

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.4.9>

Синаптическая пластичность циркадной системы млекопитающих и экспрессия синаптических генов

О.В. Белявский, Е.С. Пашинская, В.В. Побяржин

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №4. – С. 9-20.

Synaptic plasticity of the mammalian circadian system and expression of synaptic genes

A.V. Bialiauski, E.S. Pashinskaya, V.V. Pabiarzhyn

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(4):9-20.

Резюме.

Жизнедеятельность человека и других животных предполагает постоянные структурные изменения в ЦНС. В процессе обучения, запоминания информации и поведения в нервных центрах происходят перестройки тел нейронов, нервных окончаний и синаптических связей. В мозге как беспозвоночных, так и позвоночных нейроны, глиальные клетки и синапсы обладают пластичностью, т.е. их структура и физиология изменяются в ответ на внутренние и внешние раздражители. В результате морфология нейронов и нейронные сети постоянно модифицируются в ответ на различные раздражители. У млекопитающих было обнаружено, что количество синапсов, размер и форма нейронов ритмично изменяются в течение дня, т.е. эти изменения являются циркадными. Они генерируются эндогенными циркадными часами, однако некоторые ритмические изменения в морфологии нейронов, количестве и структуре синапсов контролируются непосредственно сигналами окружающей среды или как внешними сигналами, так и циркадными часами. Нейроны, образующие центральные часы, не только регулируют циркадную пластичность мозга, но и подвергаются циркадной перестройке своих собственных процессов. Соответственно, различные факторы внешней и внутренней среды, влияя на синаптическую пластичность компонентов циркадной системы, могут быть причиной различных патологических процессов в организме млекопитающих. Особый интерес представляет влияние паразитарных заболеваний на функции циркадной системы, однако таких исследований мало.

Ключевые слова: синаптическая пластичность, циркадная система, синаптические гены, рецепторы.

Abstract.

The vital activity of humans and other animals involves constant structural changes in the CNS. During learning, memorizing information and behavior, rearrangements in the bodies of neurons, nerve endings and synaptic connections take place in the nervous centers. Neurons, glial cells and synapses in the brain of both invertebrates and vertebrates possess plasticity, in other words their structure and physiology change in response to internal and external stimuli. As a result, the morphology of neurons and neuronal networks are constantly modified in response to various irritants. In mammals, it has been found that the number of synapses, the size and shape of neurons change rhythmically throughout the day, that is these changes are circadian. They are generated by endogenous circadian clocks, but some rhythmic changes in the morphology of neurons, the number and structure of synapses are directly controlled by the environmental signals or both by external signals and circadian clocks. Neurons forming central clocks not only regulate the circadian plasticity of the brain, but also undergo circadian changes in their own processes. Accordingly, various factors of the external and internal environment affecting the synaptic plasticity of the circadian system components may be the cause of various pathological processes in the mammalian body. The effect of parasitic diseases on the functions of the circadian system is of particular interest, but there are few researches of this kind.

Keywords: synaptic plasticity, circadian system, synaptic genes, receptors.

Синаптическая пластичность в центральных структурах, управляющих циркадными ритмами

У позвоночных ритмическая экспрессия синаптических генов влияет на поведение путем перестройки синапсов днем и ночью [1]. Кроме того, сам цикл сон-бодрствование влияет на синаптическую пластичность и экспрессию синаптических генов [2, 3]. В исследованиях у крыс было обнаружено, что нейроны супрахиазматического ядра гипоталамуса (СХЯ), выделяющие вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), имеют повышенную плотность синаптических контактов от глутаматергических волокон в дневное время по сравнению с ночным. Возбуждающие входы (в частности глутаматергические), опосредующие световую информацию, в первую очередь усиливаются на ВИП-нейронах во время световой фазы. Напротив, синаптические входы на нейронах супрахиазматического ядра, выделяющих вазопрессин, оставались неизменными днем и ночью. Возможно, это способствует адаптации чувствительности ВИП-нейронов к свету и, следовательно, точной настройке циркадных часов на цикл свет/темнота, позволяя регулировать их ритмическую клеточную активность.

В супрахиазматическом ядре мышей некоторые компоненты синапсов, участвующие в переносе синаптических везикул, регулируются циркадным образом. Это указывает на то, что синаптические активные зоны могут также ритмически реорганизовываться. Экспрессия гена *Syn1*, кодирующего синаптический белок, участвующий в поддержании пула пресинаптических пузырьков, изменена у мутантов *Per2*. Везикулярный транспортер глутамата типа 1 (VGLUT1) – главный фактор, определяющий синаптическую эффективность в глутаматергических синапсах, в мозге мышей подвержен сильным световым и времязависимым дневным циклам [1].

Следует отметить, что на структурную пластичность мозга влияют стероидные гормоны, поэтому стресс может оказывать сильное влияние на морфологические изменения синапсов. Циркадная регуляция перестройки синапсов в префронтальной коре описана у мышей, подвергавшихся хроническим нарушениям циркадных ритмов, что существенно влияло на метаболические и поведенческие функции. Предположительно, циркадные сигналы, регулирующие структурную пластичность, могут быть результатом

ежедневных колебаний гормонов, в основном глюкокортикоидов. Суточный ритм глюкокортикоидов в крови может регулировать световую синхронизацию циркадных часов посредством влияния на синаптическую пластичность супрахиазматического ядра [1]. Небольшое временное повышение уровня кортикостерона может привести к быстрому формированию дендритных шипиков *in vivo* [3].

Имеются данные, что световая синхронизация циркадных часов связана с перестройкой нейронглии в СХЯ. Происходят дневные и ночные изменения астроцитарных отростков на нейронах, выделяющих ВИП и вазопрессин. Такие дневные и ночные нейронально-глиальные перестройки в супрахиазматическом ядре могут быть вовлечены в процесс световой синхронизации [1].

Синаптическая пластичность может изменяться вследствие нарушения экспрессии часовых генов. Так, несколько исследований показали, что мутации часовых генов нарушают синаптическую пластичность, что влияет на формирование памяти и обучение. Например, у мышей с нокаутом *Per1* обнаружены дефекты долговременной потенциации (синаптического облегчения), зарегистрированные *in vivo*, и зависимость от гиппокампа долговременного пространственного обучения. Мыши с мутацией *Per2* демонстрируют аномальные дефекты долговременной потенциации в гиппокампе и дефицит следовой памяти. Мыши с мутацией *Cry1* и *Cry2* не способны запоминать ассоциации времени и места. У мышей с нокаутом *Per1* обнаружен дефицит производительности рабочей памяти, а у мутантов *Bmal1* выявлены нарушения в формировании кратковременной и долговременной памяти [4].

Циркадные изменения синаптической пластичности за пределами супрахиазматического ядра

Изменения синаптической пластичности в течение 24-часового цикла были обнаружены не только в центральных циркадных структурах, но и в различных контролируемых циркадными часами областях мозга [5-7]. Показано, что у костистых рыб в ленточных синапсах, находящихся в сетчатке и шишковидной железе, происходят изменения в количестве, размере, форме и характере распределения в зависимости от условий освещения. Структурные изменения, вызванные циклом свет/темнота, были описаны в сетчатке

крыс и мышей, но наибольшее количество данных было получено на мухах [1].

