

ОГЛЯДИ

УДК 612.825.8:616.89-008.46+577.352.4

О.П. Костюк, Т.Ю. Король, С.В. Король, С.В. Романенко, В.О. Пінченко,
П.Г. Костюк

Зміна кальцієвої сигналізації як один з механізмів патогенезу хвороби Альцгеймера та діабетичної полінейропатії

В огляді описується вплив пептиду β -амілоїду на функціональну активність внутрішньоклітинних і плазмалемних кальційрегулювальних структур нейронів культури гіпокампа щурів: мітохондрій і потенціалкерованих кальцієвих каналів відповідно. Проведено порівняльний аналіз значення плазмалемальних структур для перебігу таких нейродегенеративних захворювань, як діабетична полінейропатія та хвороба Альцгеймера.

Ключові слова: мітохондрія, хвороба Альцгеймера, діабетична полінейропатія, нейродегенеративні захворювання, нейрони, гіпокамп, амілоїд, плазматичні кальцієві канали, кальцій.

ВСТУП

Іони кальцію мають велике значення для функціонування клітин взагалі і нейронів зокрема. Вони відіграють важливу роль в опосередкуванні таких процесів, як екзоцитоз, синаптична передача, транскрипція генів, синаптична пластичність і багато інших. Концентрація кальцію всередині клітини змінюється завдяки функціонуванню не тільки різноманітних мембранних каналів, але й внутрішньоклітинних кальційрегулювальних структур (ендоплазматичного ретикулума, мітохондрій) і кальційзалежних АТФаз. Концентрація кальцію всередині клітини підтримується на низькому рівні внаслідок функціонування вищезгаданих структур і становить у середньому 100 нм [1]. Дослідження останніх десяти років дають підґрунтя вважати, що мітохондрії беруть безпосередню участь у регуляції вмісту внутрішньоклітинного кальцію не тільки у

фізіологічних умовах, але і при різних патологічних станах [32].

Відома ціла низка нейродегенеративних хвороб, які супроводжуються змінами кальцієвої сигналізації, серед яких є хвороба Альцгеймера (ХА) та діабетична полінейропатія. Основними нейропатологічними характеристиками ХА є наявність у мозку хворих характерних нейрофібрилярних філаментів (утворених з патологічно видозміненого τ -білка, що входить до складу цитоскелета), сенільних бляшок, основним структурним компонентом яких є β -амілоїд ($A\beta$), а також вираженою дегенерацією нейронів переважно в ділянці гіпокампа та базальних ядер Мейнарта [2, 37]. Процеси нейродегенерації, асоційовані з ХА, залучають складну систему клітинних і молекулярних взаємодій, включаючи компоненти збуджувальної відповіді, зміну виділення нейротрансмітерів, ексайтотоксичне та окисне пошкодження, що призводить до мета-

© О.П. Костюк, Т.Ю. Король, С.В. Король, С.В. Романенко, В.О. Пінченко, П.Г. Костюк

болічних порушень, патологічних відкладень білка, цитоскелетних аномалій і зміну синаптичної пластичності (наприклад, співвідношення процесів довготривалої потенціації та довготривалої депресії з перевагою на останню).

A β являє собою пептид розміром 42 амінокислотних залишків [16, 25], який продукується при розщепленні доволі великого мембранного білка – білка-попередника амілоїду (від англ. amyloid precursor protein – APP). Точні функції як APP, так і A β невідомі, але найбільш імовірним є те, що вони беруть безпосередню участь у синаптогенезі. В організмі людини в умовах як норми, так і патології була виявлена велика кількість різновидів цього пептиду, котрі відрізняються між собою довжиною амінокислотного ланцюга. Експериментально було показано, що при ХА збільшується концентрація довших молекул амілоїдів, а саме молекул з 42 амінокислотними залишками (A β_{1-42}) [10]. Останній наявний у надлишку в мозку, може проявляти нейротоксичні властивості: викликати продукування великої кількості вільних радикалів, збільшувати число активних форм кисню, призводити до пошкодження дендритів нервових клітин, індукувати апоптоз і некроз нейронів, порушувати кальцієвий гомеостаз, зокрема, через збільшення вивільнення кальцію з внутрішньоклітинних депо (наприклад, ендоплазматичного ретикулума) [20], а також через канали, сформовані самим A β [17]. Бласс та Гібсон були одними з перших, хто запропонував ідею того, що ХА обов'язково супроводжується порушенням енергетичного метаболізму нейрона [12].

В основі діабетичної полінейропатії лежать сильно виражена гіперглікемія, порушення гліколізу, оксидативний стрес, що призводить до продукування вільних радикалів і порушення функції кальцій-регулювальних структур.

