

Фосфолипиды синаптических мембран в патогенезе энцефалопатии при геморрагическом шоке (обзор)

Г. Ф. Лескова

Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии
Россия, 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8

Phospholipids of Synaptic Membranes in the Pathogenesis of Encephalopathy During Hemorrhagic Shock (Review)

Galina F. Leskova

Scientific Research Institute of General Pathology and Pathophysiology
8 Baltiyskaya Str., Moscow 125315, Russia

Коррекция клеточных повреждений головного мозга, вызванных массивной кровопотерей, является одной из наиболее трудно решаемых проблем при геморрагическом шоке, что создает необходимость изучения механизмов таких повреждений с перспективой теоретического обоснования подходов к восстановлению функциональной активности нейронов. Анализ представленных в статье данных позволяет считать, что дисрегуляция метаболизма фосфолипидов лежит в основе как структурных повреждений синаптических мембран, так и их функций, включая рецепторную сигнализацию, нарушения которой при геморрагическом шоке приводят к энцефалопатии. Коррекция фосфолипидного состава синаптических мембран имеет особую значимость для повышения эффективности лечения шокогенных нарушений функций головного мозга.

Ключевые слова: фосфолипиды; синаптические мембраны; геморрагический шок

Correction of brain cell damages caused by massive blood loss is one of the urgent problems of hemorrhagic shock, which ensures the need in clarification of mechanisms of such damages with the prospect of developing strategies to restore the functional activity of neurons. Analysis of the data presented in the review suggests that the dysregulation of phospholipid metabolism underlies both structural damage of synaptic membranes and their functions, including receptor signaling, the disturbances of which lead to encephalopathy in hemorrhagic shock. Correction of synaptic membranes phospholipid composition seems to possess a potential for increasing the effectiveness of treatment of shock-induced brain function disorders.

Keywords: phospholipids; synaptic membranes; hemorrhagic shock

DOI:10.15360/1813-9779-2019-2-99-114

Введение

Высокая ранимость ЦНС при шокогенных воздействиях определяет трудность решения проблемы восстановления ее функций при геморрагическом шоке (ГШ). Одним из важнейших элементов повреждения ЦНС в постреанимационном периоде ГШ является феномен невосстановления синаптических контактов нейронов, проявляющийся в изменении структуры пре- и постсинаптических мембран [1]. Изменения рецепторных систем, процессов генерации и трансдукции сигналов в ткани мозга при нарушениях кровообращения и постреанимационном периоде являются ведущим патогенетическим компонентом постишемической энцефалопатии [2]. Известно, что деятельность головного мозга в значительной степени

Introduction

High vulnerability of CNS during shock-producing impacts the complexity of the problem of restoring its functions during hemorrhagic shock (HS). One of the most important elements of CNS damage during HS post-resuscitative period is the phenomenon of non-recovery of neurons' synaptic contacts, which manifests as the changed structure of pre- and postsynaptic membranes [1]. Changes in the receptor systems, signal generation and transduction processes in the brain tissue during circulation failures and post-resuscitative period are the leading pathogenic component of post-ischemic encephalopathy [2]. Brain activity is known to be largely dependent on the metabolism of neuron membrane phospholipids, which are active universal neuromodulators. Phospholipid

Адрес для корреспонденции:

Галина Федоровна Лескова
E-mail: leskovagalina@rambler.ru

Correspondence to:

Galina F. Leskova
E-mail: leskovagalina@rambler.ru

определяется метаболизмом фосфолипидов нейрональных мембран, являющихся активными универсальными нейромодуляторами. Метаболиты фосфолипидов синаптических мембран нейронов эффективно активируют многие мембрано-связанные ферменты, эндоцитоз и экзоцитоз нейромедиаторов, контролируют механизмы патогенеза ряда нейродегенеративных заболеваний [3, 4]. Разрушение мембранных фосфолипидов вносит значительный вклад в гибель нейронов при патологических состояниях [5–7]. С учетом изложенного, исследование особенностей метаболизма фосфолипидов синаптических мембран в различных отделах ЦНС представляется перспективным в связи с разработкой новых подходов к лечению ГШ.

В настоящем обзоре анализируются механизмы воздействия нарушений метаболизма фосфолипидов синаптических мембран при развитии ГШ на процессы нейротрансмиссии в лобных долях головного мозга и продолговатом мозге. В лобных долях головного мозга располагается ассоциативная зона коры. Значимость изучения механизмов нарушения компенсаторных возможностей клеток продолговатого мозга при ГШ связана с участием его структур в регуляции сосудистого тонуса и в осуществлении координации процессов кровообращения и дыхания, а также с функцией регуляции активности высших отделов головного мозга. В продолговатом мозгу находятся нервные клетки, содержащие такие нейромедиаторы как ацетилхолин, катехоламины, серотонин, нейропептиды (включающие мет- и лейэнкефалин, субстанцию Р, соматостатин, нейротензин, холецистокинин, вазоактивный интестинальный пептид, панкреатический полипептид) [8], что подчеркивает сложность регуляции работы этого отдела ЦНС.

Роль метаболизма фосфатидилинозитола в компенсаторных и патологических изменениях нейротрансмиссии

Несмотря на ограниченное содержание фосфоинозитидов в клеточных мембранах, они являются решающими регуляторами клеточных функций в нервной системе, включая рецепторную сигнализацию, секрецию, эндоцитоз и выживаемость [4, 9]. Фосфоинозитиды помогают определять зоны эндоцитоза, а также фузии синаптических везикул, регулируют работу ионных каналов, активность которых лежит в основе нейрональной возбудимости [10]. Некоторые белки, участвующие в механизмах нейротрансмиссии, специфически распознают определенные мембранные фосфоинозитиды, причем состав фосфоинозитидов мембран определяет, какие белки должны закрепиться. Взаимодействие освобождающихся из пресинаптических мембран медиаторов с рецепторами постсинаптической клеточной поверхности приво-

metabolites of synaptic membranes of neurons activate effectively many membrane-linked enzymes, endocytosis and exocytosis of neurotransmitters, control pathogenic mechanisms of a number of neurodegenerative diseases [3, 4]. Destruction of membrane phospholipids contribute significantly to the death of neurons during pathological states [5–7]. It seems promising to study the peculiarities of phospholipid metabolism of synaptic membranes in different segments of CNS as new approaches to HS treatment are developing.

This review analyzes the mechanisms of action of metabolic disturbances of synaptic membrane phospholipids during HS development on neurotransmission processes in the brain frontal lobes and oblongata. The association cortex is located in the frontal lobes. The importance of studying the mechanisms of disturbed compensation abilities of oblongata cells during HS is connected with involvement of its structures in the vascular tone regulation and coordination of blood circulation and breathing processes as well as with its function of higher cerebral regulation. In oblongata there are nerve cells containing such neurotransmitters as acetylcholine, catecholamines, serotonin, neuropeptides (including Met- and Leu-enkephalin, substance P, somatostatin, neurotensin, cholecystokinin, vasoactive interstitial peptide, pancreatic polypeptide) [8], which emphasizes the complexity of this CNS segment regulation.

The Role of Phosphatidylinositol Metabolism in Compensatory and Pathological Changes of Neurotransmission

In spite of the limited phosphoinositide content in cellular membranes, phosphoinositides are decisive regulators of cell functions in the nervous system including receptor signaling, secretion, endocytosis, and survivability [4, 9]. Phosphoinositides help determine endocytosis zones and fusions of synaptic vesicles; they regulate functioning of ion channels which activity underlies neuronal excitability [10]. Some proteins involved in the neurotransmission mechanisms recognize certain membrane phosphoinositides, and the membrane phosphoinositide composition determines the anchorage of proteins. Interaction of mediators released from pre-synaptic membranes with receptors of post-synaptic cell surfaces produces an activated receptor-ligand complex initiating stimulation of neurotransmission along the path operating phosphorylated forms of phosphatidylinositol (PI).

The 1.6–2.0-fold drop of PI content is a common pattern of phospholipid changes in synaptic membranes of frontal lobes of the brain and oblongata at an early stage of HS (30 min from onset of blood loss) [11, 12]. Taking into account that activation of cholino- and adrenoreceptors is a factor stimulating phosphoinositide hydrolysis by phospholipase C [13–16], one can assume

дит к образованию активированного рецептор-лигандного комплекса, инициирующего стимуляцию нейротрансмиссии по пути, оперирующим фосфорилированными формами фосфатидилинозитола (ФИ).