Циркадные изменения в синаптической морфологии описаны в коре и гиппокампе млекопитающих. В соматосенсорной коре мышей активность возбуждающих синапсов максимальна в светлую фазу, тогда как тормозные синапсы наиболее активны в темную фазу. При этом адrenaлэктомия у крыс полностью отменяет нормальную цикличность плотности шипиков дендритов в гиппокампе. Сходные результаты получены в коре головного мозга, когда секреция кортикостерона нарушается путем введения экзогенного кортикостерона или супрессора активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (дексаметазона) [3].

На синаптическую пластичность оказывает влияние мелатонин. Наномолярные концентрации мелатонина ингибируют долговременную потенциацию в гиппокампе грызунов *in vitro*, а у мышей с нокаутом мелатониновых рецепторов (MT1 и MT2) наблюдается повышение долговременной потенциации и улучшение двигательных и когнитивных функций. Известно, что рецепторы MT1 и MT2 ингибируют цАМФ-активируемую протеинкиназу в нейронах (фермент, необходимый для долговременной потенциации). Мелатонин также может напрямую связываться с кальций-зависимыми ферментами, участвующими в долговременной потенциации, включая кальмодулин и комплекс кальмодулин/кальмодулин-зависимая протеинкиназа II. Более того, мелатонин может снижать возбудимость нейронов несколькими путями, включая ингибирование синтеза оксида азота и влияние на передачу сигналов рецепторов ГАМК и глутамата [3].

Синаптическая пластичность орексиновой системы

Количество нейронов, содержащих орексин, относительно невелико по сравнению с другими медиаторными системами в головном мозге. Однако орексиновые нейроны имеют входы от серотонинергических, глутаматергических, мускариновых, аденозиновых, ГАМКергических и катехоламинергических нейронов. Орексиновые нейроны играют заметную роль во многих физиологических функциях, включая возбуждение, аппетит, реакции вознаграждения, развитие аддиктивного поведения, стресс и панику, дыхательную и сердечно-сосудистую регуляцию, модуляцию

боли, регуляцию быстрого и медленного сна. Эти физиологические роли опосредуются орексинергической активностью в гипоталамических областях мозга. Кроме того, из гипоталамуса проекции орексиновых нейронов широко распределяются по всему мозгу, кроме мозжечка [8].

Орексиновая система включает три основных гена: ген-предшественник препроорексина (*HCRT*), который кодирует два нейропептида – орексин-А и орексин-В, и отдельного гена для каждого из рецепторов *OxR1* (*HCRT1*) и *OxR2* (*HCRT2*). Ген *HCRT* человека состоит из 131 аминокислоты и расположен на хромосоме 17q21.2. Последовательности на 83% эквивалентны у людей и крыс, у крыс и мышей полипептид идентичен на 95% [8]. Орексиновые рецепторы *Ox1R* и *Ox2R* представляют собой рецепторы, связанные с G-белком. *Ox1R* селективен в отношении орексина А, а *Ox2R* связывает орексин А и орексин В с одинаковой аффинностью [9]. Рецепторы орексина первого и второго типа имеют 64% сходства последовательностей у человека [10].

Орексиновые рецепторы выполняют различные функции, в то время как рецепторы *Ox1R* связаны с регуляцией мотивации, реакций вознаграждения и вегетативных функций, *Ox2R* тесно связаны с контролем сна и бодрствования [10]. Орексиновые рецепторы обнаружены в гипофизе (как в аденогипофизе, так и в нейрогипофизе) человека, крысы, свиньи, овцы, а также шпорцевой лягушки *Xenopus laevis*. Уровень экспрессии регулируется гонадными стероидными гормонами и гонадотропин-рилизинг гормоном. Большинство орексинов, влияющих на гипофиз, вырабатывается в латеральном гипоталамусе. Совокупные данные свидетельствуют об участии орексинов в регуляции секреции лютеинизирующего гормона, гормона роста, пролактина, адренокортикотропного и тиреотропного гормонов клетками гипофиза, что указывает на влияние орексинов на функционирование эндокринных систем [9].

Передача сигналов через *Ox1R* также вовлечена в мотивационное поведение, связанное с наркотиками, алкоголем и поиском пищи. В исследованиях с использованием антагонистов *Ox1R* описаны их анксиолитические и антистрессовые свойства. Рецепторы *Ox2R* экспрессируются преимущественно в корковом слое VI, прилежащем ядре, ядрах шва, септальных ядрах, субталамических и паравентрикулярных ядрах таламуса, переднем претектальном ядре и многих ядрах гипоталамуса, включая туберомамми-

лярное, дорсомедиальное, паравентрикулярное и преаммилярное ядра. Исследования показывают, что потеря орексиновых нейронов и, как следствие, дефицит гипокретина/орексина связаны с нарколепсией 1 типа. У мышей с нокаутом *HCRT1* наблюдается легкое нарушение сна, повышенная тревожность, депрессивное поведение и реакция испуга, а также сниженная двигательная активность и социальное взаимодействие.

Мыши, лишенные Oх2R, демонстрируют нарколептический фенотип, характеризующийся фрагментацией состояний сна/бодрствования и эпизодами, подобными катаплексии, в то время как мыши с нокаутом *HCRT1* демонстрируют лишь мягкую фрагментацию циклов сна/бодрствования без каких-либо других явных признаков нарколептической симптоматики. Причастность потери орексиновых нейронов к этиологии нарколепсии у человека также указывает на их регуляторную функцию сна/бодрствования. В то время как экспрессия *HCRT1*, по-видимому, снижена в мозге людей, страдающих нарколепсией, экспрессия *HCRT2* остается высокой [4].

Синаптическая пластичность серотониновой системы

Двумя основными ядрами среднего мозга, обеспечивающими восходящие серотонинергические проекции, являются дорсальное и медианное ядра шва. Дорсальное ядро шва проецируется в кору головного мозга, миндалевидное тело, базальные отделы переднего мозга, таламус, преоптическую и другие гипоталамические области, голубое пятно и ретикулярную формацию моста [11]. В совокупности примерно 12 000 серотониновых нейронов из дорсального и медианного ядер шва у мышей (~0,015% всех нейронов ЦНС) иннервируют весь передний мозг и влияют на разнообразные физиологические и поведенческие функции (циркадные ритмы, поведение и настроение) [12].

В настоящее время принято считать, что мозг экспрессирует 7 типов 5-НТ-рецепторов (5-НТ₁₋₇), включающих в общей сложности 14 подтипов. Все подтипы 5-НТ рецепторов встречаются как в мозге, так и в периферических тканях, за исключением 5-НТ_{1E}, 5-НТ_{2C} и 5-НТ₆ рецепторов, экспрессия которых за пределами ЦНС ограничена. Также известны множественные изоформы некоторых 5-НТ рецепторов (в частности 5-НТ_{2C}, 5-НТ₃, 5-НТ₄ и 5-НТ₇ рецепторов), но функцио-

нальное значение этого разнообразия остается неясным [13].

