Литература

1. Зиновьева, О. Е. Алкогольная миопатия / О. Е. Зиновьева, Б. С. Шенкман // Неврологический журнал. – 2007. – № 5. – С. 4–8.

ХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ НЕЙРОНЫ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ КРЫСЫ

Мартысюк А.А., Юрченко П.А.

Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. Бонь Е.И.
Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Холинергическая система представляет собой одну из ключевых нейромедиаторных систем головного мозга, играющую важнейшую роль в регуляции множества физиологических функций. Нейроны, вырабатывающие ацетилхолин, широко распределены и проецируются по всей центральной нервной системе. У млекопитающих ядра, образующие холинергическую систему, обычно делятся на семь отдельных комплексов [1]. Холинергические синапсы повсеместно распространены в ЦНС человека. Их высокая плотность в таламусе, стриатуме, лимбической системе и неокортексе позволяет предположить, что холинергическая передача критически важна для памяти, обучения, внимания и других высших функций мозга. Несколько направлений исследований предполагают дополнительную роль холинергических систем в общем гомеостазе и пластичности мозга [2]. Особый интерес представляет медиальная холинергическая система хабенулы, которая предоставляет потенциальные терапевтические мишени для лечения симптомов отмены никотина, наркотической зависимости и различных расстройств настроения [3]. Примерно у трети людей с диагнозом большого депрессивного расстройства также есть расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, что подчеркивает важность изучения этой системы [1].

Цель. Провести комплексный анализ современных данных о структурной организации, функциональных особенностях и патофизиологии холинергической системы головного мозга, а также систематизировать информацию о ее роли в развитии нейродегенеративных и нейропсихиатрических заболеваний, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона, наркоманию и депрессивные расстройства.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели был проведен систематический анализ современных научных источников. Были проанализированы работы, посвященные роли холинергической системы в процессах обучения, памяти, внимания и формирования зависимости.

Результаты и их обсуждение. Ацетилхолин является основным нейромедиатором в головном мозге, проявляющим активность по всей коре головного мозга, базальным ганглиям и базальному отделу переднего мозга. Синтез ацетилхолина зависит от критического субстрата - холина, а также ацетилкофермента А, который образуется в результате расщепления глюкозы через цикл Кребса. Фермент холинацетилтрансфераза катализирует конечную

Репозиторий ГрГМУ

стадию синтеза ацетилхолина. После высвобождения в синаптическую щель ацетилхолин связывается с постсинаптическими рецепторами (мускариновыми M1 и никотиновыми), осуществляя передачу нервного импульса. Избыток нейромедиатора расщепляется ферментом ацетилхолинэстеразой на холин и ацетат, которые возвращаются по механизму обратного захвата для рециркуляции [2]. Исследование Карраско и соавт. продемонстрировало сложную трехмерную пространственную организацию 14 000 холинергических нейронов, экспрессирующих холинацетилтрансферазу в подкорковых ядрах переднего мозга мыши [3]. Применение теории точечных процессов и методов обработки сигналов графов выявило три фундаментальных топологических принципа организации холинергической системы. Во-первых, холинергическое межнейронное расстояние неравномерно распределено в различных областях мозга. В перегородке, бледном шаре, прилежащем ядре и хвостатом путамене холинергические нейроны демонстрируют кластеризованное распределение, в то время как в базальном ядре наблюдается более регулярная пространственная организация. Во-вторых, даже при учете аксональных пучков, составляющих четверть объема хвостатого путамена, пространственное распределение холинергических нейронов сохраняет кластеризованный характер. В-третьих, количество холинергических нейронов варьирует в зависимости от объема конкретной области мозга, но объем тела клетки остается постоянным на протяжении нескольких областей [2]. Холинергическая проекционная система базального переднего мозга исторически разделена на группы Ch1-Ch4 в зависимости от локализации клеточных тел и паттернов проекций. Ch1 и Ch2 (медиальная перегородка и ядро вертикальной диагональной полосы) проецируются в гиппокамп, Ch3 (горизонтальное диагональное ядро) – в обонятельную луковицу, а Ch4 (базальное ядро) – в кору и миндалевидное тело [4]. Однако современные исследования показывают существование дополнительной организации внутри каждой из этих групп. Холинергические интернейроны демонстрируют значительное разнообразие в своей физиологии, морфологии и связях, что предполагает существование функционально значимых подгрупп [4]. Холинергическая гипотеза болезни Альцгеймера основана на прогрессирующей потере лимбической и неокортикальной холинергической иннервации. Нейрофибриллярная дегенерация в базальном отделе переднего мозга считается основной причиной дисфункции и гибели холинергических нейронов, приводящей к широко распространенной пресинаптической холинергической денервации. Ингибиторы холинэстеразы, увеличивающие доступность ацетилхолина в синапсах головного мозга, доказали свою клиническую эффективность в лечении деменции при болезни Альцгеймера [2]. Особый интерес представляет хабенула - небольшая двусторонняя структура мозга, расположенная в дорсальном конце промежуточного мозга [2]. Медиальная хабенула содержит холинергические нейроны и проецируется в межножковое ядро через пучок ретрофлексуса [1]. Исследования показывают, что медиальная хабенула играет важную роль в возникновении аверсивных состояний при абстиненции от опиоидов и алкоголя [3]. В контексте никотиновой зависимости было установлено, что субъединица