Общей закономерностью изменений фосфолипидного состава синаптических мембран лобных долей головного мозга и продолговатого мозга на ранней стадии ГШ (30 мин от начала кровопотери) является падение содержания ФИ в 1,6–2,0 раза [11, 12]. Учитывая, что активация холино-, а также адренорецепторов является фактором стимуляции гидролиза фосфоинозитидов фосфолипазой С [13–16], можно полагать, что адренергическая и холинергическая гиперактивация, инициированная массивной кровопотерей, приводит к существенному накоплению продукта распада ФИ — инозитол-1,4,5-трифосфата, — способного активировать Ca^{2+} -каналы для захвата Ca^{2+} из внеклеточного пространства [17, 18]. Поскольку гидролиз ФИ-4-фосфата и ФИ-4,5-бифосфата может проходить при концентрациях Ca^{2+} в цитоплазме клеток, соответствующих состоянию покоя (около 10^{-7}), в то время как расщепление ФИ фосфолипазой С требует повышенных концентраций Ca^{2+} , опосредованное массивной кровопотерей начальное усиление гидролиза фосфоинозитидов необходимо для дальнейшей активации распада ФИ. Активация фосфоинозитид-чувствительной фосфолипазы С может быть также опосредована стимуляцией метаботропных глутаматных рецепторов, причем показана зависимость такой активации от поступления внеклеточного Ca^{2+} [19–21].

Вклад в обеднение синаптических мембран ФИ на начальной стадии ГШ может вносить фосфолипаза А2, проявляющая свою активность как при увеличении концентрации Ca^{2+} , так и в его отсутствии при условии наличия метаболитов ФИ [22]. Активация фосфолипазы А2 отчасти является механизмом, опосредующим изменения свойств АМРА-чувствительных глутаматных рецепторов, играя важную роль в постсинаптической модуляции нейротрансмиссии [23, 24]. Можно отметить также роль фосфолипазы А2 в усилении секреции нейротрансмиттеров в нервной системе, опосредованном независимым от Ca^{2+} освобождением жирных кислот (особенно арахидоновой) из фосфолипидов синаптических мембран, которое инициирует слияние везикул медиаторов с акцептором [25]. Считают, что фосфолипаза А2 играет решающую роль в клеточном повреждении ЦНС, учитывая ее значимость в предпочтительном гидролизе фосфолипидов, содержащих арахидоновую кислоту, обладающую исключительной как физиологической, так и патофизиологической важностью. Известно, что арахидоновая кислота является регулятором таких клеточных процессов как активация протеинкиназы С и модуляция работы ионных каналов [22, 26–28]. Она стимули-

рует адренергическую и холинергическую гиперактивацию, инициированную массивной кровопотерей, что приводит к значительному накоплению продукта распада ФИ — инозитол-1,4,5-трифосфата, — способного активировать Ca^{2+} -каналы для захвата Ca^{2+} из внеклеточного пространства [17, 18]. Поскольку гидролиз ФИ-4-фосфата и ФИ-4,5-бифосфата может происходить при концентрациях Ca^{2+} в цитоплазме клеток, соответствующих состоянию покоя (около 10^{-7}), в то время как расщепление ФИ фосфолипазой С требует повышенных концентраций Ca^{2+} , опосредованное массивной кровопотерей начальное усиление гидролиза фосфоинозитидов необходимо для дальнейшей активации распада ФИ. Активация фосфоинозитид-чувствительной фосфолипазы С может быть также опосредована стимуляцией метаботропных глутаматных рецепторов; moreover, the dependence of such activation on extracellular Ca^{2+} inflow has been shown [19–21].

Деплеция синаптической мембраны ФИ на начальной стадии ГШ может быть assisted by фосфолипазой А2, проявляющей свою активность как при увеличении концентрации Ca^{2+} , так и в его отсутствие при условии наличия метаболитов ФИ [22]. Фосфолипаза А2 активация является partly a mechanism mediating changes of properties of АМРА-чувствительных глутаматных рецепторов, играя важную роль в постсинаптической модуляции нейротрансмиссии [23, 24]. One can also note the role of фосфолипазой А2 in promoting secretion of neurotransmitters in the nervous system, which is mediated by Ca^{2+} -independent release of fatty acids (especially, arachidonic acid) from phospholipids of synaptic membranes, initiating fusion of mediators' vesicles with the acceptor [25]. Фосфолипаза А2 is believed to play a decisive role in the cellular damage of CNS, taking into account its significance in the preferential hydrolysis of phospholipids containing arachidonic acid featuring both exceptional physiological and pathophysiological importance. It is known that arachidonic acid is a regulator of such cellular processes as protein kinase C activation and modulation of ion channel function [22, 26–28]. It stimulates NMDA-receptors and assists increase of glutamate concentration in synaptic slit as its release increases and/or via reuptake inhibition [29, 30]. Arachidonic acid can render direct influence of membrane integrity, acting as a detergent.

Brain stimulation leads to increased inclusion of phosphate into inositol-containing lipids [31]. It is known that activated Ca^{2+} -binding protein – neuronal calcium sensor-1 (NCS-1), which is present both in synaptic membranes and in synaptic vesicle membranes [32, 33], interacts directly with PI-4-kinase catalyzing the initial stage of PI phosphorylation, mediating its delivery to synaptic membrane and intensifying enzyme activity [34]. This is accompanied by the increased production of PI-4-phosphate – a precursor metabolite for PI-4,5-biphosphate, which is the main substrate of phosphoinositide-sensitive phospholipase C. Phosphatidic acid directly promotes synthesis of PI-4,5-biphosphate during activation of PI-4-phosphate-5-kinase [35]. Induction of activation

рует NMDA-рецепторы, а также способствует повышению концентрации глутамата в синаптической щели при увеличении его освобождения и/или через блокаду обратного захвата [29, 30]. Арахидоновая кислота может напрямую воздействовать на целостность мембран, выступая в качестве детергента.

Стимуляция головного мозга приводит к увеличению включения фосфата в инозитол-содержащие липиды [31]. Известно, что активированный Ca^{2+} -связывающий белок — нейрональный кальциевый сенсор-1 (NCS-1), — присутствующий как в синаптических мембранах, так и в мембранах синаптических везикул [32, 33], напрямую взаимодействует с ФИ-4-киназой, катализирующей начальную стадию фосфорилирования ФИ, опосредуя ее доставку в синаптическую мембрану и повышая активность фермента [34]. При этом происходит увеличенное образование ФИ-4-фосфата — метаболита, из которого в дальнейшем образуется ФИ-4,5-бифосфат, являющийся основным субстратом фосфоинозитид-чувствительной фосфолипазы С. Фосфатидная кислота напрямую стимулирует синтез ФИ-4,5-бифосфата при активации ФИ-4-фосфат-5-киназы [35]. Индукция активации ионотропных NMDA-рецепторов запускает сигнальный каскад ФИ-3-киназы [36].

Активация ФИ-4-киназы необходима для переноса резервного пула синаптических везикул в пул, который быстро освобождается в ответ на гиперстимуляцию [37]. Изменение концентрации ФИ-4-фосфата в акцепторной мембране оказывает воздействие на физико-химические свойства окружения рецепторов и таким образом регулирует их взаимодействие с медиаторными везикулами [38]. Повышение содержания ФИ-4,5-бифосфата в синаптической мембране также способствует фузии медиаторных везикул. Связывание белков синаптических везикул с ФИ-4,5-бифосфатом определяет специфичность везикулярной фузии с мембраной [31]. ФИ-4,5-бифосфат способствует встраиванию в синаптическую мембрану адапторных белков, клатрина и других факторов эндоцитоза, включая динамин и актин-регулирующие белки. Метаболиты ФИ-4,5-бифосфата — диглицериды — контролируют этот процесс, начиная с заякоривания медиаторных везикул до их полного слияния с мембраной. В присутствии фосфатидилсерина (ФС) диглицериды активируют протеинкиназу С, регулирующую синтез и секрецию нейротрансмиттеров, а также изменение чувствительности рецепторов [39]. После эндоцитоза дефосфорилирование ФИ-4,5-бифосфата вызывает отсоединение клатрина, позволяя везикуле вступить в новый везикулярный цикл. ФИ-3,4,5-трифосфат, уровень которого в мембранах резко, но транзитивно увеличивается при клеточной стимуляции [40], во время эндоцитоза медиаторных везикул действует совместно с ФИ-4,5-бифосфа-

of ionotropic NMDA-receptors starts the signaling cascade of PI-3-kinase [36].