Серотониновые нейроны дорсального ядра шва экспрессируют 5-НТ_{1A}, 5-НТ_{1B}, 5-НТ_{1D} и, возможно, ауторецепторы 5-НТ₂. Другой рецептор, широко распространенный в дорсальном ядре, – это 5-НТ₇. Помимо дорсального ядра шва, высокие уровни мРНК и белка рецептора 5-НТ₇ присутствуют в таламусе, гиппокампе, лобной коре и гипоталамусе. Активация рецептора 5-НТ₇ увеличивает возбудимость экспрессирующего его нейрона. Значительный объем экспериментальных данных указывает на то, что рецептор 5-НТ₇ может быть вовлечен в этиологию психических заболеваний [14].

В геноме человека подтипы серотониновых рецепторов кодируются 17 генами, из которых 12 кодируют метаботропные 5-НТ рецепторы и 5 кодируют субъединицы ионотропных 5-НТ₃ рецепторов. Гены, кодирующие серотониновые рецепторы, демонстрируют многочисленные полиморфизмы в кодирующих и не кодирующих областях, которые часто встречаются в человеческой популяции. Из исследований на животных ясно, что изменения экспрессии серотониновых рецепторов связаны с четкими изменениями в поведении. Более того, имеется много данных об ассоциации между конкретными полиморфизмами генов рецепторов 5-НТ и конкретными психическими расстройствами [13].

Все серотониновые рецепторы, включая 5-НТ_{1A} и 5-НТ_{1B} (которые могут быть пресинаптическими), расположены постсинаптически (т.е. экспрессируются не серотониновыми нейронами), при этом каждый подтип 5-НТ рецепторов имеет свой собственный отчетливый паттерн экспрессии. Рецепторы из одного семейства имеют различное распределение в ЦНС. Некоторые подтипы серотониновых рецепторов имеют высокие уровни экспрессии (5-НТ_{1A} и 5-НТ_{2A}), тогда как другие гораздо менее распространены (5-НТ_{1D}, 5-НТ_{1E}, 5-НТ_{1F}, 5-НТ_{2B} и 5-НТ_{5A}). На макроуровне 5-НТ рецепторы широко распространены, при этом определенные области мозга имеют различные комплементы подтипов 5-НТ рецепторов: например, корковые и лимбические области – 5-НТ_{1A}, 5-НТ_{2A/C}, 5-НТ₃, 5-НТ₄, 5-НТ₆; базальные ганглии – 5-НТ_{1B}, 5-НТ_{2A/C}, 5-НТ₄, 5-НТ₆; мезолимбические пути – 5-НТ_{1B}, 5-НТ_{2A/C}, 5-НТ₄ рецепторы; гипоталамус (например, паравентрикулярное и дугообразное ядра) – 5-НТ_{2C}; супрахиазматическое ядро – 5-НТ₇; ядро тройничного не-

рва – 5-НТ_{1B/D/F}; дорсальный вагусный комплекс (охватывающий постремальную область и ядро одиночного пути, а также дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва) – 5-НТ₃ [13].

Функциональное значение различных типов серотониновых рецепторов

Функциональное значение рецепторов изучается благодаря применению агонистов и антагонистов конкретных типов рецепторов. Например, у ряда видов агонисты рецепторов 5-НТ_{1A} вызывают различные поведенческие и физиологические эффекты, включая изменение двигательной функции (особенно аспекты серотонинового синдрома), температуру тела и нейроэндокринную активность. Более того, существует множество данных, свидетельствующих о том, что агонисты 5-НТ_{1A}-рецепторов обладают антидепрессивными и анксиолитическими свойствами и влияют на ряд областей ЦНС, связанных с симптомами шизофрении. Мыши с нокаутом пресинаптического 5-НТ_{1A}-ауторецептора имеют фенотип высокой тревожности, тогда как мыши с нокаутом постсинаптического 5-НТ_{1A}-ауторецептора имеют депрессивноподобный фенотип. Интересно, что эти фенотипы воспроизводятся супрессией рецептора 5-НТ_{1A} в критический период раннего возраста, а не блокадой рецепторов 5-НТ_{1A} у взрослых мышей [15].

5-НТ_{2A}-рецепторы участвуют во множественных функциональных реакциях у животных, включая подергивания головой, вызванные агонистами 5-НТ₂, гипертермию и изменения в исследовательском поведении. Кроме того, многие данные свидетельствуют о том, что рецепторы 5-НТ_{2A} вовлечены в формирование галлюциногенных эффектов при приеме психоделических препаратов у людей [13]. Блокада 5НТ_{2A}-рецепторов проявляет терапевтический эффект при тревоге и депрессии. Считается, что эффекты антидепрессантов типа СИОЗС, используемых для лечения тревоги и депрессии, реализуются через рецепторы 5НТ_{2A} [16].

Мыши с нокаутом 5-НТ_{2B} проявляют дефицит социального взаимодействия, внимания, обучения и памяти, а также повышенную импульсивность и измененные модели сна. Нокаут 5-НТ_{2B} также связан с тяжелыми сердечными аномалиями и эмбриональной и постнатальной смертностью, что может привести к проблемам развития нервной системы у выживших животных [13].

С появлением селективных агонистов рецепторов 5-НТ_{2C} (например, CP-809101, лоркасерин) и антагонистов (например, SB242084), а также мышей с нокаутом 5-НТ_{2C} выяснилось, что функции рецепторов 5-НТ_{2C} связаны с компульсивным поведением (поиском наркотиков и пищи), центральным контролем энергетического гомеостаза, оральной дискинезии, бодрствованием и контролем судорожного порога. Связь между рецепторами 5-НТ_{2C} и поведением, связанным с едой и психостимулирующими препаратами, интенсивно исследуется [17]. Из исследований на грызунах ясно, что активация рецептора 5-НТ_{2C} связана с воздействием на ядра гипоталамуса, контролирующее пищевое насыщение и регулирующие энергетический баланс.

Помимо роли 5-НТ₃-рецепторов в контроле рвоты, 5-НТ₃-рецепторы связаны с многочисленными поведенческими эффектами – изменениями тревоги и обработки боли, чувствительности к наркотикам. Тем не менее, участие рецепторов 5-НТ₃ в некоторых из этих форм поведения подтверждается более поздними исследованиями мутантных мышей с измененной экспрессией рецепторов 5-НТ_{3A}. В частности, подтверждена роль рецепторов 5-НТ₃ в поведении, связанном с депрессией / тревожностью, обучением и памятью, а также в обработке боли в исследованиях трансгенных мышей с нокаутом или сверхэкспрессией рецептора 5-НТ_{3A} [18].

Выявлены усиливающие когнитивные функции и анксиолитические эффекты агонистов 5-НТ₄-рецепторов. Исследования мышей с нокаутом 5-НТ₄ указывают на роль рецепторов 5-НТ₄ в пищевом поведении. Агонисты 5-НТ₄-рецепторов вызывают быстрое антидепрессивное действие на животных моделях, и есть данные, что активация 5-НТ₄-рецепторов играет важную роль в действии СИОЗС. Также исследования показывают, что агонист 5-НТ₄-рецепторов RS17017 улучшает когнитивные функции у нечеловекообразных приматов [13].

Оба подтипа рецепторов 5-НТ_{5A} и 5-НТ_{5B} были обнаружены в ЦНС многих видов, но полноразмерный рецептор 5-НТ_{5B} не экспрессируется у людей. Мыши с нокаутом рецептора 5-НТ_{5A} демонстрируют повышенную исследовательскую активность без изменения уровня тревожности. Одно из исследований связывает функцию рецептора 5-НТ_{5A} с антидепрессивным действием. В исследованиях с нокаутом рецептора 5-НТ_{5A} было обнаружено, что активность рецепторов

5-HT_{5A} в интернейронах гиппокампа (зубчатая извилина) необходима для поведенческих эффектов длительного лечения СИОЗС [19].

