ, АДФ и аденозина) в прогрессировании ЦВП.

Участие пуринергической системы в поддержании гомеостаза мозга и патогенезе нейродегенеративных заболеваний

Известно, что пуринергическая система мозга контролирует многочисленные физиологические функции эндотелия сосудов, нейронов и глиальных клеток, а нарушение функциональной активности пуриновых P2-рецепторов проявляется при разных патологиях [8, 9]. Так, АТФ является мощной сигнальной молекулой, распространенной в ЦНС, которая вызывает широкий спектр физиологических эффектов; рассматривается как филогенетически самый древний эпигенетический фактор, играющий важную роль в функционировании нервной ткани [10]. Потенциальными источниками внеклеточных пуринов в нервной системе являются нейроны, глия, эндотелий стенки сосудов и клетки крови [11]. Сложное семейство эктоферментов быстро гидролизует или трансформирует внеклеточные нуклеотиды, тем самым либо прекращая их сигнальное действие, либо продуцируя активный метаболит с измененной селективностью к пуриноцепторам. АТФ высвобождается во внеклеточное пространство экзоцитозом через открытые мембранные каналы или из поврежденных клеток [10]. АТФ часто секретируется вместе с другими нейротрансмиттерами и может взаимодействовать с факторами роста на уровне рецепторов и/или в процессе внутриклеточной сигнализации.

Спектр воспроизводимых биологических эффектов АТФ представлен его участием в нейротрансмиссии, вазодилатации, иммунных реакциях и ноцицепции [12, 13]. Оказавшись во внеклеточной среде, АТФ связывается со специфическими пуриновыми P2-рецепторами. На основе воспроизводимых фармакологических эффектов, анализа внутриклеточных сигнальных путей и молекулярного клонирования выделены 2 основных типа пуриновых рецепторов с несколькими подтипами: P2X-рецепторы, или быстрые катион-селективные рецепторные каналы (Ca^{2+}, Na^{+}, K^{+}), обладающие низким сродством к АТФ, которые являются ответственными за быструю возбуждающую нейротрансмиссию; P2Y-рецепторы, т.е. медленные связанные с G-белком метаботропные рецепторы, обладающие более высоким сродством к лиганду. В нервной системе пуриновые P2-рецепторы экспрессированы в нейронах, глиальных клетках и могут опосредовать двойные эффекты: кратковременные (нейротрансмиссия) и долгосрочные, такие как трофическое действие. Активация P2-рецептора рассматривается как причина или следствие стимуляции и гибели нейронов, а также реактивности глии [14]. Связь изменений экспрессии P2-рецепторов и специфического ответа клеток на повреждение чрезвычайно сложна, может быть связана как с патогенетическими, так и/или с компенсаторными механизмами. Так как массивное внеклеточное высвобождение АТФ часто происходит после метаболического стресса, ишемии и травмы головного мозга, то пуринергические механизмы участвуют в этиопатологии многих нейродегенеративных заболеваний [15]. Внеклеточный АТФ сам по себе является токсичным для первичных диссоциированных и органотипических культур нейронов ЦНС, а P2-рецепторы могут опосредовать и усугублять гипоксическую передачу сигналов во многих нейронах ЦНС. И наоборот, некоторые антагонисты P2-рецепторов предотвращают гибель клеток первичных нейрональных культур, подвергшихся чрезмерному воздействию глутамата, калиевой депривации, гипогликемии и гипоксии [16]. Установлено, что АТФ действует как первичный сигнал активации воспаления, который связан с молекулярными фрагментами, ассоциированными с повреждением (damage-associated molecular pattern, DAMP) [17]. Еще более важно, что внеклеточный АТФ является ключевым активатором вторичного сигнала воспаления, при этом связывание пуринергического рецептора запускает сборку мультипротеинового инфламмасомного комплекса. Первичный сигнал воспаления и образование инфламмасомы способствуют активации каспаз и высвобождению провоспалительных цитокинов, включая интерлейкиин (ИЛ)-1β, фактор некроза опухоли (ФНО)-α, ИЛ-18 и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Вероятно, пуринергическая активация NLRP3 (NOD-like receptor protein-3) инфламмасомы, который связан с воспалительными реакциями, может быть механизмом, посредством которого открытие гемиканала коннексина опосредует повреждение головного мозга.

Таким образом, внеклеточный АТФ играет сложную роль в восстановлении, ремоделировании и выживании клеток нервной системы при острых и хронических заболеваниях ЦНС. В настоящее время блокада рецепторов P2X7 рассматривается как новый вариант лечения, направленный на снижение повреждения головного мозга после церебральной ишемии и стимуляцию пролиферации и созревания незрелых резидентных клеток глии, которые могут способствовать восстановлению головного мозга [18].

