

- нарушение структуры клеточных мембран и повреждение мембранных рецепторов.

Выводы

1. Введение алкоголя в организм сопровождается многочисленными метаболическими нарушениями во многих органах и тканях, в частности, в скелетной мускулатуре.

2. Учитывая, большой удельный вес, а также важность в осуществлении жизнедеятельности всего организма мышечной ткани, нарушения в ней при алкогольной интоксикации имеют значение при осуществлении лечебных мероприятий у пациентов с алкоголизмом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелевич, С. В. Алкоголь и углеводный обмен / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2018. – 139 с.

РОЛЬ ИЗОФОРМ АДЕНИЛАТЦИКЛАЗ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Литвинчук А.В., Авраменко А.А., Баранова Д.С.

*Гомельский государственный медицинский университет,
Гомель, Республика Беларусь*

Актуальность. В статье систематизированы современные представления о молекулярных механизмах, лежащих в основе дисфункции различных изоформ аденилатциклаз (АЦ) при патологических состояниях. Показано, что изоформы АЦ5 и АЦ6 играют определяющую роль в патогенезе сердечной недостаточности и лёгочной гипертензии, тогда как АЦ1, АЦ2 и АЦ5 вовлечены в развитие нейродегенеративных заболеваний. В онкологии изоформы АЦ3, АЦ8 и АЦ9 рассматриваются в качестве потенциальных онкогенов. Растворимая изоформа АЦ10 ассоциирована с мужским бесплодием. Обсуждаются перспективы создания изоформ-селективных модуляторов аденилатциклаз как основы для разработки персонализированных терапевтических подходов.

Цель. Обобщение и анализ современных данных о роли различных изоформ аденилатциклаз в патогенезе сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических и других заболеваний, а также определение перспективных направлений создания изоформ-селективных модуляторов.

Материал и методы. Проведён анализ научной литературы, опубликованной в период 2001–2026 гг., индексируемой в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science. Поиск выполнен используя ключевые слова: «adenylyl cyclase», «cAMP signaling», «heart failure», «neurodegenerative diseases», «cancer», «isoform-selective modulators». Для анализа отобрано 10 источников, наиболее полно отражающих молекулярные механизмы дисфункции изоформ аденилатциклазы при различных патологических

состояниях. В работе использованы методы аналитического обзора и систематизации данных.

Результаты и их обсуждение. Ферменты семейства аденилатциклаз (ADCY К.Ф.4.6.1.1.) занимают центральное положение в регуляции сигнального каскада циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), контролируя такие фундаментальные физиологические процессы, как сократительная активность миокарда, клеточная пролиферация, нейропластичность и иммунные реакции [3]. Особая значимость изоформ аденилатциклаз в персонализированной медицине: Таргетная терапия: Различные изоформы АЦ имеют разную локализацию и чувствительность к клеточным регуляторам (G-белкам, ионам кальция). Точечное воздействие на конкретную изоформу позволяет управлять патологическими процессами, не затрагивая здоровые ткани.

Модуляция компонентов цАМФ-зависимой сигнальной системы способна индуцировать обратный эпителиально-мезенхимальный переход, что сопровождается снижением миграционной активности опухолевых клеток, увеличением их чувствительности к химиотерапевтическим агентам и изменением клеточного состава опухолевого микроокружения. В геноме млекопитающих идентифицировано десять изоформ аденилатциклаз: девять мембраносвязанных (АЦ1–АЦ9) и одна растворимая (АЦ10), каждая из которых характеризуется специфическим профилем тканевой экспрессии и уникальными регуляторными механизмами [3,4]. Нарушение регуляции активности этих ферментов рассматривается в качестве одного из ключевых звеньев патогенеза широкого спектра заболеваний, включая сердечно-сосудистую, нейродегенеративную и онкологическую патологию. Настоящий обзор посвящён анализу современных представлений о патогенетической роли различных изоформ аденилатциклаз и оценке перспектив разработки изоформ-селективных терапевтических стратегий.

Роль аденилатциклаз в патологии сердечно-сосудистой системы.

В миокарде доминирующими изоформами являются АЦ5 и АЦ6, которые, несмотря на высокую степень гомологии (91,5% идентичности аминокислотных последовательностей), выполняют функционально противоположные роли. Подавление активности гена ADCY5 оказывает протективное действие в отношении ишемического повреждения миокарда, тогда как повышение экспрессии АЦ6 способствует восстановлению сократительной способности сердечной мышцы, что делает данную изоформу перспективной мишенью для разработки подходов генной терапии [5]. В отечественных исследованиях также подтверждена ключевая роль аденилатциклазной сигнальной системы в регуляции сократимости миокарда при ишемической болезни сердца [1]. В условиях гипоксической лёгочной гипертензии ключевым патогенетическим механизмом выступает S-нитрозилирование АЦ6 по остатку С1004, приводящее к ингибированию фермента. Показано, что применение форсколина позволяет восстановить активность АЦ6 в условиях гипоксии [6].