Информация о когнитивных и поведенческих функциях рецептора 5-HT₆ была несколько неясной до открытия селективных лигандов рецептора 5-HT₆, однако изучение данных рецепторов осложняется их видовыми особенностями. Например, уровни экспрессии рецептора 5-HT₆ ниже у мышей по сравнению с крысами и людьми. Использование агонистов 5-HT₆ рецепторов (WAY181187 и WAY208466) и антагонистов LuAE58054 (идалопирдин), SB258585 и SB399885 у крыс выявило роль рецептора 5-HT₆ в ряде функций ЦНС, включая обучение и память, питание и аддиктивное поведение. В частности, есть данные о том, что антагонисты рецептора 5-HT₆ улучшают обучение и память [20].

Поведенческие и когнитивные функции рецептора 5-HT₇ выявлены благодаря исследованиям с селективными агонистами (AS-19, LP-211, E.-55888) и антагонистами (SB-258719, SB269970), а также изучению мышей с нокаутом рецептора 5-HT₇. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что рецептор 5-HT₇ связан не только с контролем температуры, но и с широким спектром процессов в ЦНС, включая регуляцию циркадных ритмов, настроения, обучения, памяти, обработки боли. Мыши с нокаутом 5-HT₇ рецептора обнаруживают специфические нарушения в различных моделях пространственного обучения. Антагонисты SB-258719 и SB-269970 демонстрируют противосудорожные свойства на моделях эпилепсии грызунов, тогда как агонист AS-19 проявляет проконвульсивные свойства. Данные исследований на грызунах показывают, что блокада рецепторов 5-HT₇ или делеция гена, кодирующего рецептор 5-HT₇, подавляет быстрый сон, и аналогичные наблюдения были сделаны с использованием антагониста рецепторов 5-HT₇ JNJ-18038683 у здоровых людей-добровольцев. Однако ни фармакологическая блокада, ни генетический нокаут рецептора 5-HT₇ не влияли существенно на состояние сна-бодрствования. В соответствии со связью между 5-HT₇-рецепторами и регуляцией циркадных ритмов, как нокаут 5-HT₇-рецепторов, так и блокада 5-HT₇-рецепторов последовательно сообщают об антидепрессивном действии в ряде моделей на крысах и мышах, а также усиливают эффекты антидепрессантов [13]. Рецептор 5-HT₇ локализован в областях, участвующих в регуляции пове-

денческих состояний у крыс, включая пирамидные нейроны коры головного мозга, базальных отделов переднего мозга (медиальное септальное ядро, диагональная полоса Брока и *substantia innominata*), гиппокамп, передний таламус, гипоталамус (супрахиазматическое ядро, туберомамиллярное ядро) и ствол мозга (латеродорсальные и педункулопонтинные тегментальные ядра, дорсальное и медианное ядра шва, голубое пятно). По одним данным, 5-HT₇-рецепторы в дорсальном ядре шва не локализованы в серотонинергических нейронах и не выполняют функцию ауторецепторов [11]. Другие данные показывают, что рецептор 5-HT₇ является одним из нескольких подтипов рецепторов серотонина, которые экспрессируются в дорсальном ядре шва [14].

Экспрессия генов, кодирующих серотониновые рецепторы, изменяется при паразитарных заболеваниях, как это показано в опытах на мышах, зараженных *Toxoplasma gondii*. В опыте оценивались уровни экспрессии генов 5-HT_{2A} (*HTR2A*), 5-HT_{2C} (*HTR2C*), 5-HT₆ (*HTR6*), 5-HT₇ (*HTR7*) и интерлейкина 6 (IL-6) в головном мозге на 10-е, 20-е и 30-е сутки с момента заражения. Было выяснено, что уровни экспрессии генов рецепторов 5HT_{2A}, 5HT_{2C} и 5HT₆ увеличиваются в первые 10 дней параллельно с воспалительной реакцией и увеличением экспрессии IL-6. Через десять дней, хотя уровень экспрессии IL-6 увеличивается, экспрессия этих трех рецепторов начинает снижаться, и это продолжается до 30-го дня. Интересно, что уровни мРНК *HTR7* снижались на 10-й, 20-й и 30-й день в мозге инфицированных мышей по сравнению с уровнями экспрессии в контроле. Хотя на 30-й день наблюдалось небольшое повышение уровня экспрессии *HTR7*, однако уровень был ниже, чем в контрольной группе [14].

Известно и о других паразитарных заболеваниях, при которых изменяется функционирование серотонинергических систем мозга. Так, рыбка *Fundulus parvipinnis*, зараженная трематодой *Euhaplorchis californiensis*, поражающей мозг, более уязвима для нападения со стороны окончательных хозяев – птиц, а также проявляет зависящее от степени зараженности паразитами снижение передачи серотониновых сигналов [21].

Синаптическая пластичность адренергической системы мозга

Голубое пятно является основным источником норадреналина для всей центральной нервной

системы и считается основным узлом, который связывает префронтальную кору с другими областями мозга [22]. Норадренергические нейроны голубого пятна, как и серотонинергические нейроны дорсального ядра шва, активны во время бодрствования и снижают частоту возбуждения во время медленного сна и прекращают свою активность во время быстрого сна. Обнаружено, что истощение норадреналина вызывает подавление примерно 20% (16 из 95) известных генов, связанных с бодрствованием, в коре головного мозга, большинство из которых участвует в синаптической пластичности и клеточном ответе на стресс [23]. Голубое пятно играет важную роль в возбуждении, внимании, реакциях на стресс, эмоциональной памяти и контроле двигательных, сенсорных и вегетативных функций [24]. В головном мозге норадреналин может способствовать также модуляции боли, моторному контролю, энергетическому гомеостазу и контролю местного кровотока. Голубое пятно сильно поражается при нейродегенеративных заболеваниях, включая болезнь Паркинсона [24]. Другие исследования показали, что истощение норадренергических нейронов голубого пятна, проецирующихся в гиппокамп и неокортекс у грызунов, влияет на долговременную потенциацию и синаптическую пластичность в этих областях мозга. В совокупности эти исследования показывают, что норадреналин, который высвобождается в гиппокамп из нейронов голубого пятна, играет роль в нейрогенезе гиппокампа и в памяти [25]. Кроме того, норадреналин может диффундировать во внеклеточную жидкость и влиять на нейроны, астроциты и мелкие кровеносные сосуды. Норадреналин активирует метаболизм гликогена и передачу сигналов кальция в астроцитах и способствует контролю местного кровотока на протяжении всего цикла сна-бодрствования. Адренергическая система голубого пятна также регулирует экспрессию воспалительных цитокинов и оксида азота в астроцитах и микроглии, что может иметь значение в механизмах потери дофаминовых нейронов при болезни Паркинсона.