Лиганд АДФ и P2Y-нуклеотидные рецепторы также контролируют многочисленные функции нейронов и глиальных клеток [19]. Рецепторы P2Y связаны с G-белком (GPCR); существует 8 подтипов P2Y-рецепторов (P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11, P2Y12, P2Y13 и P2Y14). Подтипы рецепторов P2Y сильно различаются как по аминокис-

лотным последовательностям, так и по фармакологическому профилю. Рецепторы P2Y представлены на гладких миоцитах сосудов, при их активации уменьшается просвет мелких артерий [20, 21]. С увеличением возраста пациента количество P2Y6-рецепторов возрастает [22]. Повышенная плотность P2Y6-рецепторов трансформировала передачу сигнала, вызванного ангиотензином в гладкомышечных клетках сосудов, от β-аррестин-зависимой пролиферации к G-белок-зависимой гипертрофии. Недавние исследования [23] продемонстрировали наличие лиганд-независимой функции P2Y-рецептора через рецептор-рецепторное взаимодействие . Эти результаты позволяют предположить, что повышенное образование гетеродимера, включающего ангиотензиновый рецептор 1-го типа (AT1-рецептор) — пуриновый P2Y6-рецептор, может увеличить вероятность артериальной гипертонии, вызванной ангиотензином-2 у лиц пожилого возраста.

В ЦНС нуклеотиды модулируют активность нейронов и рост отростков путем активации P2Y1-рецепторов, миграцию микроглии посредством P2Y12-рецепторов, микроглиальный фагоцитоз при стимуляции P2Y6-рецепторов [24, 25]. Считается, что P2Y2-рецептор играет важную роль в нейропротекции при воспалении. В то время как острое воспаление необходимо для восстановления тканей после травмы, хронический воспалительный процесс способствует нейродегенерации и возникает, когда глиальные клетки подвергаются длительной активации, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и нуклеотидов.

Еще один P2Y-подобный рецептор, связанный с G-белком, — рецептор 17 (GPR17, G protein-coupled receptor 17) — предложен в качестве индикатора повреждения при ишемическом инсульте [26]. Установлено, что в зоне ишемии мозга уровни мРНК и белка GPR17 повышались через 12—24 ч и за 7—14 дней; тогда как в пограничной зоне уровень GPR17 увеличивался только через 7—14 дней после реперфузии. Таким образом, пространственно-временной паттерн экспрессии GPR17 хорошо отражал острую и поздние (подострую/хроническую) реакции в ишемизированном мозге. Интерес к данному рецептору также связан с попытками разработки эффективного метода восстановления миелиновой оболочки аксона. Демиелинизация, сопровождающаяся неврологическим дефицитом, часто наблюдается при нейродегенеративных заболеваниях. Подходы, направленные на восстановление целостности миелина и обеспечение корректной функции олигодендроцитов, в настоящее время рассматриваются как новые терапевтические возможности при нейродегенеративных и психоневрологических заболеваниях. Важные для терапевтических целей клетки-предшественники олигодендроцитов (OPCs) сохраняются в ЦНС взрослого человека. Эти клетки обычно неактивны, но при определенных обстоятельствах их можно стимулировать, что сопровождается их дифференцировкой и образованием олигодендроцитов. Клетки-предшественники и зрелые олигодендроциты экспрессируют пуринергические рецепторы [27]. Для некоторых рецепторов экспрессия ограничена на определенных стадиях развития глии, что указывает на их ключевую роль в дифференцировке и миелинизации. Активность пуринергических рецепторов изменяется при демиелинизации; в связи с чем можно предположить их участие в разрушении аксонов нейронов, соответственно данные рецепторы представляют собой новые цели для разработки ремиелинизирующей терапии. Особое внимание привлекает как раз P2Y-подобный рецептор GPR17, который представляет собой один из наиболее изученных подтипов рецепторов в олигодендроцитах.

Доказано участие пуриновых P2Y-рецепторов в процессе нейрогенеза [28]. В то время как в процессе эмбриогенеза происходит интенсивная пролиферативная активность нейробластов во всех областях головного мозга, нейрогенез у взрослых происходит с меньшей интенсивностью в двух областях мозга и направлен на локальную репарацию и сохранение когнитивных функций. Хотя эмбриональный и взрослый нейрогенезы имеют ряд отличий, внутриклеточная сигнализация через пуринергические рецепторы участвует в этом процессе на протяжении всей жизни. Причем эмбриональный нейрогенез включает ингибирование активности P2X7-рецептора и ограничение потока ионов Ca^{2+}, тогда как нейрогенез у взрослых индивидуумов может быть усилен за счет повышенной активности аденозинового A2A-рецептора и P2Y1-рецептора и нарушен стимуляцией рецепторов аденозинового A1-рецептора, P2Y13 и P2X7.