Таким чином, дуже важливим науковим питанням є визначення зміни у функціо-

нуванні потенціалкерованих кальцієвих каналів плазматичної мембрани та їх електрофізіологічних характеристик і кальційзахоплювальної функції мітохондрій у культивованих нейронах гіпокампа щурів за умов 24-годинної інкубації з A β_{1-42} , а також провести порівняння з другим видом нейродегенеративного захворювання – діабетичною полінейропатією.

Проведені нами вимірювання цитоплазматичного базального вмісту Ca²⁺ ([Ca²⁺]_i) у культивованих нейронах гіпокампа після 24-годинної інкубації їх з A β_{1-42} показало, що в стані спокою цей показник був достовірно підвищеним: середній рівень [Ca²⁺]_i в контрольних умовах становив 71,7 нмоль/л \pm 5,4 нмоль/л, а після інкубації з A β_{1-42} він був приблизно вдвічі більшим: 153,4 нмоль/л \pm 11,5 нмоль/л (P<0,05). Таке саме підвищення базального вмісту кальцію було показане на культурі кортикальних нейронів [31]. Однією з причин збільшення його концентрації, можливо, міг бути вхід Ca²⁺ з позаклітинного середовища через канали, сформовані самим A β_{1-42} . Адже в експериментах *in vitro* було встановлено, що A β_{1-40} може формувати кальційпроникні пори в ліпідних бішарах [4]. Також Kawahara та Kuroda показали, що A β_{1-40} формує катіонселективні «канали» в мембранах клітин клітинної лінії GT1-7 з провідністю 50–500 пСм. Активність цих каналів пригнічувалась додаванням 250 мкмоль/л цинку в базовий розчин, в той час як о-фенантролін (хелатор цинку) відновлював її [17]. Подібні результати були одержані також на кортикальних нейронах щурів при використанні A β_{25-35} за допомогою методу patch-clamp у конфігурації perforated patch-clamp. В останньому випадку A β_{25-35} у концентрації понад 10 нмоль/л призводить до виникнення повільного вхідного струму [11]. При цукровому діабеті відповідного підвищення вмісту базального кальцію не спостерігалось.

При дослідженні впливу мітохондрій на амплітуду та кінетику кальцієвих сигналів

ми використовували позаклітинну аплікацію СССР – протонофора, що у концентрації 1–10 мкмоль/л викликає руйнування протонного градієнта на внутрішній мембрані мітохондрій та блокує роботу уніпортера, що в свою чергу призводить до порушення акумулювання ними цитозольного кальцію та підвищення його концентрації у цитоплазмі. Після деполяризації мембрани клітини гіперкалієвим розчином у контрольних умовах амплітуда кальцієвого транзйєнта становила $508 \text{ нмоль/л} \pm 30 \text{ нмоль/л}$ ($n = 15$). При деполяризації ж контрольних клітин гіперкалієвим розчином за наявності СССР (10 мкмоль/л) додатково підвищувався $[\text{Ca}^{2+}]_i$, амплітуда якого достовірно перевищувала (на $23\% \pm 3\%$) величину кальцієвого транзйєнта без СССР, сягаючи значення $625 \text{ нмоль/л} \pm 39 \text{ нмоль/л}$ ($P < 0,05$, $n = 15$). Крім того, уповільнювалася фаза спаду транзйєнта, особливо протягом перших кількох десятків секунд. Це вказує на те, що мітохондрії певною мірою обмежують амплітуду кальцієвого транзйєнта, загальмовуючи його початкову фазу. Швидше за все, концентрація Ca^{2+} у мітохондріях зростає під час фази наростання кальцієвого транзйєнта. Це також може свідчити про наявність певного зв'язку між активністю мітохондрій та функціонуванням каналів плазматичної мембрани.

Ми встановили, що після інкубації нейронів культури гіпокампа з $\text{A}\beta_{1-42}$ змінювалася кінетика кальцієвих сигналів, викликаних прикладанням СССР, розчиненого в гіперкалієвому розчині, порівняно з відповідними значеннями при застосуванні гіперкалієвого розчину без СССР. При зіставленні амплітуд кальцієвих транзйєнтів достовірних змін не спостерігалось на відміну від контрольних показників: при аплікації гіперкалієвого розчину вона становила $644 \text{ нмоль/л} \pm 62 \text{ нмоль/л}$, а при прикладанні гіперкалієвого розчину з СССР – $697 \text{ нмоль/л} \pm 66 \text{ нмоль/л}$ ($n = 9$). Разом з тим відбувалося збільшення півширин

кальцієвих транзйєнтів, що вказує на порушення кальційакумулюючої функції мітохондрій. Така зміна може бути зумовлена, зокрема, зниженням мітохондріального мембранного потенціалу та порушенням функції кальцієвого уніпортера.