Роль аденилатциклаз в патологии нервной системы.

В центральной нервной системе дисфункция изоформ аденилатциклаз лежит в основе развития многих неврологических расстройств, включая нейродегенеративные заболевания и психические нарушения. При болезни Альцгеймера выявлено снижение экспрессии АЦ2 в гиппокампе уже на ранних стадиях заболевания. Полиморфные варианты генов ADCY2 и ADCY5 ассоциированы с повышенным риском развития болезни Паркинсона. Данные зарубежных исследований согласуются с результатами российских авторов, показавших, что полиморфизмы генов аденилатциклаз выступают в качестве значимых факторов риска нейродегенеративной патологии [2]. Активация изоформ АЦ1, АЦ5 и АЦ8 способствует регенерации нейритов (аксонов и дендритов) через стимуляцию протеинкиназы А, тогда как ингибирование АЦ1 демонстрирует терапевтическую эффективность при нейропатической боли. В отличие от традиционных методов лечения боли, которые часто имеют значительные побочные эффекты, ингибиторы АС1 не ухудшают двигательные и когнитивные функции, и это делает их многообещающей (неопиоидной) альтернативой для купирования боли [7].

Роль аденилатциклаз в онкогенезе.

Более низкие уровни АС и цАМФ были зарегистрированы во многих видах рака, что способствует образованию раковых клеток и их пролиферации, снижает индукцию апоптоза в них, увеличивает неоваскуляризацию, миграцию и даже инвазию раковых клеток. Вклад аденилатциклаз в процессы канцерогенеза существенно варьирует в зависимости от типа опухоли и конкретной изоформы. Экспрессия гена АЦ4 значительно снижается при раке молочной железы. Ген АЦ3 экспрессируется сильнее в первичных опухолях поджелудочной железы и предраковых тканях, чем в здоровых тканях поджелудочной железы, в то время как экспрессия гена АЦ2 снижена в первичных опухолях и прилегающих к ним неопухолевых тканях. Уровень экспрессии АЦ3 при раке желудка коррелирует со стадией заболевания и служит прогностическим фактором выживаемости пациентов. В ряде контекстов изоформы АЦ1 и АЦ6, напротив, могут подавлять опухолевый рост, что подчёркивает необходимость селективного подхода к изучению изоформ в тканях при разработке противоопухолевых препаратов и подходов. Полиморфизм ADCY8 сопровождается риском развития глиомы (опухоль головного мозга) [8]. Молекулярные механизмы цАМФ-зависимой регуляции метаболизма в опухолевых клетках рассматриваются как перспективное направление для создания новых терапевтических подходов.

Роль аденилатциклаз при заболеваниях печени и мужском бесплодии.

Найдено, что гены АЦ (2, 3, 8 и 9) мутированы при гепатоцеллюлярной карциноме, что это может быть ключевым событием в формировании карциномы. [8]. Мутации в гене ADCY10 приводят к снижению подвижности сперматозоидов, нарушению их гиперактивации и невозможности осуществления акросомной реакции при сохранении нормальной морфологии, что служит причиной мужской инфертильности [9].

Выводы. Аденилатциклазы представляют собой семейство ферментов с широким спектром физиологических функций, и нарушение их регуляция

играет ключевую роль в развитии различных заболеваний. Приоритетным направлением современной фармакологии является создание изоформ-селективных модуляторов, способных избирательно воздействовать на отдельные представители этого семейства. К числу перспективных стратегий относят: разработку производных форсколина с селективностью в отношении АЦ5 и АЦ6 для терапии сердечно-сосудистых заболеваний; создание ингибиторов АЦ1 для лечения нейропатической боли; изоформ-специфическую модуляцию АЦ3, АЦ8 и АЦ9 в онкологии; применение ингибиторов растворимой аденилатциклазы при патологии печени и мужском бесплодии.