Activation of PI-4-kinase is necessary for transfer of the reserve pool of synaptic vesicles into the pool that releases fast in response to hyperstimulation [37]. A change in the PI-4-phosphate concentration in the acceptor membrane affects the physical and chemical properties of the receptors' environment and thus regulates their interaction with mediator vesicles [38]. The synaptic membrane PI-4,5-biphosphate content increase also assists fusion of mediator vesicles. Binding of synaptic vesicles' proteins with PI-4,5-biphosphate determines the specificity of vesicular fusion with membrane [31]. PI-4,5-biphosphate assists insertion of adaptor proteins, clathrin and other endocytosis factors, including dynamin and actin regulatory proteins, into synaptic membrane. This process is controlled by PI-4,5-biphosphate metabolites — diglycerides — starting from mediator vesicles anchoring until they are fully fused with the membrane. In the presence of phosphatidyl serine (PS), diglycerides activate protein kinase C that regulates the synthesis and secretion of neurotransmitters and alteration of receptors' sensitivity [39]. After endocytosis, PI-4,5-biphosphate dephosphorylation causes clathrin separation, allowing the vesicle to enter a new vesicular cycle. PI-3,4,5-triphosphate, which membrane content rises drastically but transiently during cell stimulation [40], acts jointly with PI-4,5-biphosphate during endocytosis of mediator vesicles, mediating insertion of proteins into the synaptic membrane [31]. The role of PI-3,4,5-triphosphate in maintaining neuron viability mediated by activation of protein kinase B (Akt) should also be noted [39].

AMPA ionotropic glutamate receptors mediate excitatory transmission in the brain. Their increase or decrease in synapses regulates the long-term synaptic plasticity such as long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD) [36]. Endocytosis of AMPA-receptors in the post-synaptic membrane is controlled by stimulation of NMDA-receptors at the background of activation of PI-4-phosphate-5-kinase $\gamma 661$ [41]. Binding with adaptor protein complex 2 (AP-2) activates PI-4-phosphate-5-kinase $\gamma 661$ to produce PI-4,5-biphosphate, which, in turn, intensifies AP-2 insertion into the synaptic membrane. By mediating insertion of components involved in the endocytosis mechanism into synaptic membranes, PI-4,5-biphosphate stimulates the clathrin-dependent endocytosis of AMPA-receptors. A number of mechanisms underlying regulation of the transfer of AMPA-receptors into the post-synaptic membrane are controlled by PI-3-kinase. In particular, transfer of AMPA-receptors containing GluA1 rises in response to PI-3,5-biphosphate injection [42]. PI-3,4,5-triphosphate is the decisive factor to hold AMPA-receptors in the post-synaptic membrane, acting very locally in providing AMPA-receptor clustering mediated by adaptor protein PSD-95 [41].

том, опосредуя встраивание белков в синаптическую мембрану [31]. Следует также отметить роль ФИ-3,4,5-трифосфата в поддержании жизнеспособности нейронов, опосредованной активацией протеинкиназы В (Akt) [39].

Ионотропные глутаматные рецепторы AMPA опосредуют возбуждающую трансмиссию в мозгу. Их увеличение или уменьшение в синапсах регулирует долгосрочные формы пластичности синапсов, таких как долгосрочная потенция (LTP) и долгосрочная депрессия (LDP) [36]. Эндцитоз AMPA-рецепторов в постсинаптической мембране контролирует стимуляция NMDA-рецепторов на фоне активации ФИ-4-фосфат-5-киназы γ 661 [41]. Связывание с адапторным белковым комплексом 2 (AP-2) активирует ФИ-4-фосфат-5-киназу γ 661 с образованием ФИ-4,5-бифосфата, который, в свою очередь, усиливает встраивание AP-2 в синаптическую мембрану. Опосредуя встраивание в синаптические мембраны компонентов, участвующих в механизме эндцитоза, ФИ-4,5-бифосфат стимулирует клатрин-зависимый эндцитоз AMPA-рецепторов. Ряд механизмов, лежащих в основе регуляции переноса рецепторов AMPA в постсинаптическую мембрану, контролируется ФИ-3-киназой. В частности, перенос рецепторов AMPA, содержащих субъединицу GluA1, повышается в ответ на инъекцию ФИ-3,5-бифосфата [42]. Решающим фактором удержания AMPA-рецепторов в постсинаптической мембране является ФИ-3,4,5-трифосфат, причем он действует очень локально при обеспечении опосредованной адапторным белком PSD-95 кластеризации AMPA-рецепторов [41].

Мембранными фосфоинозидами регулируется большое количество ионных каналов [43–48]. Эта регуляция лежит в основе изменений активности каналов и электрической возбудимости нейронов в ответ на активацию рецепторов. ФИ-4,5-бифосфат напрямую регулирует различные ионные каналы с широким варьированием чувствительности, изменяя их конформацию обычно при связывании с положительно заряженными участками белков, локализованных вблизи мембраны. В частности, он играет решающую роль в модулировании функций Ca^{2+} -активируемых K^{+} -каналов большой проводимости (BKCa) [49]. Эти каналы широко распространены в ряде клеток разного типа и регулируют многие решающие физиологические процессы, включая нейрональную возбудимость и синаптическую трансмиссию. ФИ-4,5-бифосфат является также ключевым регулятором активности семейства потенциал-зависимых K^{+} -каналов — Kv7 [50], которая во многом определяется содержанием в мембранах этого фосфоинозида, необходимого для открытия каналов. Управляемые рецепторами, сопряженными с G-белками, каналы Kv7 играют большую роль в регуляции нейрональной возбудимости [43].

Membrane phosphoinositides regulate many ion channels [43–48]. This regulation includes changes of channel activity and electrical excitability of neurons in response to activation of receptors. PI-4,5-biphosphate regulates directly different ion channels characterized by a wide variability of sensitivity by changing their conformation usually in binding with positively charged segments of proteins localized close to a membrane. In particular, it plays a decisive role in the modulation of functions of highly conductive Ca^{2+} -activated K^{+} -channels (BKCa) [49]. These channels are common in different types of cells and regulate many significant physiological processes including neural excitability and synaptic transmission. PI-4,5-biphosphate is also a key regulator of activity of the family of potential-dependent K^{+} -channels - Kv7 [50], which largely depends on the membrane content of this phosphoinositide required for channel opening. Controlled by receptors conjugated with G-proteins, channels Kv7 play an important role in the regulation of neuronal excitability [43]. Physiologically essential channels featuring transient receptor potential (TRP) form various super-families. Most of them are non-selective cation channels somewhat permeable by Ca^{2+} . PI-4,5-biphosphate assists opening of most of them by supporting, specifically, TRPC4 activation, which regulate release of neurotransmitters [51, 52]. TRPC4 mediates entry of Na^{+} and Ca^{2+} leading to membrane depolarization and increasing intracellular Ca^{2+} , which, in turn, changes cell functions. ATP-controlled P2X-receptor ion channels that are opened by ATP are widely expressed in neurons and form homomers and heteromers. All functioning homomers are sensitive to PI-4,5-biphosphate, at that, PI-4,5-biphosphate strengthens the activity of P2X-receptor channels [43].

Data demonstrate that the increase of PI metabolism in synaptic membranes initiated by cholinergic and adrenergic hyper-activation and amplified by glutamatergic activation is the fundamental mechanism of activation of neurotransmission in oblongata and frontal lobes of the brain at the initial stage of hemorrhagic shock.