Наші результати зіставлені з даними досліджень, які були проведені на фібробластах пацієнтів з ХА, де також було показано зниження захоплення кальцію мітохондріями та збільшення $[\text{Ca}^{2+}]_i$ [14]. Пригнічення мітохондріального метаболізму може бути зумовлене порушенням транспорту глюкози. В експериментах на культивованих нейронах кортекса та гіпокампа при застосуванні $\text{A}\beta$ було показано залежне від його концентрації порушення транспорту ^3H -дезоксиглюкози. Зниження транспорту глюкози в нейронах призводило до зменшення вмісту АТФ [24].

Також можна привести результати наших подальших досліджень, які стосувалися вивчення змін електрофізіологічних характеристик потенціалкерованих кальцієвих каналів. Після інкубації клітин культури гіпокампа з $\text{A}\beta_{1-42}$ вольт-амперні характеристики кальцієвих каналів зазнавали значних змін: амплітуда струмів через потенціалкеровані кальцієві канали достовірно збільшувалась. Усереднене максимальне значення густини струмів у контрольних умовах становило $j_{\text{HVA контр}} = -5,0 \text{ пА/пФ} \pm 0,7 \text{ пА/пФ}$ ($n=6$) при мембранному потенціалі $V_m \approx -5 \text{ мВ}$; після впливу $\text{A}\beta_{1-42}$ густина струму через високопорогові кальцієві канали становила $j_{\text{HVA A}\beta} = -8,5 \text{ пА/пФ} \approx 1,0 \text{ пА/пФ}$ ($P < 0,05$, $n=12$) при мембранному потенціалі $V_m \approx -15 \text{ мВ}$. Таким чином, інкубація нейронів культури гіпокампа з $\text{A}\beta_{1-42}$ призводила до збільшення амплітуди струму через потенціалкеровані кальцієві канали і до зміщення їх вольт-амперної характеристики у бік негативних значень мембранного потенціалу. Наші результати збігаються з експериментальними даними декількох дослідницьких груп, які за допомогою методу фіксації потенціалу

продемонстрували здатність $A\beta$ збільшувати кальцієвий струм у нейронах [8, 30] та клітинній лінії N1E [9]. Було висунуто припущення, що в цьому задіяні потенціалкеровані кальцієві канали L- та N-типу. Лі та співавт. [21] показали, що $A\beta$ також підсилює бар'єрний струм через кальцієві канали. На культурі нейронів спінальних гангліїв було продемонстровано, що $A\beta_{25-35}$ підсилює кальцієвий струм, причому високопороговий струм після інкубації зазнавав більших змін, ніж низькопороговий [13].

У разі накладання кривих стаціонарної активації та інактивації можна отримати зону їх перекривання, в якій струм ще не повністю інактивований, але при цьому може бути частково активованим. Ця властивість призводить до того, що у вузькому діапазоні потенціалів через кальцієві канали може проходити незначний стаціонарний струм, так званий „window”-струм. На рис. 1 показано криві стаціонарної активації та інактивації в контрольних умовах та після інкубації культури з $A\beta_{1-42}$. Точка α відповідає максимуму „window”-струму в нейронах культури гіпокампа у контрольних умовах. Після впливу $A\beta_{1-42}$ видно, що максимальне значення „window”-струму збільшується і зміщується в бік більш негативних значень мембранного потенціалу (рис. 1, точка δ).

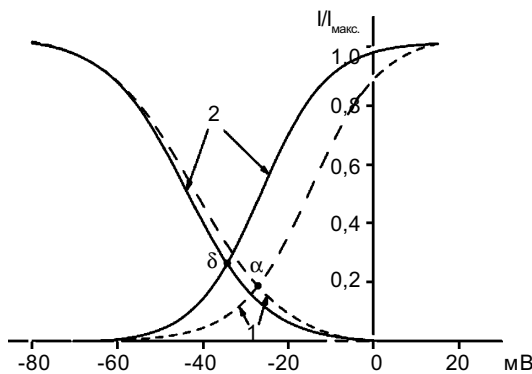


Рис. 1. Криві стаціонарної активації та інактивації інтегрального кальцієвого струму через потенціалкеровані кальцієві канали в контрольних умовах (1) і після інкубації з $A\beta_{1-42}$ (2)

Іншими словами, описане явище може бути однією з причин підвищення внутрішньоклітинного вмісту кальцію в стані спокою клітини, а також може призводити до збільшення збудливості нейронів після їх інкубації з $A\beta_{1-42}$.