Несомненно, прямая модуляция аденилатциклазы является многообещающим терапевтическим путем, но для устранения побочных эффектов необходима селективность по изоформам. Интересным фактом для терапии можно рассматривать найденные связывающие холестерин мотивы (участки) в консервативных цитозольных областях изоформ АЦ. Были найдены специфичные участки связывания характерные для АЦ2, АЦ4 и АЦ7. Выполненный анализ *in silico*, показал, что производные холестерина – гидрокортизон, дексаметазон и 25-гидроксистерин могут взаимодействовать с данными мотивами, которые оказались расположенными вблизи сайта связывания форсколина в трехмерной структурах этих изоформ. Данные позволяют говорить об истинном механизме регуляции: хотя форсколин есть биологически активная добавка, он имитирует действие эндогенных регуляторов, связываясь с высококонсервативным участком АЦ в непосредственной близости от мотивов, связывающих холестерин. Это указывает на то, что в естественных условиях активность АЦ может регулироваться холестерином или его производными, что влияет на структуру и димеризацию каталитических доменов аденилатциклазы [10]. Дальнейшее углублённое изучение специфических особенностей каталитических функций изоформ аденилатциклазы на основе изучения их третичных структур, а также цАМФ-зависимых сигнальных путей будет способствовать развитию персонализированной медицины и созданию высокоселективных терапевтических средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова, Е. В. Роль сигнальной системы аденилатциклазы в регуляции сократимости миокарда при ишемической болезни сердца / Е. В. Абрамова, А. А. Смирнов, Н. В. Петрова // Кардиология. – 2022. – № 62 (5). – С. 34-41.
2. Иванов, С. В. Полиморфизмы генов аденилатциклаз как факторы риска нейродегенеративных заболеваний / С. В. Иванов, Л. А. Морозова, И. С. Федоров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – № 123 (8). – С. 52-59.
3. Type-specific regulation of adenylyl cyclase: selective pharmacological stimulation and inhibition of adenylyl cyclase isoforms/ T. Onda, Y. Hashimoto, M. Nagai [et al.] // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276, № 51. – P. 47785-47793. – doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M107233200>.

4. CO₂/HCO₃⁻ – and calcium-regulated soluble adenylyl cyclase as a physiological ATP sensor / J. H. Zippin, Y. Chen, K. C. Hess [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2013. – Vol. 288, № 46. – P. 33283-33291. – doi: 10.1074/jbc.M113.510073.
5. Adenylyl cyclase isoforms 5 and 6 in the cardiovascular system: complex regulation and divergent roles / S. Maghsoudi, R. Shuaib, B. Van Bastelaere, Sh. Dakshinamurti // Frontiers in Pharmacology. – 2024. – Vol. 15. – doi: 10.3389/fphar.2024.1370506.
6. Cattani-Cavaliere, I. One More Negative Regulator of AC6: S-Nitrosylation / I. Cattani-Cavaliere, R. S. Ostrom // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2025. – Vol. 72, № 1. – P. 12-13. – doi: <https://doi.org/10.1165/rcmb>.
7. Tomczak, Ju. Adenylyl Cyclases as Therapeutic Targets in Neuroregeneration / Ju. Tomczak, A. Kapsa, T. Boczek // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26, № 13. – P. 6081. – doi: 10.3390/ijms26136081.
8. Targeting Adenylate Cyclase Family: New Concept of Targeted Cancer Therapy / R. Guo, T. Liu, M. D. Shasaltaneh [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2022. – Vol. 12. – doi: 10.3389/fonc.2022.829212.
9. Soluble adenylyl cyclase inhibition prevents human sperm functions essential for fertilization / M. Balbach, L. Ghanem, T. Rossetti [et al.] // Molecular Human Reproduction. – 2021. – Vol. 27, № 9. – doi: 10.1093/molehr/gaab054.
10. Cholesterol Derivatives Regulate Adenylyl Cyclase 7 Activity by Binding CARC and CRAC Motifs in the Cytosolic Subunits / R. Jaroušek, P. Dad'ová, A. Litvinchuk [et al.] // ACS Omega. – 2025. – Vol. 10, № 33. – P. 37039-37052. – doi: 10.1021/acsomega.5c00741.

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ РЕТИНОИДОВ НА СИНТЕЗ КОЛЛАГЕНА И МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В СТАРЕЮЩЕЙ КОЖЕ

Маглыш С.С., Займист Т.С., Тарасенко А.В.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Актуальность. Ретиноиды – большая группа химических веществ, структурно и функционально близких к витамину А, которые играют важную роль в поддержании здоровья кожи. Они включают как природные метаболиты (ретинол, ретинальдегид, ретиновые кислоты), так и синтетические аналоги. Исследования показывают, что ретиноиды способны оказывать положительное влияние на синтез коллагена и регуляцию матриксных металлопротеиназ (ММП), что особенно актуально для стареющей кожи, подверженной фотостарению.