Типы адренорецепторов в ЦНС и их роль

Адренорецепторы представляют собой трансмембранные рецепторы, которые обнаружены почти во всех периферических тканях и во многих популяциях нейронов центральной нервной системы. В головном мозге существует три основных типа адренорецепторов, которые явля-

ются членами семейства рецепторов, связанных с G-белками: α_1 , α_2 и β , с несколькими подтипами в каждом семействе [22]. Голубое пятно и, вероятно, другие норадренергические ядра оказывают мощное стимулирующее действие через активацию норадренергических β - и α_1 -рецепторов, расположенных во многих подкорковых структурах, включая область перегородки, медиальную преоптическую область и латеральный гипоталамус [26].

Считается, что α - и β -рецепторы являются в основном постсинаптическими, тогда как α_2 -рецепторы бывают как пре-, так и постсинаптическими. Распределение и взаимодействие вторичных мессенджеров этих подтипов рецепторов различаются внутри различных областей мозга и между ними. Например, в неокортексе β -рецепторы, по-видимому, более широко распределены по слоям и связаны с системой вторичных мессенджеров G_s /цАМФ, тогда как α_1 - и α_2 -рецепторы сконцентрированы в поверхностных слоях и связаны с фосфоинозитолом и системой G_i /цАМФ соответственно. На данный момент благодаря молекулярно-биологическим и фармакологическим исследованиям выявлены различные подтипы каждого из β -, α_1 - и α_2 -рецепторов: три подтипа β -рецепторов (β_{1-3}), три подтипа α_1 - (α_{1A} , α_{1B} , α_{1D}) и четыре подтипа α_2 -рецепторов (α_{2A-D}) [27].

Адренорецепторы обнаружены во многих областях мозга, включая кору, мозжечок, миндалевидное тело, гиппокамп, базальные ганглии, таламус и гипоталамус, куда проецируются нейроны из голубого пятна. Адренорецепторы расположены также на нейронах, выделяющих глутамат, гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), дофамин, серотонин, гистамин и орексины, а также на глиальных и иммунных клетках. В дополнение к ауторегуляции пресинаптическими α_{2A} -, α_{2C} - и β_2 -, передача адренергических сигналов также регулируется другими медиаторами, такими как ГАМК (тормозной медиатор) и глутамат (возбуждающий). В совокупности это предполагает, что адренорецепторы играют роль в широком спектре функций мозга, таких как возбуждение, реакция на стресс, консолидация памяти, иммунный ответ, эндокринная функция, сон/бодрствование и регуляция болевой чувствительности [28]. Адренорецепторы кодируются генами *ADRA1A* (ранее обозначаемый как *ADRA1C*), *ADRA1B*, *ADRA1D*, *ADRA2A*, *ADRA2B*, *ADRA2C*, *ADRB1*, *ш* и *ADRB3* [29].

В голубом пятне α_1 -АР, по-видимому, регулируют различные виды активного поведения [30]. Имеются данные в моделях на животных и в исследованиях на людях, которые показывают, что α_1 -АР играют роль в синаптической пластичности, памяти и когнитивных функциях. Описана роль α_1 -АР в синаптической пластичности в различных областях мозга, таких как гиппокамп, неокортекс и префронтальная кора [25]. Норадреналин контролирует активность большинства пирамидных нейронов префронтальной коры через α_1 -адренорецепторы, прямо или косвенно через ГАМКергические интернейроны. Нейролептики могут модулировать активность префронтальной коры посредством блокады α_1 -АР [31].

Самые высокие уровни экспрессии мРНК α_{1A} -рецепторов были обнаружены в обонятельной луковице, задних обонятельных центрах (*tenia tecta*), преоптической области, неопределенной зоне (*zona incerta*), вентромедиальном гипоталамусе, латеральных сосцевидных ядрах, вентральной зубчатой извилине, грушевидной коре, медиальной и кортикальной миндалины, крупноклеточных красных ядрах, ядрах моста, верхних и латеральных вестибулярных ядрах, ретикулярных ядрах ствола мозга и нескольких двигательных ядрах черепных нервов [32]. Длительная стимуляция α_{1A} -адренорецепторов усиливает синаптическую пластичность, когнитивные функции, настроение и продолжительность жизни у мышей [33].

Высокие уровни экспрессии мРНК α_{1A} -АР были обнаружены в областях обонятельной системы, нескольких ядрах гипоталамуса и областях ствола головного и спинного мозга, особенно в областях, связанных с двигательной функцией. Области, экспрессирующими умеренные уровни мРНК для этого рецептора, были перегородка, ядро ложа терминальной полоски, кора головного мозга, миндалевидное тело, мозжечок и шишковидная железа. Низкие уровни экспрессии были обнаружены в гиппокампе. Большинство ядер в базальных ганглиях и таламусе экспрессировали чрезвычайно низкие или неопределяемые уровни мРНК α_{1A} -АР. Высокая экспрессия мРНК α_{1B} -АР была отмечена в шишковидной железе, большинстве ядер таламуса, латеральном ядре миндалины и дорсальном и срединном ядрах шва. Умеренные уровни экспрессии были отмечены во всей коре головного мозга, а также в некоторых обонятельных, септальных и стволых областях. Распределение мРНК альфа α_{1D} -АР наиболее дискрет-

но. Высокий уровень экспрессии наблюдается в обонятельной луковице, коре головного мозга, гиппокампе, ретикулярном таламическом ядре, областях миндалевидного тела, двигательных ядрах ствола головного мозга, нижнем оливковом комплексе и спинном мозге. Сравнение распределения мРНК α_{1A} -, α_{1B} - и α_{1D} -адренорецепторов указывает на уникальные функциональные роли каждого из этих рецепторов [34].

α_2 -адренорецепторы являются соматодендритными, а также расположены пресинаптически на аксонах нейронов голубого пятна и действуют как тормозные ауторецепторы. Помимо норадреналина, эти рецепторы могут ингибировать высвобождение дофамина, серотонина и других медиаторов [35]. Основным эффектом заключается в снижении базовой активности и повышении реакции нейронов-мишеней на новые синаптические стимулы. Усиливается синаптическая пластичность и долговременная потенция в неокортексе, гиппокампе, миндалевидном теле и мозжечке [24]. Активация как α_1 -, так и α_2 -адренорецепторов может снижать высвобождение серотонина в ядрах шва. Относительно высокие уровни мРНК как α_1 -, так и α_2 -адренорецепторов наблюдались внутри этих ядер. Имеются данные, что норадренергические волокна оказывают тоническое возбуждающее влияние на скорость спонтанной активации серотонинергических нейронов в дорсальном ядре шва *in vivo*. Соответственно, системное введение антагонистов α_1 -адренорецепторов подавляет возбуждение серотонинергических ядер шва и, следовательно, уменьшает высвобождение серотонина из терминалей в проекционных областях этих ядер. Наоборот, системная инъекция α_2 -антагонистов часто увеличивает возбуждение нейронов дорсального ядра шва [36].

В отличие от α_1 - и α_2 -адренорецепторов, относительно мало известно о функции β -рецепторов в ЦНС в контексте поведенческих функций. Ранее предполагалось, что β -АР в головном мозге опосредуют влияние норадреналина на бодрствование и быстрый сон [37]. Относительно высокая экспрессия β -АР (и α_1) наблюдается в сенсорной коре и, напротив, сенсорные области таламуса демонстрируют относительно низкий уровень экспрессии β -АР и, возможно, еще более низкую экспрессию α_1 - и α_2 -АР. В то время как α_1 -АР в основном являются возбуждающими, β -АР могут опосредовать как возбуждающие, так и тормозные постсинаптические эффекты [22].