При цукровому діабеті навпаки найбільших змін зазнавали лише струми через потенціалкеровані кальцієві канали T-типу (рис. 2).

При цукровому діабеті з концентрацію зовнішньоклітинного кальцію 5 ммоль/л щільність кальцієвих струмів у контрольних умовах становила $83,6 \pm 8,9$ та $32,9$ пА/пФ $\pm 5,3$ пА/пФ, у тварин з діабетом ці показники становили $69,1 \pm 19,7$ та $13,3$ пА/пФ \pm пА/пФ відповідно ($P < 0,005$).

Особливий інтерес становить група каналів TRPC6, оскільки експериментально було показано зміну їх функціональної активності при ХА [27]. Нині уже показана наявність групи TRP каналів не лише на дорсальних гангліях, а й у головному мозку. Ні відміну від них TRPV1 значно менше досліджені при цій патології. Ця група каналів переважно експресується на периферичних C та A γ сенсорних волокнах та активуються підвищенням температури, протонами, арахідоніл допаміном, анадамідом та ліпоксигеназними метаболітами.

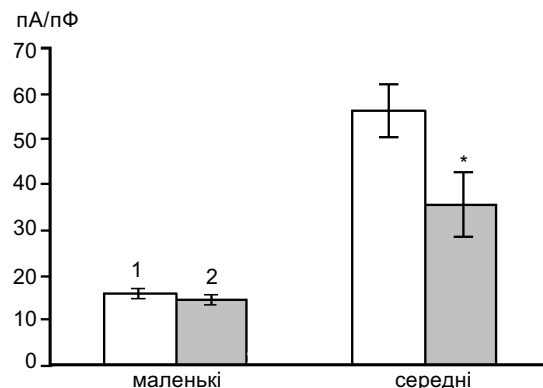


Рис. 2. Порівняння щільності низькопорогових кальцієвих струмів у нейронах малого ($d=28-30$ мкм, $C=22-26$ пФ) і середнього розміру ($d=33-35$ мкм, $C=44-52$ пФ) у контрольній групі (1) і в групі тварин з модельованим діабетом (2)

літами [34]. Сенситизація TRPV1 каналів відбувається за допомогою фосфорилування, яке зумовлене активністю G-білокзв'язаних рецепторів до таких різноманітних ендогенних факторів як простагландіни, брадикінін, глутамат, серотонін, гістамін і нервовим фактором росту [26]. Вони є катіоннеселективними каналами, хоча деякі представники переважно проникні для кальцію [7].

Нарешті, цей тип каналів чутливий до зміни трансмембранного потенціалу. Їх активація, крім всіх вищезазначених факторів, відбувається потенціалзалежним способом при значній деполяризації. Зміни температури призводять до поступових змишень потенціалзалежної активації, що в совою чергу, спричинює виникнення вхідного струму через TRPV1-канали вже при фізіологічних значеннях [36].

Як відомо, TRPV1-канали значно експресовані в гіпокампі, особливо в зоні CA1 [23] та відіграють неабияку роль у таких процесах, як зміна чутливості до рН, модуляція виділення глутамату. Крім того показано, що процес гіперлокомоції, зумовлений цією хворобою, супроводжується зниженням чутливості до капсаїцину в пірамідальних клітинах зони CA1 та посиленням процесу довготривалої депресії відносно процесу довготривалої потенціації, а також змінами електроенцефалограми [29]. Один з запропонованих механізмів цих явищ полягає у тому, що відмічений при ХА блок CB1-рецепторів може викликати активацію TRPV1-каналів за рахунок речовин ендогенного походження (наприклад, анандаміду, який підсилює десенситизацію цих каналів) [35].

До групи цих хвороб відноситься також таке хронічне ускладнення цукрового діабету, як діабетична полінейропатія. Вона характеризується наступними симптомами: гіпералгезією, яка на пізніх стадіях розвитку полінейропатії змінюється на гіпоалгезію; зміною температурних показників та

реакцій на тактильні та хімічні подразнення як в спінальних гангліях, так і в центральній нервовій системі.