Аденозин является продуктом ферментативного распада экстра- и внутриклеточных нуклеотидов аденина, а также S-аденозилгомоцистеина. В сосудистой системе обнаружены 4 подтипа рецепторов аденозина — A1, A2A, A2B и A3 [29], которые участвуют в регуляции тонуса сосудов, воспаления и иммунных реакций, тромбоза и ангиогенеза [30—32]. Аденозин высвобождается при гипоксии/ ишемии мозга для усиления кровотока; эффект осуществляется через рецепторы A2A и A2B, которые экспрессированы на эндотелии и гладких миоцитах [33, 34]. Вазодилатация связана как с синтезом NO, так и со взаимодействием между подтипом A2A-рецепторов и потенциал-зависимыми калиевыми каналами (Kv, SarcKATP и MitoKATP) в гладких миоцитах стенки сосудов [35]. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют, что этот нуклеозид оказывает выраженное нейропротекторное действие через A1-рецептор при ишемии мозга, однако применение селективных агонистов данного рецептора затрудняется нежелательными периферическими эффектами. Также установлено, что антагонисты A2A-рецепторов обеспечивают защиту мозга путем снижения эксайтотоксичности, в то время как агонисты A2A- и A3-рецепторов (возможно, и A2B-рецепторов) обеспечивают защиту путем ограничения массивной лейкоцитарной инфильтрации и развития нейровоспаления в первые часы и дни после ишемии головного мозга.

Роль пуринергической системы в развитии нейровоспаления

Критическую роль в развитии воспалительной реакции играет повышение внеклеточных концентраций АТФ, АДФ и аденозина в мозге [17]. Хроническое нейровоспаление признано преобладающим механизмом прогрессирования вторичного повреждения головного мозга, основная задача которого заключается в ограничении зоны альтерации и репарации нервной ткани. При этом пуринергическая активация инфламмасомы, сопровождающаяся высвобождением провоспалительных цитокинов, активацией и миграцией микроглии, изменением функции астроглии, является ключевым регулятором нейровоспалительного ответа. Известно, что внеклеточный АТФ может действовать в течение нескольких минут как эксайтотоксическая молекула, а в более длительные сроки (дни) вызывает нейровоспаление [11, 19]. В то же время имеются сообщения, что нуклеотиды могут способствовать вы-

живанию различных глиальных клеток и нейрональных модулей [36]. В данном контексте стимуляция пуринергических рецепторов может рассматриваться как триггер защитных механизмов, направленных на противодействие проапоптозным событиям, таким как нарушение функции митохондрий, окислительный стресс и повреждение ДНК. Однако вопросы о том, какие клетки глии и посредством каких рецепторов контролируют стадии нейровоспаления (инициация, распространение альтерации и регенерация), остаются невыясненными.

Микроглия рассматривается как первая линия защиты врожденного иммунного ответа мозга на инфекцию, травму и нейродегенеративные процессы [37]. Накопленные данные свидетельствуют, что активированная микроглия не только способствует заживлению нервной ткани, но и может вызывать вторичное повреждение структур мозга, связанное с продукцией цитокинов и хемокинов, вызывающих рекрутирование моноцитов, дендритных клеток и Т-лимфоцитов [38].

Пуринергическая система является одной из фундаментальных сигнальных систем, которая устанавливает поведение микроглии в широком спектре условий [39]. В связи с этим представляют интерес процессы, связанные с высвобождением АТФ из микроглии, деградацией нуклеотидов и функционированием сигнальных систем, опосредованных активацией Р2-рецепторов. Вполне вероятно, что несколько сигнальных систем функционируют в условиях конкуренции и/или синергии, регулируя функции микроглии. Так, показано [40], что: а) рецепторы спинного рога P2Y12 и P2Y13 участвуют в развитии поведения, вызванного повреждением периферического нерва; б) АДФ индуцировал повышенную экспрессию мРНК ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α в культивированной микроглии спинного мозга; эффекты частично отменялись антагонистом рецептора P2Y12 (MRS2395) или антагонистом рецептора P2Y13 (MRS2211). Дополнительные исследования установили, что вызванное рецепторами P2Y12 и P2Y13 повышение экспрессии генов цитокинов устранялось ингибиторами киназы ROCK (Y-27632), P38MAPK (SB203580) и ядерного фактора NF-κb (PDTC). Приведенные факты подтверждают, что экспрессия генов, вызванных рецепторами P2Y12 и P2Y13, а также высвобождение ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α связаны с сигнальным путем ROCK/P38MAPK/NF-κb.