The initiated by neurotransmitters stimulation of phospholipase C is regulated by guanosine triphosphate (GTP)-activated G-protein, which connects the receptor stimulus with the signal path inside the cell. Signaling transduction at the background of receptors stimulation related to activation of G-proteins is impeded as a result of aggravation of processes aimed at desensitization initiated by agonist-dependent phosphorylation of receptors conjugated with G-proteins by special kinases [53, 54]. Kinase stimulation disrupts conjugation of receptors with G-proteins causing weakening of agonist-receptor interaction induced activation of phospholipase, thus limiting the amount and duration of receptor signaling. One can assume that as HS severity progresses, mediated by kinase activation, the agonist-dependent phosphorylation of receptors

Физиологически важные каналы с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP) образуют различные суперсемейства. Большинство из них является неселективными катионными каналами, с некоторой проницаемостью для Ca^{2+} . ФИ-4,5-бифосфат способствует открытию большинства из них, поддерживая, в частности, активацию TRPC4, которые регулируют освобождение нейротрансмиттеров [51, 52]. TRPC4 опосредуют вход Na^+ и Ca^{2+} , приводя к деполяризации мембраны и повышению внутриклеточного Ca^{2+} , который, в свою очередь, изменяет клеточные функции. АТФ-управляемые P2X-рецепторные ионные каналы, которые открываются АТФ, широко экспрессированы в нейронах и образуют гомомеры и гетеромеры. Все функционирующие гомомеры чувствительны к ФИ-4,5-бифосфату, причем ФИ-4,5-бифосфат усиливает активность P2X-рецепторных каналов [43].

Таким образом, вышеизложенное позволяет считать, что инициированное холинергической и адренергической гиперактивацией и усиленное глутаматергической активацией повышение метаболизма ФИ в синаптических мембранах является фундаментальным механизмом активизации нейротрансмиссии в продолговатом мозге и лобных долях головного мозга на начальной стадии геморрагического шока.

Иницируемая нейротрансмиттерами стимуляция фосфолипазы С регулируется гуанизинтрифосфат(ГТФ)-активируемым G-белком, который соединяет рецепторный стимул с сигнальным путем внутри клетки. Проведение сигналов на фоне стимуляции рецепторов, связанной с активацией G-белков, осложняется в результате усиления процессов, направленных на десенситизацию, в которых инициирующую роль играет агонист-зависимое фосфорилирование рецепторов, сопряженных с G-белками, специальными киназами [53, 54]. Стимуляция киназ нарушает сопряжение рецепторов с G-белками, вследствие чего ослабляется активирующее воздействие агонистов на рецептор-опосредованную активацию фосфолипаз, ограничивая величину и продолжительность рецепторной сигнализации. Можно полагать, что при углублении тяжести ГШ опосредованное активацией киназ агонист-зависимое фосфорилирование сопряженных с G-белками рецепторов, ослабляющее стимуляцию фосфолипазы С, является решающим фактором восстановления до базального уровня содержания ФИ в синаптических мембранах продолговатого мозга и лобных долей головного мозга [11, 12].

Другим фактором супрессии гиперактивации молекулярных событий, вызванных активацией фосфолипазы С и образованием фосфорилированных форм ФИ, является активация фосфатаз [37, 40]. В частности, инозитол-полифосфат-фосфатаза 4А (INPP4A) — ФИ(3,4)-фосфатаза — является супрессором глутаматной эксайтотоксичности в

conjugated to G-proteins that weakens phospholipase C stimulation is the key factor for the restoring the PI content in the synaptic membranes of oblongata and frontal lobes of the brain to the basal level [11, 12].

Activation of phosphatases is another factor of suppression of the hyper-activation of molecular events caused by phospholipase C activation and production of phosphorylated PI forms [37, 40]. In particular, inositol-polyphosphate-phosphatase 4A (INPP4A) – PI(3,4)-phosphatase – is a suppressor of glutamate excitotoxicity in CNS [39]. INPP4A is present on the post-synaptic membrane and regulates localization of NMDA-receptors and NMDA-mediated exciting signaling. Hence, one cannot exclude that at a late stage of HS, phosphatase activation is an essential factor of decreased phosphoinositide content in synaptic membranes and weakened phosphoinositide-mediated neurotransmission.

Besides, there are at least 3 different, dependent on cytosolic Ca^{2+} concentration, isozymes of phospholipase D, which control PI-3,4,5-triphosphate degradation to inositol-3,4,5-triphosphate [55]. Activation of PI-sensitive phospholipase D is believed to promote short-term increase of the phosphatidic acid content in a different way than phosphatidylcholine (PC)-sensitive phospholipase D. In this connection, the role of phosphatidic acid in intensifying superoxide formation through stimulation of NADPH-oxidase activity is relevant [56]. However, it can be presumed that, at the initial stage of HS development, the activity of superoxides in the synaptic membranes of oblongata is somewhat limited due to a high content of PC [11] exhibiting antioxidant properties [57] in these membranes. It is generally believed that the activation of PI-sensitive phospholipase D is a risk factor for pathological states.

It should be taken into account that protein kinase C activated by diglycerides released from phosphoinositides phosphorylates submembrane substrates and eventually internalizes AMPA-receptors of the post-synaptic membrane with AMPA-receptors internalization leading to cell activity suppression [58]. A similar process can be expected to develop at a late stage of hemorrhagic shock, causing decrease of neuronal excitability mediated by release of AMPA-receptors from post-synaptic membranes.

At the stage of developed hemorrhagic shock (1.5 hours from the beginning of blood loss), the PI level in synaptic membranes of frontal lobes of the brain doubles [12]. There are data demonstrating that during cerebral ischemia PI-4-kinase III α expression in pyramidal neurons of the cortex decreases by 30–80% [37]. Decreased production of PI-4-phosphate leads to neuropathology: viability of neurons weakens preceding their delayed apoptosis. On the other hand, there are data on delayed post-ischemic regional reduction of phospholipase C expression in the brain, which is linked to the final degradation of dendrites [59]. It cannot be excluded that as HS severity grows, the ac-

ЦНС [39]. INPP4A находится на постсинаптической мембране, регулируя локализацию NMDA-рецепторов и NMDA-опосредованную возбуждающую сигнализацию. Следовательно, не исключено, что на отдаленной стадии ГШ активация фосфатаз является существенным фактором уменьшения содержания фосфоинозитидов в синаптических мембранах и ослабления фосфоинозитид-опосредованной нейротрансмиссии.

Кроме того, существуют по крайней мере 3 различные, зависимые от концентрации цитозольного Ca^{2+} изоэнзима фосфолипазы D, контролирующие распад ФИ-3,4,5-трифосфата до инозитол-3,4,5-трифосфата [55]. Считают, что активация ФИ-чувствительной фосфолипазы D способствует кратковременному увеличению содержания фосфатидной кислоты способом, отличным от такового фосфатидилхолин (ФХ)-чувствительной фосфолипазы D. В связи с этим представляет интерес роль фосфатидной кислоты в усилении образования супероксидов через стимуляцию активности NADPH-оксидазы [56]. Можно, однако, полагать, что активность супероксидов в синаптических мембранах продолговатого мозга на начальном этапе развития ГШ в определенных пределах ограничена из-за высокого содержания в этих мембранах ФХ [11], проявляющего антиоксидантные свойства [57]. В целом считают, что активация ФИ-чувствительной фосфолипазы D является фактором риска патологических состояний.

Следует принять во внимание, что протеинкиназа C, активированная освобождающимися из фосфоинозитидов диглицеридами, фосфорилирует субмембранные субстраты и, в конце концов, интернализирует AMPA-рецепторы постсинаптической мембраны, причем интернализация AMPA-рецепторов приводит к подавлению клеточной активности [58]. Можно ожидать, что сходный процесс развивается на отдаленной стадии геморрагического шока, вызывая снижение возбудимости нейронов, опосредованное освобождением AMPA-рецепторов из постсинаптических мембран.

На стадии развитого геморрагического шока (1,5 ч от начала кровопотери) уровень ФИ в синаптических мембранах лобных долей головного мозга увеличивается в 2 раза [12]. Существуют сведения о том, что при ишемии головного мозга экспрессия ФИ-4-киназы $PI4K$ в пирамидальных нейронах коры снижается на 30–80% [37]. Уменьшение образования ФИ-4-фосфата приводит к нейропатологии: ослабляется жизнеспособность нейронов, предшествуя их отсроченному апоптозу. С другой стороны, существуют данные об отсроченном постишемическом региональном уменьшении экспрессии фосфолипазы C в головном мозге, что связывают с окончательной деградацией дендритов [59]. Таким образом, не исключено, что при углублении тяжести ГШ накопление ФИ в синаптических мембранах лобных долей головного мозга в основ-

кумуляции PI в синаптических мембранах лобных долей головного мозга в основном связано с уменьшением производства PI-4-фосфата, предшественника фосфоинозитида, который контролирует ключевые механизмы нейротрансмиссии, и ослабления активности фосфолипазы C, являясь решающим фактором развития энцефалопатии.