Загальна характеристика TRPV1-каналів у фізіологічних процесах збігається в центральній та периферичній нервовій системі [5]. Саме цей факт чітко вказує на їх можливий внесок у розвиток приблизно однакових симптомів як при діабетичній полінейропатії, так і при ХА. Однією зі спільних рис ХА та діабетичної нейропатії є підвищення експресії вищезгаданих каналів [3, 28]. Показано також зміну процесу сенситизації каналів (внаслідок активації РКС (від англ. protein kinase C) та РКА (від англ. protein kinase A)), особливо в умовах підвищення концентрації простагландинів і брадикініну [6, 15]. Не виключено також, як і при ХА, зміна TRPV1-чутливості до таких ендогенних агентів як, наприклад, брадикініну, простагландинів, анандаміду та інших [18, 34], хоча досі не з'ясовано у якому напрямку (підсилення чи зменшення чутливості до цих ендогенних агентів). Проте на відміну від діабетичної нейропатії при ХА відбувається переважно підсилення процесів десенситизації каналів. Особливе значення має зміна чутливості нейронів первинних дорзальних гангліїв (малих і середніх) та пірамідальних клітин гіпокампа до нейтрофічного фактора росту, який серед інших причин призводить до нейродегенеративних змін у першому та другому випадках [3]. При діабетичній нейропатії, як і при ХА також спостерігаються зміни енцефалограми і дегенерація аксонів.

В умовах полінейропатії відмічаються фази гіпо- і гіпералгезії. В їх основі лежить зміна активності TRPV1-каналів. Основою зміни активності TRPV1-каналів буде різниця у процесах сенситизації та десенситизації каналів і, можливо, відмінності у впливі ендогенних лігандів та змінами у транз'єнтному підвищенні $[Ca^{2+}]_i$ (слід зазначити, що всі вищезазначені фактори

модулюють процес надходження кальцію через TRPV1-канали та, відповідно, його накопичення в клітині).

У зв'язку з вищезазначеними питаннями нами було проведено дослідження капсаїцинзумовлених змін $[Ca^{2+}]_i$ у контрольних умовах та в умовах полінейропатії при стрептозотиніндукованому цукровому діабеті.

Порівняння значень амплітуд, тривалості та тривалості на рівні половини амплітуди (півширини) капсаїциніндукованих кальцієвих транзентів у первинних сенсорних нейронах щурів в контрольних умовах із відповідними кальцієвими тразієнтами у щурів з стрептозотиніндукованим діабетом, що виявляли наявність полінейропатії [33], показує зменшення їх амплітуди на 13 %, та збільшення тривалості на 2,4 %, та півширини – на 19,3% відповідно (рис.3).

Отже, базальний вміст кальцію у тварин з діабетичною нейропатією не змінюється на відміну від його показників при клітинній моделі ХА [19]. Тобто готовність пірамідальних клітин до розвитку апоптозу значно вища, ніж у нейронах первинних дорсальних гангліїв при діабетичній нейропатії у гіпоалгезичній фазі, яка настає на більш пізніх стадіях діабету.

Хоча ми не проводили аналогічних досліджень на пірамідальних клітинах гіпокампа, на підставі вищепредставлених літературних даних можна припустити, що зміни параметрів кальцієвих тразієнтів (тривалість, напівширина) у тварин з цукровим діабетом можуть приблизно збігатися з такими у разі клітинної моделі ХА.

Цей висновок певною мірою підтверджується тим, що у тварин з діабетом також відмічається зміни потенціалкеро-ваних каналів (переважно високопорогових) [22], як і при клітинній моделі ХА, але дещо у різних ракурсах. Якщо при ХА чітко показана зміна високопорогових кальцієвих каналів і стоїть під питанням зміна функціонування низькопорогових каналів [19], то при діабетичній нейропатії кальцієві канали Т-типу суттєво змінюються. Крім того, процес інактивації потенціалкеро-ваних кальцієвих каналів не змінюється так значно при діабетичній полінейропатії, як при ХА. Таким чином, хоча в обох випадках відмічається зміна характеристик вольт-амперних кривих потенціалкеро-ваних кальцієвих каналів, але вона носить різний характер. Ці порушення можуть свідчити про суттєву різницю між амплітудами кальцієвих струмів, мембранного потен-