P. Swiatkowski и соавт. [41] приводят доказательства, что активация пуринергических рецепторов, в частности P2Y12-рецептора в микроглии, вовлечена в хемотаксис в направлении повышенной концентрации АТФ, который высвобождается поврежденными нейронами и астроцитами. Активация данного рецептора вызывает ток ионов K^+ наружу, что связано с хемотаксисом микроглии в ответ на повреждение. Таким образом, калиевые каналы являются функциональными эффекторами передачи сигналов с P2Y12-рецептора при активации микроглии. Мало известно о роли P2Y13-рецептора, который является вторым наиболее значимым рецептором для нейротрансмиттеров в микроглии [42]. Экспериментальные исследования показали, что P2Y13-рецептор потенцирует P2Y12-зависимый механизм хемотаксиса микроглии; при отсутствии P2Y13-рецептора высвобождение ИЛ-1β увеличивалось в 5 раз, т.е. данные рецепторы могут ограничивать провоспалительную активацию микроглии. Обсуждается взаимодействие метаботропных рецепторов P2Y1 и P2Y13 и ионотропных рецепторов P2X7 в связи с поддержанием баланса между выживанием и апоптозом клеток нервной ткани [36]. Поддержание клеточного гомеостаза связано с функционированием сигнального пути Ca^{2+}/фосфолипаза С-фосфоинозитол-3-киназа (PI3K)/Akt/киназа GSK3 и MAPK-каскад, обеспечивающих экспрессию антиоксидантных и антиапоптотических генов.

Патологические стимулы, вызывающие повреждение нейронов, сопровождаются трансформацией покоящейся микроглии. Клетки микроглии проявляют два режима подвижности: при первом глиальные клетки постоянно увеличивают и убирают свои отростки для исследования констант гомеостаза мозга, при втором формируются целевые отростки, обеспечивающие изоляцию зоны повреждения нервной ткани [43]. Исследование механизмов подвижности микроглии позволило [44] установить, что: а) глутамат индуцирует движение микроглии в направлении поврежденных нейронов; процесс включает активацию нейрональных NMDA-рецепторов, вход ионов Ca^{2+} и высвобождение АТФ, который стимулирует P2Y12-рецепторы; б) ингибирование функции калиевого канала (THIK-1) фармакологически или путем выключения генов деполяризует микроглию, что уменьшает разветвление ее отростков и тем самым ограничивает ее реактивность. Блокада K^+-канала уменьшает высвобождение провоспалительного цитокина ИЛ-1β из активированной микроглии, что согласуется с потерей ионов K^+, необходимых для сборки инфламмасомы. Таким образом, микроглиальный иммунный надзор и высвобождение цитокинов требуют активности K^+-канала.

Контроль фагоцитоза микроглии связывают с активацией разных подтипов P2Y-рецепторов. Так, обнаружено [45], что данный процесс связан с увеличением экспрессии белка P2Y6-рецептора; селективный антагонист рецептора P2Y6 (MRS2578) подавлял фагоцитоз микроглии, усиливал апоптоз нейронов и демиелинизацию. Процесс активации фагоцитоза связан с повышением уровня экспрессии белка для фосфорилированного Rac1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1) и киназы MLCK (myosin light chain kinase). Ингибитор Rac1 (NSC23766) подавлял экспрессию MLCK, тем самым подтверждается гипотеза, что путь Rac1—MLCK участвует в фагоцитозе микроглии, а рецептор P2Y6 играет критическую роль в обеспечении микроглиального фагоцитоза и может быть потенциальной мишенью для разработки фармакологических методов ограничения поражения головного мозга.

Механизмы пуринергической стимуляции микроглии при развитии воспаления описаны [46]. Ключевую роль играет белок NLRP3-инфламмасомы, который транслирует сигналы от патогенов и поврежденных тканей в воспалительные реакции и играет решающую роль при многочисленных неврологических заболеваниях. Активация NLRP3-инфламмасомы приводит к каспазо-1-зависимому расщеплению про-ИЛ-1β с образованием активной молекулы ИЛ-1β. Действуя на пуринергический рецептор P2X7, внеклеточный АТФ является одним из основных стимулов, который активирует NLRP3-инфламмасому. Хотя микроглия экспрессирует несколько пуринергических рецепторов, их роль в воспалении остается неизвестной. Блокада рецептора P2Y12 микроглии (PSB0739) подавляла высвобождение ИЛ-1β. Микроглия с дефицитом рецептора P2Y12 демонстрировала заметно ослабленную экспрессию и высвобождение мРНК ИЛ-1β. Блокада рецептора P2Y12 также подавляла продукцию ИЛ-6. Ответы на ИЛ-1β и ИЛ-6 усиливались внеклеточным АДФ или