В исследованиях сообщается о редкой мутации в гене β_1 -адренергического рецептора (*ADRB1*), обнаруженной у людей с естественным коротким сном. Внедрение человеческой мутации в мышей привело к фенотипу сна, подобному тому, который наблюдается у людей с естественным коротким сном. Высокий уровень β_1 -АР наблюдается в дорсальной области моста. Нейроны *ADRB1* активны во время быстрого сна и бодрствования. Активация этих нейронов может привести к бодрствованию, и на активность этих нейронов влияет мутация. Эти результаты подчеркивают важную роль β_1 -адренорецепторов в регуляции сна/бодрствования [37]. Норадреналин, действующий через β -АР, не только усиливает формирование памяти, но также оказывает сильное влияние на долговременную потенциацию в возбуждающих синапсах по всему гиппокампу [38]. Также нарушение передачи сигналов астроцитарных β_2 -адренорецепторов имеет место в некоторых неврологических расстройствах, включая рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, печеночную энцефалопатию и ВИЧ-энцефалит [39].

Заключение

Изучение изменения синаптической пластичности и экспрессии синаптических генов в системах, управляющих циркадными ритмами и другими процессами (когнитивными и поведенческими), представляет научный интерес в аспекте факторов, нарушающих работу циркадной системы, особенно в контексте паразитарных заболеваний, поражающих центральную нервную систему. Исследования потенциальной роли паразитарных заболеваний в работе компонентов циркадной системы (серотонинергической, норадренергической, орексинергической и других систем) могут иметь медицинское значение в диагностике и лечении таких заболеваний, исходя из роли циркадной системы в организме человека и других млекопитающих.

Литература

1. Structural plasticity of the circadian timing system. An overview from flies to mammals / O. Bosler [et al.] // *Front. Neuroendocrinol.* 2015 Jul. Vol. 38. P. 50–64.
2. Circadian and Homeostatic Regulation of Structural Synaptic Plasticity in Hypocretin Neurons / L. Appelbaum [et al.] // *Neuron.* 2010 Oct. Vol. 68, N 1. P. 87–98.
3. Frank, M. G. Circadian Regulation of Synaptic Plasticity / M. G. Frank // *Biology (Basel.)*. 2016 Jul. Vol. 5, N 3. P. 31.
4. Krzeptowski, W. Circadian Plasticity in the Brain of Insects and Rodents / W. Krzeptowski, G. Hess, E. Pyza // *Front. Neural Circuits.* 2018 May. Vol. 12. P. 32.
5. Ono, D. Circadian and ultradian rhythms of clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus of freely moving mice / D. Ono, K. Honma, S. Honma // *Sci. Rep.* 2015 Jul. Vol. 5. Art. 12310.
6. Differential localization of PER1 and PER2 in the brain master circadian clock / M. Riddle [et al.] // *Eur. J. Neurosci.* 2017 Jun. Vol. 45, N 11. P. 1357–1367.
7. Real-Time Recording of Circadian Per1 and Per2 Expression in the Suprachiasmatic Nucleus of Freely Moving Rats / Y. Yamaguchi [et al.] // *J. Biol. Rhythms.* 2016 Feb. Vol. 31, N 1. P. 108–111.
8. Machaalani, R. Effects of changes in energy homeostasis and exposure of noxious insults on the expression of orexin (hypocretin) and its receptors in the brain / R. Machaalani, N. J. Hunt, K. A. Waters // *Brain Res.* 2013 Aug. Vol. 1526. P. 102–122.
9. Kamiński, T. Expression of orexin receptors in the pituitary / T. Kamiński, N. Smolińska // *Vitam. Horm.* 2012. Vol. 89. P. 61–73.
10. Sun, Y. Hypocretin/Orexin Receptor Pharmacology and Sleep Phases / Y. Sun, R. K. Tisdale, T. S. Kilduff // *Front. Neurol. Neurosci.* 2021. Vol. 45. P. 22–37.
11. Monti, J. M. The role of serotonin 5-HT₇ receptor in regulating sleep and wakefulness / J. M. Monti, H. Jantos // *Rev. Neurosci.* 2014. Vol. 25, N 3. P. 429–437.
12. Single-cell transcriptomes and whole-brain projections of serotonin neurons in the mouse dorsal and median raphe nuclei / J. Ren [et al.] // *Elife.* 2019 Oct. Vol. 8. Art. e49424.
13. Sharp, T. Central 5-HT receptors and their function; present and future / T. Sharp, N. M. Barnes // *Neuropharmacology.* 2020 Oct. Vol. 177. Art. 108155.
14. 5-HT₇ receptor modulates GABAergic transmission in the rat dorsal raphe nucleus and controls cortical release of serotonin / M. Kusek [et al.] // *Front. Cell. Neurosci.* 2015 Aug. Vol. 9. P. 324.
15. Garcia-Garcia, A. L. P5-HT_{1A} receptors in mood and anxiety: recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function / A. L. Garcia-Garcia, A. Newman-Tancredi, E. D. Leonardo // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2014 Feb. Vol. 231, N 4. P. 623–636.
16. Atmaca, H. T. Expression of serotonin 2A, 2C, 6 and 7 receptor and IL-6 mRNA in experimental toxoplasmic encephalitis in mice / H. T. Atmaca // *Heliyon.* 2019 Nov. Vol. 5, N 11. Art. e02890.
17. Higgins, G. A. Therapeutic Potential of 5-HT_{2C} Receptor Agonists for Addictive Disorders / G. A. Higgins, P. J. Fletcher // *ACS Chem. Neurosci.* 2015 Jul. Vol. 6, N 7. P. 1071–1088.
18. Berger, M. Serotonin System Gene Knockouts / M. Berger, L. H. Tecott // *The Serotonin Receptors: From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics* / ed. B. L. Roth. New Jersey : Humana Press Inc., 2006. P. 537–575.
19. Emergence of 5-HT_{5A} signaling in parvalbumin neurons mediates delayed antidepressant action / Y. Sagi [et al.] // *Mol. Psychiatry.* 2020. Vol. 25. P. 1191–1201.
20. De Jong, I. E. M. Antagonism of the 5-HT₆ receptor – Preclinical rationale for the treatment of Alzheimer's disease / I. E. M. de Jong, A. Mørk // *Neuropharmacology.*