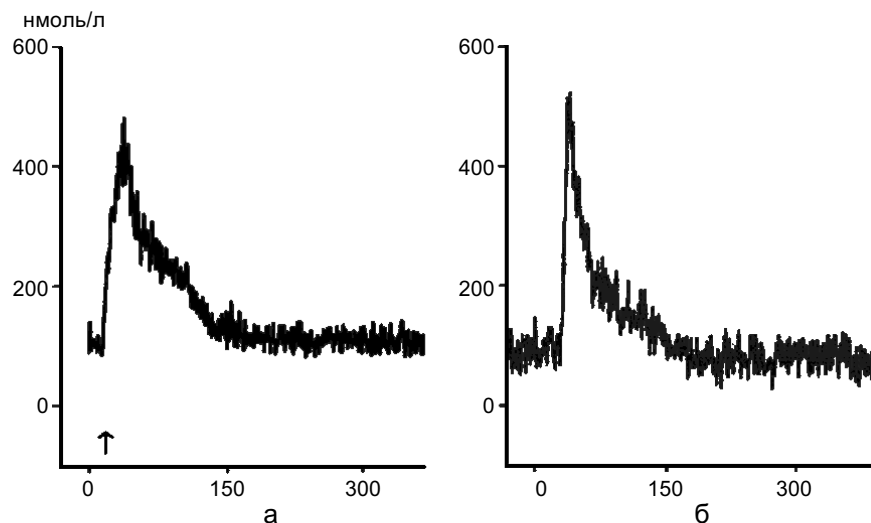


Рис. 3. Приклади капсаїцинзумовлених кальцієвих транзентів у нейронах дорсальних гангліїв щурів в контрольних умовах (а) та при експериментальному стрептозотиніндукованому цукровому діабеті (б)

ціалу або про зміну структури пору-
творювальних білків кальцієвих каналів
при цих захворюваннях.

З іншого боку, за даними літератури
відмічено практично ідентичні зміни функ-
ціонування рецепторкерованих NMDA-
каналів. Як при ХА, так і при діабетичній
полінейропатії спостерігається порушення
виділення глутамату (в бік збільшення). В
зв'язку з цим є доцільним застосування
блокаторів NMDA-каналів, оскільки на
певному етапі розвитку цих хвороб такі
зміни у виділенні нейротрансмітера можуть
привести до апоптозу нейронів.

Таким чином, приведені факти вка-
зують на те, що патологічні зміни у
нейронах як при ХА, так і при діабетичній
полінейропатії можуть зумовлюватись
негативними впливами на структури плаз-
матичної мембрани, відповідальні за
проникнення іонів кальцію всередину
клітини з зовнішнього середовища, так і
порушення мітохондріального метаболізму.
Отже, у патогенезі нейродегенеративних
захворювань можна знайти спільні риси,
проте їх наявність ще не може бути ознакою
суцільних спільних ланок у механізмах
розвитку цих патологічних станів.

**Е.П. Костюк, Т.Ю. Король, С.В. Король,
С.В. Романенко, В.О. Пинченко, П.Г. Костюк**

ИЗМЕНЕНИЕ Кальциевой СИГНАЛИЗАЦИИ КАК ОДИН ИЗ МЕХАНИЗМОВ ПАТОГЕНЕЗА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

В обзоре описывается влияние пептида β -амилоида на
функциональную активность внутриклеточных и плазмалем-
мных кальцийрегулирующих структур нейронов
культуры гиппокампа крыс: митохондрий и потенциал-
управляемых кальциевых каналов плазматической
мембраны соответственно. Проведено сравнительный
анализ изменения плазматических структур таких
нейродегенеративных заболеваниях, как болезнь Альц-
геймера и диабетическая полинейропатия.

Ключевые слова: митохондрия, болезнь Альцгеймера,
диабетическая полинейропатия, нейродегенеративные
заболевания, гиппокамп, амилоид, кальциевые каналы
плазматической мембраны, кальций.

**E.P. Kostyuk, T.Yu. Korol, S.V. Korol, C. Romanenko,
V.O. Pinchenko, P.G. Kostyuk**

ALTERATION OF CALCIUM SIGNALING AS ONE OF THE PATHOGENESIS MECHANISMS OF SUCH NEURODEGENERATIVE DISEASES AS ALZHEIMER'S DISEASE AND DIABETIC POLYNEUROPATHY.

This review is devoted to the action of amyloid- β peptide on
the functional activity of intracellular and plasmalemmal
calcium-regulated structures in cultured hippocampal neurons:
mitochondria and voltage-gated calcium channels. A
comparative analysis of relative changes of plasmalemmal
structures in such neurodegenerative diseases as Alzheimer's
illness and diabetic neuropathy has been made.

Key words: mitochondrion, Alzheimer's disease, diabetic
neuropathy, neurodegenerative disease, neurons, hippocam-
pus, plasmalemmal calcium channels, calcium.