лигандом АДФ-βS и отменялись антагонистом P2Y12-рецептора. АДФ через рецептор P2Y12 потенцировал активацию NF-ϰB; изменял потенциал митохондриальной мембраны и уровень АТФ, а также увеличивал количество каспазо-1-позитивных клеток. Эти результаты демонстрируют наличие воспалительного механизма, с помощью которого внеклеточный АДФ воздействует на рецептор P2Y12, активируя NF-ϰB и NLRP3-инфламмасому, чтобы усилить участие микроглии в воспалении.

Подтверждается участие пуринергических механизмов в астроглиозе, вызванном повреждением ЦНС при гипоксии/ишемии. Активация подтипов пуриновых рецепторов P2X7 и P2Y-1,2, выявленных в астроцитах, инициирует глиоз, целью которого является ограничение поврежденных участков мозга, синтез нейротрофинов и плеотрофинов, обеспечивающих восстановление нейронов [11]. При стимуляции P2Y1-рецептора развивается астроцитарная гиперактивность, которая является важным фактором дисфункции системы нейрон—глиальная сеть [47]. Длительная инфузия ингибитора P2Y1-рецептора в желудочек мозга мышей устраняет астроглиальную и нейрональную дисфункцию, увеличивает структурную целостность синапсов и сохраняет долгосрочное потенцирование нейронов. Предполагается, что ингибирование P2Y1-рецептора открывает возможности восстановления гомеостаза нейронных ансамблей мозга при болезни Альцгеймера.

Пуринергический механизм астроглиоза подтвержден [48]. Установлено, что в астроцитах белок Lrp4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4) регулирует глутаматергическую нейротрансмиссию путем подавления высвобождения АТФ. У мышей с генетическим дефицитом Lrp4 в астроцитах при ишемическом повреждении головного мозга наблюдали снижение гибели нейронов и реактивного астроглиоза. Эффект связан с повышенным высвобождением АТФ во внеклеточное пространство и активацией аденозинозинового А2-рецептора. В культуре астроцитов АДФ увеличивал пролиферацию клеток посредством активации рецепторов P2Y1 и P2Y12; однако эффект пропадает при совместной инкубации астроцитов с микроглией [49]. Предварительные результаты показали, что рецепторы P2Y13 слабо экспрессируются в астроцитах и в основном представлены в микроглии. Вероятно, активация микроглиальных рецепторов P2Y12 и P2Y13 индуцирует высвобождение мессенджеров, которые ингибируют астроглиальную пролиферацию, опосредованную рецепторами P2Y1,12. Антитела к ИЛ-1β ослабляли пролиферативный эффект АДФ в культуре астроцитов. Следовательно, астроглиальная пролиферация контролируется микроглией при активации рецепторов P2Y-12,13; эффект основан на подавлении секреции цитокинов.