- 2017 Oct. Vol. 125. P. 50–63.
21. Brain-encysting trematodes (*Euhaplorchis californiensis*) decrease raphe serotonergic activity in California killifish (*Fundulus parvipinnis*) / S. H. Helland-Riise [et al.] // *Biol. Open*. 2020 Jul. Vol. 9, N 7. Art. bio049551.
22. Locus coeruleus-norepinephrine modulation of sensory processing and perception: A focused review / J. McBurney-Lin [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019 Oct. Vol. 105. P. 190–199.
23. Cirelli, C. Locus Ceruleus Control of State-Dependent Gene Expression / C. Cirelli, G. Tononi // *J. Neurosci.* 2004 Jun. Vol. 24, N 23. P. 5410–5419.
24. Benarroch, E. E. Locus coeruleus / E. E. Benarroch // *Cell. Tissue Res.* 2020 Jul. Vol. 373, N 1. P. 221–232.
25. Bekdash, R. A. The Cholinergic System, the Adrenergic System and the Neuropathology of Alzheimer's Disease / R. A. Bekdash // *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Jan. T. 22, N 3. Art. 1273.
26. Berridge, C. W. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal / C. W. Berridge, B. E. Schmeichel, R. A. España // *Sleep. Med. Rev.* 2012 Apr. Vol. 16, N 2. P. 187–197.
27. Berridge, C. W. The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes / C. W. Berridge, B. D. Waterhouse // *Brain Res. Rev.* 2003 Apr. Vol. 42, N 1. P. 33–84.
28. The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review / V. Maletić [et al.] // *Front. Psychiatry.* 2017 Mar. Vol. 8. P. 42.
29. ADRA1A gene is associated with BMI in chronic schizophrenia patients exposed to antipsychotics / Y.-R. Liu [et al.] // *Pharmacogenomics J.* 2010 Feb. Vol. 10, N 1. P. 30–39.
30. Marked behavioral activation from inhibitory stimulation of locus coeruleus α 1-adrenoceptors by a full agonist / E. A. Stone [et al.] // *Brain Res.* 2009 Sep. Vol. 1291. P. 21–31.
31. Santana, N. Expression of α (1)-adrenergic receptors in rat prefrontal cortex: cellular co-localization with 5-HT(2A) receptors / N. Santana, G. Mengod, F. Artigas // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2013 Jun. Vol. 16, N 5. P. 1139–1151.
32. Domyancic, A. V. Distribution of α 1A adrenergic receptor mRNA in the rat brain visualized by in situ hybridization / A. V. Domyancic, D. A. Morilak // *J. Comp. Neurol.* 1997 Sep. Vol. 386, N 3. P. 358–378.
33. Long-Term α 1A-Adrenergic Receptor Stimulation Improves Synaptic Plasticity, Cognitive Function, Mood, and Longevity / V. A. Doze [et al.] // *Mol. Pharmacol.* 2011 Oct. Vol. 80, N 4. P. 747–758.
34. Distribution of α 1a-, α 1b- and α 1d-adrenergic receptor mRNA in the rat brain and spinal cord / H. E. Day [et al.] // *J. Chem. Neuroanat.* 1997 Jul. Vol. 13, N 2. P. 115–139.
35. Function of brain α 2B-adrenergic receptor characterized with subtype-selective α 2B antagonist and KO mice / L. Luhrs [et al.] // *Neuroscience.* 2016 Dec. Vol. 339. P. 608–621.
36. Hopwood, S. E. Noradrenergic modulation of serotonin release in rat dorsal and median raphe nuclei via α 1 and α 2A adrenoceptors / S. E. Hopwood, J. A. Stamford // *Neuropharmacology.* 2001 Sep. Vol. 41, N 4. P. 433–442.
37. A Rare Mutation of β 1-Adrenergic Receptor Affects Sleep/Wake Behaviors / G. Shi [et al.] // *Neuron.* 2019 Sep. Vol. 103, N 6. P. 1044–1055.
38. β -Adrenergic receptor signaling and modulation of long-term potentiation in the mammalian hippocampus / T. J. O'Dell [et al.] // *Learn. Mem.* 2015 Aug. Vol. 22, N 9. P. 461–471.
39. Astrocytic β 2-adrenergic receptors: From physiology to pathology / G. Laureys [et al.] // *Prog. Neurobiol.* 2010 Jul. Vol. 91, N 3. P. 189–199.

Поступила 27.04.2023 г.
Принята в печать 24.08.2023 г.

References

1. Bosler O, Girardet C, Franc J-L, Becquet D, François-Bellan A-M. Structural plasticity of the circadian timing system. An overview from flies to mammals. *Front Neuroendocrinol.* 2015 Jul;38:50-64. doi: 10.1016/j.yfrne.2015.02.001.
2. Appelbaum L, Wang G, Yokogawa T, Skariah GM, Smith SJ, Mourrain P, et al. Circadian and Homeostatic Regulation of Structural Synaptic Plasticity in Hypocretin Neurons. *Neuron.* 2010 Oct;68(1):87-98. doi: 10.1016/j.neuron.2010.09.006.
3. Frank MG. Circadian Regulation of Synaptic Plasticity. *Biology (Basel).* 2016 Jul;5(3):31. doi: 10.3390/biology5030031.
4. Krzeptowski W, Hess G, Pyza E. Circadian Plasticity in the Brain of Insects and Rodents. *Front Neural Circuits.* 2018 May;12:32. doi: 10.3389/fncir.2018.00032.
5. Ono D, Honma K, Honma S. Circadian and ultradian rhythms of clock gene expression in the suprachiasmatic nucleus of freely moving mice. *Sci Rep.* 2015 Jul;5:12310. doi: 10.1038/srep12310.
6. Riddle M, Mezas E, Foley D, LeSauter J, Silver R. Differential localization of PER1 and PER2 in the brain master circadian clock. *Eur J Neurosci.* 2017 Jun;45(11):1357-67. doi: 10.1111/ejn.13441.
7. Yamaguchi Y, Okada K, Mizuno T, Ota T, Yamada H, Doi M, et al. Real-Time Recording of Circadian Per1 and Per2 Expression in the Suprachiasmatic Nucleus of Freely Moving Rats. *J Biol Rhythms.* 2016 Feb;31(1):108-11. doi: 10.1177/0748730415621412.
8. Machaalani R, Hunt NJ, Waters KA. Effects of changes in energy homeostasis and exposure of noxious insults on the expression of orexin (hypocretin) and its receptors in the brain. *Brain Res.* 2013 Aug;1526:102-22. doi: 10.1016/j.brainres.2013.06.035. Epub 2013 Jul 3.
9. Kamiński T, Smolińska N. Expression of orexin receptors in the pituitary. *Vitam Horm.* 2012;89:61-73. doi: 10.1016/B978-0-12-394623-2.00004-4.
10. Sun Y, Tisdale RK, Kilduff TS. Hypocretin/Orexin Receptor Pharmacology and Sleep Phases. *Front Neurol Neurosci.* 2021;45:22-37. doi: 10.1159/000514963.
11. Monti JM, Jantos H. The role of serotonin 5-HT7 receptor in regulating sleep and wakefulness. *Rev Neurosci.* 2014;25(3):429-37. doi: 10.1515/revneuro-2014-0016.
12. Ren J, Isakova A, Friedmann D, Zeng J, Grutzner SM, Pun A, et al. Single-cell transcriptomes and whole-brain projections of serotonin neurons in the mouse dorsal and median raphe