Репозиторий ГрГМУ

α5 никотиновых рецепторов, экспрессируемая в медиальной хабенуле, опосредует ингибирование потребления никотина [4]. В полосатом теле холинергические интернейроны составляют всего ~3% нейрональной популяции, но играют важнейшую роль в регуляции стриарных функций [1]. Холинергические интернейроны модулируют активность нейронов полосатого тела через мускариновые (M1-M5) и никотиновые рецепторы [3]. Дисбаланс между дофаминергической и холинергической системами в стриатуме лежит в основе патофизиологии паркинсонизма и расстройств, вызванных злоупотреблением психоактивными веществами [4]. При болезни Паркинсона холинергическая денервация коррелирует с когнитивным снижением, причем атрофия в базальном переднем мозге предсказывает прогрессирование когнитивного дефицита [3].

Выводы. Таким образом, несмотря на значительный прогресс в изучении холинергической системы, многие аспекты ее организации и функционирования остаются не до конца понятными. Механизмы генерации субпопуляций холинергических нейронов с различными проекционными паттернами, связями и физиологическими свойствами требуют дальнейшего изучения. Патологические изменения холинергической системы при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезни Альцгеймера и Паркинсона, носят сложный характер и должны рассматриваться в контексте комплексных нейротрансмиттерных нарушений. Топографически различные изменения холинергической системы отражают ее дифференциальную уязвимость и коррелируют с специфическими клиническими проявлениями. Перспективными направлениями будущих исследований являются изучение молекулярных механизмов холинергической гетерогенности, разработка методов селективного воздействия на различные холинергические субпопуляции, а также углубленное изучение роли холинергической системы в межнейрональной коммуникации при физиологических и патологических состояниях. Понимание факторов, определяющих устойчивость и уязвимость холинергических цепей при патологическом старении и нейродегенерации, является важным для разработки эффективных терапевтических стратегий следующего поколения.

Литература

1. Allaway, K. C. Developmental specification of forebrain cholinergic neurons / K. C. Allaway, R. Machold // Developmental Biology. – 2017. – Vol. 421, № 1. – P. 1–7.

2. Cholinergic neurons of the rat nervous system / E. I. Bon, N. Y. Maksimovich, N. I. Otlivanchik [et al.] // Clinical Trials and Clinical Research. – 2025. – Vol. 4, № 2. – P. 1-7.

3. Three-dimensional spatial analyses of cholinergic neuronal distributions across the mouse septum, nucleus basalis, globus pallidus, nucleus accumbens, and caudate-putamen / A. Carrasco, D. E. Oorschot, P. Barzaghi, J. R. Wickens // Neuroinformatics. – 2022. – Vol. 20, № 4. – P. 1121–1136.

4. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease / H. Hampel, M. M. Mesulam, A. C. Cuello [et al.] // Brain. – 2018. – Vol. 141, № 7. – P. 1917–1933.

Репозиторий ГрГМУ