Таким образом, в нервной системе пуринергические P2-рецепторы экспрессированы на нейронах, глиальных клетках и эндотелии сосудов. Нуклеотиды (АТФ, АДФ) модулируют активность нейронов, рост и демиелинизацию их отростков, миграцию и фагоцитоз микроглии, тогда как нуклеозид (аденозин) участвует в регуляции тонуса сосудов, тромбозе и ангиогенезе, воспалении и иммунных реакциях. Хроническое нейровоспаление считается основным механизмом прогрессирования вторичного повреждения головного мозга. При этом пуринергическая активация инфламмасомы, сопровождающаяся высвобождением провоспалительных цитокинов, активацией микроглии и астроглии, является ключевым регулятором нейровоспалительного ответа. Связь изменений экспрессии P2-рецепторов и специфического ответа клеток на повреждение чрезвычайно сложная и может быть связана как с патогенетическими, так и с компенсаторными механизмами, направленными на противодействие проапоптотическим событиям в мозге. Приведенные данные позволяют рассматривать возможность активации пуринергической системы мозга при действии основных факторов риска развития ЦВП (возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет) как стереотипный механизм, способный изменить гомеостаз ансамбля «нейрон—глия—капилляр». Пуринергические P2-рецепторы могут быть потенциальной мишенью для фармакологических методов ограничения прогрессирования цереброваскулярной патологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rizzoni D, Rizzoni M, Nardin M, Chiarini G, Agabiti-Rosei C, Aggiusti C, Paini A, Salvetti M, Muiesan ML. Vascular Aging and Disease of the Small Vessels. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2019;26(3):183-189. https://doi.org/10.1007/s40292-019-00320-w
2. Kern KC, Liebeskind DS. Vessel Wall Imaging of Cerebrovascular Disorders. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019;21(11):65. https://doi.org/10.1007/s11936-019-0782-8
3. Aguilar-Salinas P, Agnoletto GJ, Brasiliense LBC, Santos R, Granja MF, Gonsales D, Aghaebrahim A, Sauvageau E, Hanel RA. Safety and efficacy of cangrelor in acute stenting for the treatment of cerebrovascular pathology: preliminary experience in a single-center pilot study. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(4):347-351. https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-014396
4. Arboix A, Massons J, García-Eroles L, Targa C, Comes E, Parra A. Clinical predictors of lacunar syndrome not due to lacunar infarction. *BMC Neurol*. 2010;10:31. https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-31
5. Pisters R, Lane DA, Marin F, Camm AJ, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation. *Circ J*. 2012;76(10):2289-2304. https://doi.org/10.1253/circj.cj-12-1036
6. Hayakawa K, Esposito E, Wang X, Terasaki Y, Liu Y, Xing C, Ji X, Lo EH. Transfer of mitochondria from astrocytes to neurons after stroke. *Nature*. 2016;535(7613):551-555. https://doi.org/10.1038/nature18928
7. Yang Q, Guo M, Wang X, Zhao Y, Zhao Q, Ding H, Dong Q, Cui M. Ischemic preconditioning with a ketogenic diet improves brain ischemic tolerance through increased extracellular adenosine levels and hypoxia-inducible factors. *Brain Res*. 2017;1667:11-18. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.04.010
8. Weisman GA, Ajit D, Garrad R, Peterson TS, Woods LT, Thebeau C, Camden JM, Erb L. Neuroprotective roles of the P2Y(2) receptor. *Purinergic Signal*. 2012;8(3):559-578. https://doi.org/10.1007/s11302-012-9307-6
9. von Kügelgen I. Pharmacology of P2Y receptors. *Brain Res Bull*. 2019;151:12-24. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.03.010
10. Volonté C, Amadio S, Cavaliere F, D'Ambrosi N, Vacca F, Bernardi G. Extracellular ATP and neurodegeneration. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2003;2(6):403-412. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.06.002