- nuclei. *Elife*. 2019 Oct;8:e49424. doi: 10.7554/eLife.49424.
13. Sharp T, Barnes NM. Central 5-HT receptors and their function; present and future. *Neuropharmacology*. 2020 Oct;177:108155. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108155.
 14. Kusek M, Sowa J, Kamińska K, Gołmbiowska K, Tokarski K. 5-HT7 receptor modulates GABAergic transmission in the rat dorsal raphe nucleus and controls cortical release of serotonin. *Front Cell Neurosci*. 2015 Aug;9:324. doi: 10.3389/fncel.2015.00324.
 15. Garcia-Garcia AL, Newman-Tancredi A, Leonardo ED. P5-HT1A receptors in mood and anxiety: recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014 Feb;231(4):623-36. doi: 10.1007/s00213-013-3389-x.
 16. Atmaca HT. Expression of serotonin 2A, 2C, 6 and 7 receptor and IL-6 mRNA in experimental toxoplasmic encephalitis in mice. *Heliyon*. 2019 Nov;5(11):e02890. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02890.
 17. Higgins GA, Fletcher PJ. Therapeutic Potential of 5-HT2C Receptor Agonists for Addictive Disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2015 Jul;6(7):1071-88. doi: 10.1021/acschemneuro.5b00025.
 18. Berger M, Tecott LH. Serotonin System Gene Knockouts. In: Roth BL, ed. *The Serotonin Receptors: From Molecular Pharmacology to Human Therapeutics*. New Jersey: Humana Press Inc; 2006. P. 537-75. doi:10.1007/978-1-59745-080-5_19
 19. Sagi Y, Medrihan L, George K, Barney M, McCabe KA, Greengard P. Emergence of 5-HT5A signaling in parvalbumin neurons mediates delayed antidepressant action. *Mol Psychiatry*. 2020;25:1191-201. doi: 10.1038/s41380-019-0379-3.
 20. De Jong IEM, Mørk A. Antagonism of the 5-HT6 receptor – Preclinical rationale for the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2017 Oct;125:50-63. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.07.010.
 21. Helland-Riise SH, Vindas MA, Johansen IB, Nadler LE, Weinersmith KL, Hechinger RF, et al. Brain-encysting trematodes (*Euhaplorchis californiensis*) decrease raphe serotonergic activity in California killifish (*Fundulus parvipinnis*). *Biol Open*. 2020 Jul;9(7):bio049551. doi: 10.1242/bio.049551.
 22. McBurney-Lin J, Lu J, Zuo Y, Yang H. Locus coeruleus-norepinephrine modulation of sensory processing and perception: A focused review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Oct;105:190-9. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.06.009.
 23. Cirelli C, Tononi G. Locus Coeruleus Control of State-Dependent Gene Expression. *J Neurosci*. 2004 Jun;24(23):5410-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0949-04.2004.
 24. Benarroch EE. Locus coeruleus. *Cell Tissue Res*. 2018 Jul;373(1):221-32. doi: 10.1007/s00441-017-2649-1.
 25. Bekdash RA. The Cholinergic System, the Adrenergic System and the Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan;22(3):1273. doi: 10.3390/ijms22031273.
 26. Berridge CW, Schmeichel BE, España RA. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. *Sleep Med Rev*. 2012 Apr;16(2):187-97. doi: 10.1016/j.smrv.2011.12.003.
 27. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Rev*. 2003 Apr;42(1):33-84. doi: 10.1016/s0165-0173(03)00143-7.
 28. Maletic V, Eramo A, Gwin K, Offord SJ, Duffy RA. The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2017 Mar;8:42. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00042.
 29. Liu Y-R, Loh E-W, Lan T-H, Chen S-F, Yu Y-H, Chang Y-H, et al. ADRA1A gene is associated with BMI in chronic schizophrenia patients exposed to antipsychotics. *Pharmacogenomics J*. 2010 Feb;10(1):30-9. doi: 10.1038/tj.2009.55.
 30. Stone EA, Lin Y, Sarfraz Y, Quartermain D. Marked behavioral activation from inhibitory stimulation of locus coeruleus α 1-adrenoceptors by a full agonist. *Brain Res*. 2009 Sep;1291:21-31. doi: 10.1016/j.brainres.2009.07.049.
 31. Santana N, Mengod G, Artigas F. Expression of α (1)-adrenergic receptors in rat prefrontal cortex: cellular co-localization with 5-HT(2A) receptors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013 Jun;16(5):1139-51. doi: 10.1017/S1461145712001083.
 32. Domyancic AV, Morilak DA. Distribution of α 1A adrenergic receptor mRNA in the rat brain visualized by in situ hybridization. *J Comp Neurol*. 1997 Sep;386(3):358-78. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19970929)386:3<358::aid-cne3>3.0.co;2-0.
 33. Doze VA, Papay RS, Goldenstein BL, Gupta MK, Collette KM, Nelson BW, et al. Long-Term α 1A-Adrenergic Receptor Stimulation Improves Synaptic Plasticity, Cognitive Function, Mood, and Longevity. *Mol Pharmacol*. 2011 Oct;80(4):747-58. doi: 10.1124/mol.111.073734.
 34. Day HE, Campeau S, Watson SJ, Akil H. Distribution of α 1a-, α 1b- and α 1d-adrenergic receptor mRNA in the rat brain and spinal cord. *J Chem Neuroanat*. 1997 Jul;13(2):115-39. doi: 10.1016/s0891-0618(97)00042-2.
 35. Luhrs L, Manlapaz C, Kedzie K, Rao S, Cabrera-Ghayouri S, Donello J, et al. Function of brain α 2B-adrenergic receptor characterized with subtype-selective α 2B antagonist and KO mice. *Neuroscience*. 2016 Dec;339:608-21. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.10.024.
 36. Hopwood SE, Stamford JA. Noradrenergic modulation of serotonin release in rat dorsal and median raphe nuclei via α 1 and α 2A adrenoceptors. *Neuropharmacology*. 2001 Sep;41(4):433-42. doi: 10.1016/s0028-3908(01)00087-9.
 37. Shi G, Xing L, Wu D, Bhattacharyya BJ, Jones CR, McMahon T, et al. A Rare Mutation of β 1-Adrenergic Receptor Affects Sleep/Wake Behaviors. *Neuron*. 2019 Sep;103(6):1044-55. doi: 10.1016/j.neuron.2019.07.026.
 38. O'Dell TJ, Connor SA, Guglietta R, Nguyen PV. β -Adrenergic receptor signaling and modulation of long-term potentiation in the mammalian hippocampus. *Learn Mem*. 2015 Aug;22(9):461-71. doi: 10.1101/lm.031088.113.
 39. Laureys G, Clinckers R, Gerlo S, Spooren A, Wilczak N, Kooijman R, et al. Astrocytic β 2-adrenergic receptors: From physiology to pathology. *Prog Neurobiol*. 2010 Jul;91(3):189-99. doi: 10.1016/j.pneurobio.2010.01.011.

Submitted 27.04.2023

Accepted 24.08.2023

Сведения об авторах:

О.В. Белявский – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,

E-mail: beloleg89@gmail.com – Белявский Олег Викторович;

Е.С. Пашинская – к.б.н., доцент, начальник научно-образовательного центра «Центр молекулярно-генетических и биотехнологических исследований», Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

В.В. Побяржин – к.б.н., доцент кафедры биологии и фармацевтической ботаники, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Information about authors:

A.V. Bialiauski – postgraduate of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University,

E-mail: beloleg89@gmail.com – Aleg V. Bialiauski;

E.S. Pashinskaya – Candidate of Biological Sciences, associate professor, head of the Scientific and Educational Center "Center for Molecular Genetic and Biotechnological Research", Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

V.V. Pabiarzhyn – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Biology & Pharmaceutical Botany, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.