Phosphatidylcholine Depletion is the Fundamental Mechanism of Synaptic Membranes' Structural Damage

Depletion of the main synaptic membrane phospholipid - phosphatidylcholine (PC) belongs to the key factors of oblongata synaptic membrane damage observed at a late stage of HS development; at the developed HS stage, the PC level decreases 2-fold [11]. A number of mechanisms of PC hydrolysis modulation have been described, both dependent on protein kinase C activity and, on the contrary, independent on it. Against the background of cholinergic hyperactivation during increased requirement for acetylcholine precursor, choline, stimulation of PC-sensitive phospholipase D controlling the mechanism of acetylcholine production from cellular membrane PC in CNS becomes especially important [60]. Protein kinase C features duplicity of effect on the level of catalytic activity of phospholipase D. On the one side, protein kinase C stimulates phospholipase D (via the path that does not require ATP), and on the other, phosphorylation by protein kinase C of this enzyme correlates with its inhibition [61, 62]. Considering the energy deficit typical for the late stages of HS, one would expect dominance of the stimulating effect of protein kinase C on PC catabolism in synaptic membranes of the oblongata during this period. There is also the mechanism of phospholipase D activation that is connected to stimulation of α_1 -adrenoceptors [63]; the role of glutamate in the activation of PC-sensitive phospholipase A2, C, and D has been established [64, 65].

In the synaptic membranes of frontal lobes of the brain, the concentration of PC is decreasing (about 25%) at the initial stage of HS that is accompanied by decrease of PI concentration [12]. In this context, observations are of interest that during aggravation of neurotoxic processes, increased hydrolysis of PI is the initial step of Ca^{2+} -dependent processes resulting in neural structural damage [4]. It has been found that mobilization of the PI-dependent signaling path is frequently accompanied by activation of PC-sensitive phospholipase D with PI-4,5-biphosphate being a special activator of this enzyme [66]. On the other hand, one should take into account that activation of PC-sensitive phospholipase D leads to increased release of phosphatidic acid from PC. Observations of PI-4,5-biphosphate ability to activate PC-sensitive phospholipase D and data about involvement of phosphatidic acid in the activation of PI-4-phosphate-5-kinase pro-

ном связано со снижением образования ФИ-4-фосфата — предшественника фосфоинозитидов, контролируемых ключевые механизмы нейротрансмиссии, — и ослабления активности фосфолипазы С, являясь решающим фактором развития энцефалопатии.

Истощение фосфатидилхолина — фундаментальный механизм повреждения структуры синаптических мембран

К ключевым факторам повреждения синаптических мембран продолговатого мозга, наблюдающимся на отдаленном этапе развития ГШ, можно отнести их обеднение основным мембранным фосфолипидом — фосфатидилхолином (ФХ): на стадии развитого ГШ уровень ФХ уменьшается в 2 раза [11]. Описан ряд механизмов модуляции гидролиза ФХ, — зависящих от активности протеинкиназы С и, напротив, независящих от нее. В условиях холинергической гиперактивации при повышенной потребности в предшественнике ацетилхолина — холине — особенную важность приобретает стимуляция ФХ-чувствительной фосфолипазы D, контролирующей механизм образования ацетилхолина из ФХ клеточных мембран в ЦНС [60]. Для протеинкиназы С характерна двойственность воздействия на уровень каталитической активности фосфолипазы D. С одной стороны, протеинкиназа С стимулирует фосфолипазу D (по пути, не требующем АТФ), а с другой — фосфорилирование протеинкиназой С этого фермента коррелирует с его ингибированием [61, 62]. Учитывая энергетический дефицит, характерный для отдаленных стадий ГШ, в этот период можно ожидать преобладания стимулирующего воздействия протеинкиназы С на катаболизм ФХ в синаптических мембранах продолговатого мозга. Существует также механизм активации фосфолипазы D, связанный со стимуляцией α_1 -адренорецепторов [63]; установлена роль глутамата в активации ФХ-чувствительных фосфолипаз А2, С и D [64, 65].

В синаптических мембранах лобных долей головного мозга снижение содержания ФХ (около 25%) имеет место на начальном этапе ГШ и сочетается с уменьшением концентрации ФИ [12]. В связи с этим представляют интерес наблюдения, что при усилении нейротоксических процессов увеличение гидролиза ФИ является начальной ступенью Ca^{2+} -зависимых процессов, приводящих к повреждению структуры нейронов [4]. Установлено, что мобилизация ФИ-зависимого сигнального пути зачастую сопровождается активацией ФХ-чувствительной фосфолипазы D, причем ФИ-4,5-бифосфат является специальным активатором этого фермента [66]. С другой стороны, следует учесть, что активация ФХ-чувствительной фосфолипазы D приводит к увеличению освобож-

данных базиса модели, где производство фосфатидиновой кислоты и PI-4,5-бифосфата участвует в обороте, играя важную роль в слиянии везикул с мембраной-аццепторами [67].

Взаимодействие медиаторов с мембраной-аццепторами считается активирующим фосфолипазу D, связанную с этой мембраной, что приводит к высвобождению фосфатидиновой кислоты из PC, что сопровождается увеличением активности PI-4-фосфата-5-киназы, предположительно локализованной на мембране-аццептора. Данное обстоятельство рассматривается как причина увеличения производства PI-4,5-бифосфата, активирующего, в свою очередь, PC-чувствительную фосфолипазу D. Описанный метаболический путь может вызывать очень быстрые изменения состава мембран, что сопровождается образованием микродоменов, обедненных PI и впоследствии PC, а также. На развитой стадии ГШ, содержание PC в синаптической мембране PC в лобных долях головного мозга становится нормальным [12]. Это может быть следствием осложнения PI фосфорилирования, связанного с церебральной ишемией [37].

Высокая биохимическая активность PC метаболитов позволяет рассматривать снижение содержания этого фосфолипида в синаптических мембранах как один из ключевых факторов повреждения нейронов во время ГШ. В этом отношении, роль фосфатидиновой кислоты в стимулировании производства супероксидов кажется значимой [56]. Учитывая, что PC является основным фосфолипидом мембраны клетки, можно ожидать усиления повреждающего действия другого PC метаболита — арахидоновой кислоты.

Известно, что стимуляция NMDA-рецепторов путем высвобождения холина из PC предотвращает включение этого метаболита обратно в PC, ингибируя холинфосфотрансферазу, и этот путь глутаматергического активационного эффекта предшествует гибели нейронов [68]. Следовательно, на поздней стадии ГШ, в синаптических мембранах облонгаты может наблюдаться осложнение восстановления содержания PC за счет образования цитидиндифосфата (CDP) холина, который является необходимым для синтеза этого фосфолипида в головном мозге [69]. PC истощение в синаптических мембранах может рассматриваться как фактор, увеличивающий неспецифическую проницаемость нейронов (включая для Ca^{2+}), что приводит к их набуханию, а также, облонгата подвергается наиболее сильному повреждающему воздействию.

Phosphatidylethanolamine Metabolism Dysregulation and Excitotoxicity of Excitatory Amino Acids

В синаптических мембранах нейронов, метаболический путь фосфатидилэтанолamina (PE) имеет особое физиологическое значение. Он контролируется N-метилтрансферазой и связан с PC синтезом, способствующим образованию ацетилхолина-предшественника — холина. Увеличение содержания PE в сочетании со снижением содержания PC является специфическим признаком изменений спектра фосфолипидов синаптических мембран лобных долей головного мозга

дения из ФХ фосфатидной кислоты. Наблюдения о способности ФИ-4,5-бифосфата активировать ФХ-чувствительную фосфолипазу D и данные об участии фосфатидной кислоты в активации ФИ-4-фосфат-5-киназы легли в основу модели, при которой образование фосфатидной кислоты и ФИ-4,5-бифосфата принимает участие в кругообороте, играющим важную роль в слиянии везикул с акцепторами мембран [67].