11. Franke H, Illes P. Nucleotide signaling in astrogliosis. *Neurosci Lett*. 2014;565:14-22. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.09.056
12. Boué-Grabot E, Pankratov Y. Modulation of Central Synapses by Astrocyte-Released ATP and Postsynaptic P2X Receptors. *Neural Plast*. 2017;9454275. https://doi.org/10.1155/2017/9454275
13. Beckel JM, Gómez NM, Lu W, Campagno KE, Nabet B, Albalawi F, Lim JC, Boesze-Battaglia K, Mitchell CH. Stimulation of TLR3 triggers release of lysosomal ATP in astrocytes and epithelial cells that requires TRPML1 channels. *Sci Rep*. 2018;8(1):5726. https://doi.org/10.1038/s41598-018-23877-3
14. Franke H, Illes P. Involvement of P2 receptors in the growth and survival of neurons in the CNS. *Pharmacol Ther*. 2006;109(3):297-324. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2005.06.002
15. Simões AP, Silva CG, Marques JM, Pochmann D, Porciúncula LO, Ferreira S, Oses JP, Beleza RO, Real JI, Köfalvi A, Bahr BA, Lerma J, Cunha RA, Rodrigues RJ. Glutamate-induced and NMDA receptor-mediated neurodegeneration entails P2Y1 receptor activation. *Cell Death Dis*. 2018;9(3):297. https://doi.org/10.1038/s41419-018-0351-1
16. Förster D, Reiser G. Supportive or detrimental roles of P2Y receptors in brain pathology? The two faces of P2Y receptors in stroke and neurodegeneration detected in neural cell and in animal model studies. *Purinergic Signal*. 2015;11(4):441-454. https://doi.org/10.1007/s11302-015-9471-6
17. Zhou KQ, Green CR, Bennet L, Gunn AJ, Davidson JO.The Role of Connexin and Pannexin Channels in Perinatal Brain Injury and Inflammation. *Front Physiol*. 2019;10:141. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00141
18. Pedata F, Dettori I, Coppi E, Melani A, Fusco I, Corradetti R, Pugliese AM. Purinergic signalling in brain ischemia. *Neuropharmacology*. 2016;104:105-130. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.11.007
19. Weisman GA, Camden JM, Peterson TS, Ajit D, Woods LT, Erb L. P2 receptors for extracellular nucleotides in the central nervous system: role of P2X7 and $P2Y_2$ receptor interactions in neuroinflammation. *Mol Neurobiol*. 2012;46(1):96-113. https://doi.org/10.1007/s12035-012-8263-z
20. Kylhammar D, Bune LT, Rådegran G.$P2Y_1$ and $P2Y_{12}$ receptors in hypoxia- and adenosine diphosphate-induced pulmonary vasoconstriction in vivo in the pig. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(9):1995-2006. https://doi.org/10.1007/s00421-014-2921-y
21. Burnstock G. Purinergic Signalling: Therapeutic Developments. *Front Pharmacol*. 2017;8:661. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00661
22. Nishimura A, Sunggip C, Tozaki-Saitoh H, Shimauchi T, Numaga-Tomita T, Hirano K, Ide T, Boeynaems JM, Kurose H, Tsuda M, Robaye B, Inoue K, Nishida M.Purinergic P2Y6 receptors heterodimerize with angiotensin AT1 receptors to promote angiotensin II-induced hypertension. *Sci Signal*. 2016;9(411):ra7. https://doi.org/10.1126/scisignal.aac9187
23. Nishimura A, Sunggip C, Oda S, Numaga-Tomita T, Tsuda M, Nishida M. Purinergic P2Y receptors: Molecular diversity and implications for treatment of cardiovascular diseases. *Pharmacol Ther*. 2017;180:113-128. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.06.010
24. von Kügelgen I, Hoffmann K. Pharmacology and structure of P2Y receptors. *Neuropharmacology*. 2016;104:50-61. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.030
25. Mo M, Eyo UB, Xie M, Peng J, Bosco DB, Umpierre AD, Zhu X, Tian DS, Xu P, Wu LJ. Microglial P2Y12 Receptor Regulates Seizure-Induced Neurogenesis and Immature Neuronal Projections. *J Neurosci*. 2019;20:39(47):9453-9464. https://doi.org/10.1523/jneurosci.0487-19.2019
26. Zhao B, Zhao CZ, Zhang XY, Huang XQ, Shi WZ, Fang SH, Lu YB, Zhang WP, Xia Q, Wei EQ. The new P2Y-like receptor G protein-coupled receptor 17 mediates acute neuronal injury and late microgliosis after focal cerebral ischemia in rats. *Neuroscience*. 2012;202:42-57. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.11.066
27. Fumagalli M, Lecca D, Abbracchio MP. CNS remyelination as a novel epairative approach to neurodegenerative diseases: The roles of purinergic signaling and the P2Y-like receptor GPR17. *Neuropharmacology*. 2016;104:82-93. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.005
28. Ribeiro DE, Glaser T, Oliveira-Giacomelli Á, Ulrich H. Purinergic receptors in neurogenic processes. *Brain Res Bull*. 2019;151:3-11. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.12.013
29. Sousa JB, Diniz C.The Adenosinergic System as a Therapeutic Target in the Vasculature: New Ligands and Challenges. *Molecules*. 2017;22(5). pii: E752. https://doi.org/10.3390/molecules22050752
30. Nathan JR, Lakshmanan G, Michael FM, Seppan P, Ragunathan M. Expression of adenosine receptors and vegf during angiogenesis and its inhibition by pentoxifylline-A study using zebrafish model. *Biomed Pharmacother*. 2016;84:1406-1418. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.10.045