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy
of Sciences of Ukraine, Kyiv*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Костюк П.Г., Зима В.Л., Магура І.С., Мирошніченко
М.С., Шуба М.Ф. Біофізика.– К.: Обереги, 2008. – 544 с.
2. Яхно Н.Н., Преображенская И.С. Болезнь Альц-
геймера: патогенез, клиника, лечение // Рус.
мед.журн. – 2002. – **10**. – Р. 1143–1146.
3. Anand U., Otto W.R., Casula M.A., Day N.C., Davis
J.B., Bountra C., Birch R., Anand P. The effect of
neurotrophic factors on morphology, TRPV1 expres-
sion and capsaicin responses of cultured human DRG
sensory neurons // *Neurosci.Lett.* – 2006. – **399**. –
Р. 51–56.
4. Arispe N., Rojas E., Pollard H.B. Alzheimer disease
amyloid beta protein forms calcium channels in bi-
layer membranes: blockade by tromethamine and
aluminum // *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* – 1993. – **90**. –
Р. 567–571.
5. Caterina M.J., Schumacher M.A., Tominaga M., Rosen
T.A., Levine J.D., Julius D. The capsaicin receptor: a
heat-activated ion channel in the pain pathway // *Nature.*
– 1997. – **389**. – Р. 816–824.
6. Cesare P., McNaughton P. A novel heat-activated
current in nociceptive neurons and its sensitization by
bradykinin // *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* – 1996. – **93**. –
Р. 15435–15439.
7. Clapham D.E. TRP channels as cellular sensors // *Nature.*
– 2003. – **426**. – Р. 517–524.
8. Cook D.G., Li X., Cherry S.D., Cantrell A.R. Presenilin
1 deficiency alters the activity of voltage-gated Ca²⁺
channels in cultured cortical neurons // *J.Neurophysiol.*
– 2005. – **94**. – Р. 4421–4429.
9. Davidson R.M., Shajenko L., Donta T.S. Amyloid beta-
peptide (A beta P) potentiates a nimodipine-sensitive
L-type barium conductance in N1E-115 neuroblastoma