Считают, что взаимодействие медиаторов с акцепторами мембран активирует фосфолипазу D, связанную с этой мембраной, что приводит к освобождению фосфатидной кислоты из ФХ, сопровождающемуся повышением активности ФИ-4-фосфат-5-киназы, предположительно локализованной на акцепторной мембране. Указанное обстоятельство рассматривают в качестве причины увеличения образования ФИ-4,5-бифосфата, активирующего, в свою очередь, ФХ-чувствительную фосфолипазу D. Описанный метаболический путь может вызывать очень быстрые изменения липидного состава мембран, сопровождающиеся образованием микродоменов, обедненных ФИ, а в дальнейшем — и ФХ. На стадии развитого ГШ содержание ФХ синаптических мембран лобных долей головного мозга нормализуется [12]. Указанное обстоятельство может являться следствием связанного с ишемией мозга осложнением фосфорилирования ФИ [37].

Высокая биохимическая активность метаболитов ФХ позволяет рассматривать снижение содержания этого фосфолипида в синаптических мембранах среди ключевых факторов повреждения нейронов при ГШ. В этой связи важной представляется роль фосфатидной кислоты в стимуляции образования супероксидов [56]. Учитывая, что ФХ является основным фосфолипидом клеточных мембран, можно ожидать усиления повреждающего воздействия другого метаболита ФХ — арахидоновой кислоты.

Известно, что стимуляция NMDA-рецепторов, опосредуя освобождение холина из ФХ, препятствует включению этого метаболита обратно в ФХ, ингибируя активность холинфосфотрансферазы, причем этот путь воздействия глутаматергической активации предшествует гибели нейронов [68]. Следовательно, не исключено, что на отдаленной стадии ГШ в синаптических мембранах продолговатого мозга имеет место осложнение восстановления содержания ФХ по пути образования цитидиндифосфат(ЦДФ)-холина, являющегося основным при синтезе этого фосфолипида в головном мозге [69]. Обеднение синаптических мембран ФХ можно рассматривать в качестве фактора увеличения неспецифической проницаемости нейронов (в том числе для Ca^{2+}), опосредующей их набухание, причем наибольшему повреждающему воздействию подвергается продолговатый мозг.

and oblongata during HS development [11, 12], which does not eliminate the possibility of slowing down PE methylation in nerve terminals. This circumstance might be associated with accumulation of cytoplasmic Ca^{2+} observed in neurons during massive blood loss [70], which suppresses the activity of phosphatidylethanolamine-sensitive N-methyltransferase [71] and is followed by further complication of PC production. N-methyltransferase is assigned as a special part in the regulation of neuronal activity. In particular, PL methylation is considered critical since the neurotransmission mechanism is mediated via amino acids [72]. A high level of phospholipid methylation in synaptic membranes is accompanied by reduced capture of excitatory amino acids (EAA) by nerve terminals while at a low level of phospholipid methylation, the EAA capture inhibition decreases [72]. Hence, PE accumulation in synaptic membranes during HS development might be accompanied by qualitative changes of the environment of synaptic membrane shuttle molecule by metabolites of this phospholipid, which are required for normal functioning of the system of high-affinity capture of mediator amino acids, thus, facilitating EAA interaction with receptors. Presumably the disturbance of the membrane PE metabolism in frontal lobes of the brain over the whole period of HS development and in oblongata at a late stage of the shock is the decisive mechanism of neurotoxic damage of neurons.

Dysregulation of Phosphatidyl Serine Metabolism and Encephalopathy

Phosphatidyl serine (PS) is a phospholipid of opiate receptors capable of binding opioid peptides. Taking this fact into account as well as observations of inhibited capture of opioids by receptors under the action of PS-sensitive carboxylase on synaptic membranes [73], it can be presumed that PS depletion of synaptic membranes of the oblongata (2.4-fold 1 hr. after a blood loss begins), and on the frontal region of the brain (2-fold 1.5 hrs. after a blood loss begins) [11, 12] is combined with decreased binding of endogenic peptides with receptors. Information about PS content reduction in synaptic membranes during HS is consistent with the idea that cholinergic hyperactivation accompanying, in particular, a massive blood loss leads to lessening the effect of opioid peptides on the brain neurons by decreasing their specific binding within the cell membrane [74]. On the other hand, opioid peptides inhibit glutamate release along the path of cell signaling mediated by activation of phospholipase A2 [75, 76]. Thus, it can be assumed that PS depletion of synaptic membranes of the frontal lobes of the brain and oblongata is a mechanism facilitating increased entry of glutamate into the synaptic slit and uncontrolled release of glutamate into the extracellular space, which is observed in the brain during long-term arterial hypertension [77–79].

Дисрегуляция обмена фосфатидилэтаноламина и эксайтотоксичность возбуждающих аминокислот

В синаптических мембранах нейронов особую физиологическую значимость представляет метаболический путь фосфатидилэтаноламина (ФЭ). Он контролируется N-метилтрансферазой и связан с синтезом ФХ, внося вклад в образование предшественника ацетилхолина — холина. Повышение содержания ФЭ, сочетающееся с уменьшением доли ФХ — отличительная черта изменений фосфолипидного спектра синаптических мембран лобных долей головного мозга и продолговатого мозга при развитии ГШ [11, 12], не исключающая возможности замедления процесса метилирования ФЭ в нервных окончаниях. Это обстоятельство может быть связано с накоплением цитоплазматического Ca^{2+} , наблюдающегося в нейронах при массивной кровопотере [70], которое подавляет активность фосфатидилэтаноламин-чувствительной N-метилтрансферазы [71], сопровождаемая дальнейшим осложнением образования ФХ. N-метилтрансфераза отводит особую роль в регуляции активности нервных клеток. В частности, процессам метилирования ФЛ придается важное значение как механизму передачи нервных импульсов, опосредованному через аминокислоты [72], посредством которого нервные клетки регулируют концентрацию аминокислот в нейронах. Высокий уровень метилирования фосфолипидов синаптических мембран сопровождается снижением захвата возбуждающих аминокислот (ВАК) нервными окончаниями, в то время как при низком уровне метилирования фосфолипидов ингибирование захвата ВАК уменьшается [72]. Следовательно, накопление ФЭ в синаптических мембранах при развитии ГШ может сопровождаться качественными изменениями окружения молекулы-переносчика синаптической мембраны метаболитами этого фосфолипида, необходимыми для нормального функционирования системы высокоаффинного захвата медиаторных аминокислот, облегчая взаимодействие ВАК с рецепторами. Таким образом, можно полагать, что нарушение обмена мембранного ФЭ в лобных долях головного мозга на всем протяжении развития ГШ, а также в продолговатом мозге в поздней стадии шока является решающим механизмом нейротоксического повреждения нейронов.

Дисрегуляция обмена фосфатидилсерина и энцефалопатия

Фосфатидилсерин (ФС) является аннулярным фосфолипидом опиатных рецепторов и способен связывать опиоидные пептиды. Принимая во внимание это обстоятельство, а также наблюдения об ингибировании захвата опиоидов рецепто-

It is known that PS plays an important role in the protein kinase C activation mechanisms, which is incorporated into plasmolemma thanks to ion interaction and is held therein [3]. Consequently, PS depletion of synaptic membranes impedes anchoring of cytoplasmic protein kinase C therein, weakening its activity in these segments of neurons and, as a result, promoting increase of EAA excitotoxicity. Decrease of PS in synaptic membranes of the frontal lobes of the brain can be judged the key factor of encephalopathy development during HS, because this phospholipid is assigned an important part in the memory and cognitive functions' mechanisms. Exogenous PS improves significantly the memory, learning ability, concentration, psychoemotional state [3, 80, 81].

Therefore, it can be presumed that during HS development, the decrease of PS content is one of the factors amplifying degenerative processes in the frontal lobes of the brain and oblongata due to activation of glutamate excitotoxicity. The said mechanisms seem to render a particular damaging effect on neurons of the frontal lobes of the brain at the stage of developed HS, while in the oblongata, at this stage of HS, recovery of PS concentration in synaptic membranes to the basal level takes place [11, 12].