31. Khayat MT, Nayeem MA. The Role of Adenosine A2A Receptor, CYP450s, and PPARs in the Regulation of Vascular Tone. *Biomed Res Int*. 2017;2017:1720920. https://doi.org/10.1155/2017/1720920
32. Leiva A, Contreras-Duarte S, Amigo L, Sepúlveda E, Boric M, Quiñones V, Busso D, Rigotti A. Gugulipid causes hypercholesterolemia leading to endothelial dysfunction, increased atherosclerosis, and premature death by ischemic heart disease in male mice. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184280. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184280
33. Schmidl D, Weigert G, Dorner GT, Resch H, Kolodjaschna J, Wolzt M, Garhofer G, Schmetterer L.Role of adenosine in the control of choroidal blood flow during changes in ocular perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):6035-6039. ttps://doi.org/10.1167/iovs.11-7491
34. Geldenhuys WJ, Hanif A, Yun J, Nayeem MA. Exploring Adenosine Receptor Ligands: Potential Role in the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Molecules*. 2017;22(6). pii: E917. https://doi.org/10.3390/molecules22060917
35. Arsyad A, Dobson GP. Lidocaine relaxation in isolated rat aortic rings is enhanced by endothelial removal: possible role of Kv, KATP channels and A2a receptor crosstalk. *BMC Anesthesiol*. 2016;16(1):121. https://doi.org/10.1186/s12871-016-0286-y
36. Miras-Portugal MT, Queipo MJ, Gil-Redondo JC, Ortega F, Gómez-Villafuertes R, Gualix J, Delicado EG, Pérez-Sen R. P2 receptor interaction and signalling cascades in neuroprotection. *Brain Res Bull*. 2019;151:74-83. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.12.012
37. Fan Y, Xie L, Chung CY. Signaling Pathways Controlling Microglia Chemotaxis. *Mol Cells*. 2017;40(3):163-168. https://doi.org/10.14348/molcells.2017.0011
38. Jin X, Yamashita T. Microglia in central nervous system repair after injury. *J Biochem*. 2016;159(5):491-496. ttps://doi.org/10.1093/jb/mvw009
39. Calovi S, Mut-Arbona P, Sperlágh B. Microglia and the Purinergic Signaling System. *Neuroscience*. 2019;405:137-147. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.12.021
40. Liu PW, Yue MX, Zhou R, Niu J, Huang DJ, Xu T, Luo P, Liu XH, Zeng JW. P2Y12 and P2Y13 receptors involved in ADPβs induced the release of IL-1β, IL-6 and TNF-α from cultured dorsal horn microglia. *J Pain Res*. 2017;10:1755-1767. https://doi.org/10.2147/jpr.s137131
41. Swiatkowski P, Murugan M, Eyo UB, Wang Y, Rangaraju S, Oh SB, Wu LJ. Activation of microglial P2Y12 receptor is required for outward potassium currents in response to neuronal injury. *Neuroscience*. 2016;318:22-33. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.01.008
42. Kyrargyri V, Madry C, Rifat A, Arancibia-Carcamo IL, Jones SP, Chan VTT, Xu Y, Robaye B, Attwell D. P2Y13 receptors regulate microglial morphology, surveillance, and resting levels of interleukin 1β release. *Glia*. 2020 Feb;68(2):328-344 https://doi.org/10.1002/glia.23719
43. Madry C, Kyrargyri V, Arancibia-Cárcamo IL, Jolivet R, Kohsaka S, Bryan RM, Attwell D. Microglial Ramification, Surveillance, and Interleukin-1β Release Are Regulated by the Two-Pore Domain K+ Channel THIK-1. *Neuron*. 2018;97(2):299-312.e6. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.12.002
44. Eyo UB, Peng J, Swiatkowski P, Mukherjee A, Bispo A, Wu LJ. Neuronal hyperactivity recruits microglial processes via neuronal NMDA receptors and microglial P2Y12 receptors after status epilepticus. *J Neurosci*. 2014;34(32):10528-10540. https://doi.org/10.1523/jneurosci.0416-14.2014
45. Xu Y, Hu W, Liu Y, Xu P, Li Z, Wu R, Shi X, Tang Y.P2Y6 Receptor-Mediated Microglial Phagocytosis in Radiation-Induced Brain Injury. *Mol Neurobiol*. 2016;53(6):3552-3564. https://doi.org/10.1007/s12035-015-9282-3
46. Suzuki T, Kohyama K, Moriyama K, Ozaki M, Hasegawa S, Ueno T, Saitoe M, Morio T, Hayashi M, Sakuma H. Extracellular ADP augments microglial inflammasome and NF-ϰB activation via the P2Y12 receptor. *Eur J Immunol*. 2020 Feb;50(2):205-219 https://doi.org/10.1002/eji.201848013/v4/response1

47. Reichenbach N, Delekate A, Breithausen B, Keppler K, Poll S, Schulte T, Peter J, Plescher M, Hansen JN, Blank N, Keller A, Fuhrmann M, Henneberger C, Halle A, Petzold GC. P2Y1 receptor blockade normalizes network dysfunction and cognition in an Alzheimer's disease model. *J Exp Med*. 2018;215(6):1649-1663. https://doi.org/10.1084/jem.20171487

48. Ye XC, Hu JX, Li L, Li Q, Tang FL, Lin S, Sun D, Sun XD, Cui GY, Mei L, Xiong WC. Astrocytic Lrp4 (Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4) Contributes to Ischemia-Induced Brain Injury by Regulating ATP Release and Adenosine-A2AR (Adenosine A2A Receptor) Signaling. *Stroke*. 2018;49(1):165-174. https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.018115

49. Quintas C, Vale N, Gonçalves J, Queiroz G. Microglia P2Y13 Receptors Prevent Astrocyte Proliferation Mediated by P2Y1 Receptors. *Front Pharmacol*. 2018;9:418. https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00418

Поступила 22.01.2020
Received 22.01.2020
Принята к печати 23.01.2020
Accepted 23.01.2020