- cells // *Brain Res.* – 1994. – **643**. – P. 324–327.
10. Hooper N.M. Alzheimer's disease: methods and protocols.: Humana press Inc, 2002.
 11. Furukawa K., Abe Y., Akaike N. Amyloid beta protein-induced irreversible current in rat cortical neurones // *Neuroreport.* – 1994. – **5**. – P. 2016–2018.
 12. Gibson G.E., Sheu K.F., Blass J.P. Abnormalities of mitochondrial enzymes in Alzheimer disease // *J. Neural Transm.* – 1998. – **105**. – P. 855–870.
 13. He L.M., Chen L.Y., Lou X.L., Qu A.L., Zhou Z., Xu T. Evaluation of beta-amyloid peptide 25-35 on calcium homeostasis in cultured rat dorsal root ganglion neurons // *Brain Res.* – 2002. – **939**. – P. 65–75.
 14. Hirai K., Aliev G., Nunomura A., Fujioka H., Russell R.L., Atwood C.S., Johnson A.B., Kress Y., Vinters H.V., Tabaton M., Shimohama S., Cash A.D., Siedlak S.L., Harris P.L., Jones P.K., Petersen R.B., Perry G., Smith M.A. Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease // *J. Neurosci.* – 2001. – **21**. – P. 3017–3023.
 15. Hu H.J., Bhawe G., Gereau R.W. Prostaglandin and protein kinase A-dependent modulation of vanilloid receptor function by metabotropic glutamate receptor 5: potential mechanism for thermal hyperalgesia // *J. Neurosci.* – 2002. – **22**. – P. 7444–7452.
 16. Kang J., Lemaire H.G., Unterbeck A., Salbaum J.M., Masters C.L., Grzeschik K.H., Multhaup G., Beyreuther K., Muller-Hill B. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor // *Nature.* – 1987. – **325**. – P. 733–736.
 17. Kawahara M., Kuroda Y. Molecular mechanism of neurodegeneration induced by Alzheimer's beta-amyloid protein: channel formation and disruption of calcium homeostasis // *Brain Res. Bull.* – 2000. – **53**. – P. 389–397.
 18. Kim B.M., Lee S.H., Shim W.S., Oh U. Histamine-induced Ca²⁺ influx via the PLA(2)/lipoyxygenase/TRPV1 pathway in rat sensory neurons // *Neurosci. Lett.* – 2004. – **361**. – P. 159–162.
 19. Korol' T.I., Kostyuk O.P., Kostyuk P.H. Effect of beta-amyloid protein on calcium channels in plasma membranes of cultured hippocampal neurons // *Fiziol. Zh.* – 2009. – **55**. – P. 10–16.
 20. Leissring M.A., Paul B.A., Parker I., Cotman C.W., LaFerla F.M. Alzheimer's presenilin-1 mutation potentiates inositol 1,4,5-trisphosphate-mediated calcium signaling in *Xenopus* oocytes // *J. Neurochem.* – 1999. – **72**. – P. 1061–1068.
 21. Li W.Y., Butler J.P., Hale J.E., McClure D.B., Little S.P., Czilli D.L., Simmons L.K. Suppression of an amyloid beta peptide-mediated calcium channel response by a secreted beta-amyloid precursor protein // *Neuroscience.* – 2000. – **95**. – P. 1–4.
 22. Lopshire J.C., Nicol G.D. The cAMP transduction cascade mediates the prostaglandin E2 enhancement of the capsaicin-elicited current in rat sensory neurons: whole-cell and single-channel studies // *J. Neurosci.* – 1998. – **18**. – P. 6081–6092.
 23. Marinelli S., Vaughan C.W., Christie M.J., Connor M. Capsaicin activation of glutamatergic synaptic transmission in the rat locus coeruleus in vitro // *J. Physiol.* – 2002. – **543**. – P. 531–540.
 24. Mark R.J., Pang Z., Geddes J.W., Uchida K., Mattson M.P. Amyloid beta-peptide impairs glucose transport in hippocampal and cortical neurons: involvement of membrane lipid peroxidation // *J. Neurosci.* – 1997. – **17**. – P. 1046–1054.
 25. Masters C.L., Simms G., Weinman N.A., Multhaup G., McDonald B.L., Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1985. – **82**. – P. 4245–4249.
 26. Moriyama T., Higashi T., Togashi K., Iida T., Segi E., Sugimoto Y., Tominaga T., Narumiya S., Tominaga M. Sensitization of TRPV1 by EP1 and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins // *Mol. Pain.* – 2005. – **1**. – P. 3.
 27. Nilius B., Owsianik G., Voets T., Peters J.A. Transient receptor potential cation channels in disease // *Physiol. Rev.* – 2007. – **87**. – P. 165–217.
 28. Pabbidi R.M., Yu S.Q., Peng S., Khardori R., Pauza M.E., Premkumar L.S. Influence of TRPV1 on diabetes-induced alterations in thermal pain sensitivity // *Mol. Pain.* – 2008. – **4**. – P. 9.
 29. Pegorini S., Braidia D., Verzoni C., Guerini-Rocco C., Consalez G.G., Croci L., Sala M. Capsaicin exhibits neuroprotective effects in a model of transient global cerebral ischemia in Mongolian gerbils // *Brit. J. Pharmacol.* – 2005. – **144**. – P. 727–735.
 30. Ramsden M., Henderson Z., Pearson H.A. Modulation of Ca²⁺ channel currents in primary cultures of rat cortical neurones by amyloid beta protein (1-40) is dependent on solubility status // *Brain Res.* – 2002. – **956**. – P. 254–261.
 31. Resende R., Pereira C., Agostinho P., Vieira A.P., Malva J.O., Oliveira C.R. Susceptibility of hippocampal neurons to Abeta peptide toxicity is associated with perturbation of Ca²⁺ homeostasis // *Ibid.* – 2007. – **1143**. – P. 11–21.
 32. Rizzuto R., Brini M., Murgia M., Pozzan T. Microdomains with high Ca²⁺ close to IP3-sensitive channels that are sensed by neighboring mitochondria // *Science.* – 1993. – **262**. – P. 744–747.
 33. Romanenko S.V., Kostyuk E.P., Kostyuk P.G. Specificity of gabapentin action in different populations of dorsal root ganglion neurons of rats with streptozotocin-induced diabetes // *Neurophysiology.* – 2009. – **41**. – P. 119–130.
 34. van der S.M., Di M., V. Endovanilloids. Putative endogenous ligands of transient receptor potential vanilloid 1 channels // *Eur. J. Biochem.* – 2004. – **271**. – P. 1827–1834.
 35. Veldhuis W.B., van der S.M., Wadman M.W., van Z.G.,

- Maccarrone M., Fezza F., Veldink G.A., Vliegenthart J.F., Bar P.R., Nicolay K., Di M., V. Neuroprotection by the endogenous cannabinoid anandamide and arvanil against in vivo excitotoxicity in the rat: role of vanilloid receptors and lipoxygenases // *J.Neurosci.* – 2003. – **23**. – P. 4127–4133.
36. Voets T., Droogmans G., Wissenbach U., Janssens A., Flockerzi V., Nilius B. The principle of temperature-dependent gating in cold- and heat-sensitive TRP channels // *Nature.* – 2004. – **430**. – P. 748–754.
37. Webster S., Bradt B., Rogers J., Cooper N. Aggregation state-dependent activation of the classical complement pathway by the amyloid beta peptide // *J.Neurochem.* – 1997. – **69**. – P. 388–398.

Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ
E-mail ekostyuk@biph.kiev.ua

Матеріал надійшов до редакції 29.06.2010