Damaging Effect of Lysophosphatidylcholine

Glutamatergic hyper-activation accompanied by stimulation of phospholipase A2 seems to be the main reason for accumulation of active PC metabolite – lyso-PC – in synaptic membranes of the oblongata at a developed HS stage: its level grows 3-fold [11]. Lyso-PC is capable of causing fast entry of extracellular Ca^{2+} into cytosol and intensify mobilization of intracellular Ca^{2+} [82, 83]. It renders action on this process both via stimulating phospholipase C phosphorylation [84] and without hydrolysis of phosphoinositides by damaging cell membranes. At the same time, lyso-PC is known to inhibit the activity of PI-4-kinase in a dose-dependent manner [85]. Hence, it is not improbable that despite the level of membrane PI consistent with the norm [11], production of phosphorylated forms of PI in synaptic membranes of the oblongata at the developed HS stage decreases, being a key factor of disturbed neurotransmission. Simultaneously, degradation of phosphoinositides present in synaptic membranes seems to become stronger due to increased activity of phospholipase C. Lyso-PC exhibits the properties of inhibitor of cytidine triphosphate (CTP): phosphocholine cytidyltransferase – an enzyme which is particularly significant for PC production in the brain [69]. At the same time, lyso-PC is able to stimulate enzymes controlling PC catabolism: it strengthens phospholipase D activity [86] and facilitates phospholipase A2 translocation from cytosol into membrane [87]. Therefore, accumulation of membrane lyso-PC can be considered as one of the reasons

рами при воздействии на синаптические мембраны ФС-чувствительной карбоксилазы [73], можно полагать, что обеднение ФС синаптических мембран продолговатого мозга (в 2,4 раза, через 1 ч от начала кровопотери), а также лобного отдела головного мозга (в 2 раза, через 1,5 ч от начала кровопотери) [11, 12] сочетается с уменьшением связывания эндогенных пептидов с рецепторами. Сведения об уменьшении содержания ФС в синаптических мембранах при ГШ согласуются с представлениями о том, что холинергическая гиперактивация, сопровождающая в частности, массивную кровопотерю, приводит к ослаблению действия опиоидных пептидов на нейроны головного мозга за счет уменьшения их специфического связывания в клеточных мембранах [74]. С другой стороны, опиоидные пептиды являются ингибиторами освобождения глутамата по пути клеточной сигнализации, опосредованной активацией фосфолипазы A2 [75, 76]. Таким образом, можно полагать, что обеднение ФС синаптических мембран лобных долей головного мозга и продолговатого мозга является механизмом, способствующим усилению поступления глутамата в синаптическую щель, а также неконтролируемому выходу глутамата во внеклеточное пространство, наблюдаемому в головном мозге при длительной артериальной гипотензии [77–79].

Известно, что ФС выполняет важную роль в механизмах активации протеинкиназы С, которая за счет ионных взаимодействий с этим ФЛ встраивается в плазматическую мембрану и удерживается в ней [3]. Следовательно, обеднение синаптических мембран ФС затрудняет закоривание в них цитоплазматической протеинкиназы С, ослабляя ее активность в этих участках нейронов, и, как следствие, способствует повышению эксайтотоксичности ВАК. Снижение ФС в синаптических мембранах лобных долей головного мозга можно оценить как ключевой фактор развития энцефалопатии при ГШ, поскольку этому фосфолипиду отводят важную роль в механизмах памяти и когнитивных функций. Экзогенный ФС существенно улучшает память, способность к обучению, концентрацию внимания, психоэмоциональное состояние [3, 80, 81].

Таким образом можно полагать, что при развитии ГШ снижение содержания ФС в синаптических мембранах является одним из факторов усиления дегенеративных процессов в лобных долях головного мозга и продолговатом мозге, связанного с активацией глутаматной эксайтотоксичности. Указанные механизмы, по-видимому, оказывают особенное повреждающее воздействие на нейроны лобных долей головного мозга на стадии развитого ГШ, в то время как в продолговатом мозге на этом этапе ГШ происходит восстановление концентрации ФС в синаптических мембранах до базального уровня [11, 12].

for PC depletion in synaptic membranes of the oblongata at a developed stage of HS.

Conclusion

Decrease of PI content is a general regularity of changes of the synaptic membranes' phospholipid composition in the frontal lobes of the brain and oblongata at the initial stage of HS development and, apparently, largely dependent on strengthening of cholinergic, adrenergic, and glutamatergic stimulation. PI catabolism, in turn, initiates a whole number of membrane mechanisms activating neurotransmission, which can be evaluated as compensative-adaptive mechanisms. Dysregulation of membrane PI metabolism is the decisive path of neurotransmission disturbance in the frontal lobes of the brain at the developed HS stage. Decreased metabolism of membrane PE in the frontal lobes of the brain during the whole period of HS development and PS depletion at the developed HS stage are factors activating excitotoxic processes. Taking into account the nootropic function of PS, reduction of its concentration in synaptic membranes of the frontal lobes of the brain at the developed HS stage is likely to be the decisive mechanism of posthemorrhagic cognitive disturbances. PC depletion and lyso-PC accumulation in synaptic membranes of the oblongata can be regarded as the essential factors of damage in this region of the brain, which evidence significance of hyperactivation of the cholinergic nervous system in the pathogenesis of functional alterations within the CNS. Membrane PS depletion at a late stage of HS and membrane PE accumulation during the developed HS phase demonstrate the paths of initiation of phospholipid-dependent excitotoxicity of EAA in the oblongata.

Dysregulation of synaptic membrane phospholipid metabolism seems to be the crucial mechanism of encephalopathy during HS. Correction of membrane phospholipid composition is particularly important to improve the efficacy of treatment of shock-induced alterations of the brain functions.

Повреждающее действие лизофосфатидилхолина

Глутаматергическая гиперактивация, сопровождающаяся стимуляцией фосфолипазы A2, является, по-видимому, главной причиной накопления в синаптических мембранах продолговатого мозга на стадии развитого ГШ активного метаболита ФХ — лизо-ФХ: его уровень увеличивается в 3 раза [11]. Лизо-ФХ способен вызывать быстрый вход Ca^{2+} из внеклеточной среды в цитозоль и усиливать мобилизацию внутриклеточного Ca^{2+} [82, 83]. Он воздействует на этот процесс как через стимуляцию фосфорилирования фосфолипазы С [84], так и без гидролиза фосфоинозитидов, повреждая клеточные мембраны. Вместе с тем известно, что лизо-ФХ дозозависимо ингибирует активность

ФИ-4-киназы [85]. Следовательно, не исключено, что несмотря на уровень мембранного ФИ, соответствующий норме [11], образование фосфорилированных форм ФИ в синаптических мембранах продолговатого мозга на стадии развитого ГШ уменьшается и является одним из ключевых факторов нарушения нейротрансмиссии. Одновременно, по-видимому, усиливается распад присутствующих в синаптических мембранах фосфоинозитидов вследствие увеличения активности фосфолипазы С. Лизо-ФХ проявляет свойства ингибитора цитидинтрифосфат(ЦТФ):фосфохолинцитидилтрансферазы — фермента, значимость которого для образования ФХ в головном мозге особенно высока [69]. Вместе с тем, лизо-ФХ способен стимулировать ферменты, контролирующие катаболизм ФХ: он увеличивает активность фосфолипазы D [86] и способствует транслокации фосфолипазы A2 из цитозоля в мембрану [87]. Следовательно, накопление мембранного лизо-ФХ можно рассматривать среди причин истощения ФХ в синаптических мембранах продолговатого мозга на стадии развитого ГШ.

Заключение

Снижение содержания ФИ является общей закономерностью изменений фосфолипидного состава синаптических мембран лобных долей головного мозга и продолговатого мозга на начальном этапе развития ГШ и, по-видимому, во многом определяется усилением холинергической, адренергической и глутаматергической стимуляции. Катаболизм ФИ, в свою очередь, инициирует целый ряд мембранных механизмов активации нейротранс-

миссии, которые можно оценить как компенсаторно-приспособительные. Дисрегуляция обмена мембранного ФИ — решающий путь нарушения нейротрансмиссии в лобных долях головного мозга на стадии развитого ГШ. Снижение обмена мембранного ФЭ, имеющее место в лобных долях головного мозга на всем протяжении развития ГШ, и обеднение ФС на стадии развитого ГШ являются факторами активации эксайтотоксических процессов. С учетом ноотропной функции ФС уменьшение его концентрации в синаптических мембранах лобных долей головного мозга на стадии развитого ГШ представляется решающим механизмом постгеморрагических когнитивных нарушений. Истощение ФХ и накопление лизо-ФХ в синаптических мембранах продолговатого мозга можно оценить как основные факторы повреждения этого отдела головного мозга, свидетельствующие о важности гиперактивации холинергической нервной системы в патогенезе функциональных нарушений в ЦНС. Истощение мембранного ФС на отдаленной стадии ГШ и накопление мембранного ФЭ в фазе развитого ГШ указывают на пути инициирования фосфолипид-зависимой эксайтотоксичности ВАК в продолговатом мозге.

Таким образом, вышеизложенное позволяет считать, что дисрегуляция метаболизма фосфолипидов синаптических мембран является решающим механизмом энцефалопатии при ГШ, в то время как коррекция их фосфолипидного состава имеет особую значимость для повышения эффективности лечения шокогенных нарушений функций головного мозга.

Литература

1. Кожура В.Л., Соловьева Ж.В., Новодержкина И.С., Носова Н.В. Нейрохимические, молекулярные и ультраструктурные механизмы формирования скрытой постреанимационной энцефалопатии. *Анестезиология и реаниматология*. 1996; 5: 52–56. PMID: 9027257
2. Мороз В.В. Постреанимационная болезнь как дисрегуляторная патология. В кн.: *Крыжановский Г.Н. (ред.). Дисрегуляторная патология*. М.: Медицина; 2002: 233–259.
3. Kim H.Y., Huang B.X., Spector A.A. Phosphatidylserine in the brain: metabolism and function. *Prog. Lipid Res.* 2014; 56: 1–18. DOI: 10.1016/j.plipres.2014.06.002. PMID: 24992464
4. Waugh M.C. PIPs in neurological diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1851 (8): 1066–1082. DOI: 10.1016/j.bbaliip.2015.02.002. PMID: 25680866
5. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2000; 107 (8–9). 1027–1063. DOI: 10.1007/s007020070051. PMID: 11041281
6. Неведов А.А., Мамчур В.И. Применение цитиколина для коррекции ультраструктурных изменений ЦНС, индуцированных экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом. *Вестн. проблем биол. мед.* 2016; 2 (129): 235–240.
7. Соловьева Э.Ю., Фаррахова К.И., Карнеев А.Н., Чипова Д.Т. Роль фосфолипидов при ишемическом повреждении мозга. *Журн. неврол. психиат. им. С.С.Корсакова*. 2016; 116 (1): 104–112. DOI: 10.17116/jnevro20161161104-112. PMID: 27045147
8. Цырлин В.А. Бульбарный вазомоторный центр — морфофункциональная и нейрохимическая организация. *Артериальная гипертензия*. 2003; 9 (3): 77–81.
9. Papadopoulos T., Rhee H.J., Subramanian D., Paraskevopoulou F., Mueller R., Schultz C., Brose N., Rhee J.S., Betz H. Endosomal phosphatidylinositol 3-phosphate promotes gephyrin clustering and GABAergic neurotransmission at inhibitory postsynapses. *J. Biol. Chem.* 2017; 292 (4): 1160–1177. DOI: 10.1074/jbc.M116.771592. PMID: 27941024
10. Lauwers E., Goodchild R., Verstreken P. Membrane lipids in presynaptic function and disease. *Neuron*. 2016; 90 (1): 11–25. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.02.033. PMID: 27054615

References

1. Kozhura V.L., Solovyeva Zh.V., Novoderzhkina I.S., Nosova N.V. The neurochemical, molecular and ultrastructural mechanisms of the formation of latent postresuscitation encephalopathy. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 1996; 5: 52–56. PMID: 9027257. [In Russ.]
2. Moroz V.V. Postresuscitation disease as a dysregulated pathology. In: *Kryzhanovskiy G.N. (ed.). Dysregulated pathology*. Moscow: Meditsina Publisher; 2002: 233–259. [In Russ.]
3. Kim H.Y., Huang B.X., Spector A.A. Phosphatidylserine in the brain: metabolism and function. *Prog. Lipid Res.* 2014; 56: 1–18. DOI: 10.1016/j.plipres.2014.06.002. PMID: 24992464
4. Waugh M.C. PIPs in neurological diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1851 (8): 1066–1082. DOI: 10.1016/j.bbaliip.2015.02.002. PMID: 25680866
5. Klein J. Membrane breakdown in acute and chronic neurodegeneration: focus on choline-containing phospholipids. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2000; 107 (8–9). 1027–1063. DOI: 10.1007/s007020070051. PMID: 11041281
6. Nefedov A.A., Mamchur V.I. Use of citicoline for the correction of ultrastructural changes in the central nervous system induced by experimental allergic encephalomyelitis. *Vestnik Problem Biologii i Meditsiny*. 2016; 2 (129): 235–240. [In Ukr.]
7. Solovyeva E.Yu., Farrakhova K.I., Karneyev A.N., Chipova D.T. Phospholipid metabolism disorders in acute stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii Imeni S.S.Korsakova*. 2016; 116 (1): 104–112. DOI: 10.17116/jnevro20161161104-112. PMID: 27045147. [In Russ.]
8. Tsyrlin V.A. Bulbar vasomotor center — morphofunctional and neurochemical organization. *Arteriálnaya Gipertenziya*. 2003; 9 (3): 77–81. [In Russ.]
9. Papadopoulos T., Rhee H.J., Subramanian D., Paraskevopoulou F., Mueller R., Schultz C., Brose N., Rhee J.S., Betz H. Endosomal phosphatidylinositol 3-phosphate promotes gephyrin clustering and GABAergic neurotransmission at inhibitory postsynapses. *J. Biol. Chem.* 2017; 292 (4): 1160–1177. DOI: 10.1074/jbc.M116.771592. PMID: 27941024
10. Lauwers E., Goodchild R., Verstreken P. Membrane lipids in presynaptic function and disease. *Neuron*. 2016; 90 (1): 11–25. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.02.033. PMID: 27054615

11. Leskova G.F. Роль фосфолипидов синаптических мембран в механизмах регуляции нейротрансмиссии в продолговатом мозге при геморрагическом шоке у кошек. *Патогенез*. 2006; 4 (3): 57–65.
12. Leskova G.F. Изменения состава фосфолипидов синаптических мембран лобных долей больших полушарий головного мозга кошек на разных стадиях геморрагического шока. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2008; 146 (10): 381–384.
13. Borda T.G., Cremaschi G., Sterin-Borda L. Haloperidol-mediated phosphoinositide hydrolysis via direct activation of alpha1-adrenoceptors in frontal cerebral rat cortex. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1999; 77 (1): 22–28. DOI: 10.1139/cjpp-77-1-22. PMID: 10535662
14. Kubista H., Kosenburger K., Mahlknecht P., Drobny H., Boehm S. Inhibition of transmitter release from rat sympathetic neurons via presynaptic M1 muscarinic acetylcholine receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 156 (8): 1342–1352. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00136.x. PMID: 19309359
15. Wang H., Treadway T., Covey D.P., Cheer J.F., Lupica C.R. Cocaine-induced endocannabinoid mobilization in the ventral tegmental area. *Cell. Rep.* 2015; 12 (12): 1997–2008. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.08.041. PMID: 26365195
16. Sodhi P., Hartwick A.T. Muscarinic acetylcholine receptor-mediated stimulation of retinal ganglion cell photoreceptors. *Neuropharmacology*. 2016; 108: 305–315. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.04.001. PMID: 27055770
17. Berridge M.J., Bootman M.D., Lipp P. Calcium – a life and death signal. *Nature*. 1998; 395 (6703): 645–648. DOI: 10.1038/27094. PMID: 9790183
18. Staudt E., Ramasamy P., Plattner H., Simon M. Differential subcellular distribution of four phospholipase C isoforms and secretion of GPI-PLC activity. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1858 (12): 3157–3168. DOI: 10.1016/j.bbame.2016.09.022. PMID: 27693913
19. Masgrau R., Servitja J.M., Yong K.W., Pardo R., Sarri E., Nahorski S.R., Picatoste F. Characterization of the metabotropic glutamate receptors mediating phospholipase C activation and calcium release in cerebellar granule cells: calcium-dependence of the phospholipase C response. *Eur. J. Neurosci.* 2001; 13 (2): 248–256. DOI: 10.1046/j.0953-816X.2000.01384.x. PMID: 11168529
20. Shin J., Gireesh G., Kim S.W., Kim D.S., Lee S., Kim Y.S., Watanabe M., Shin H.S. Phospholipase C beta 4 in the medial septum controls cholinergic theta oscillations and anxiety behaviors. *J. Neurosci.* 2009; 29 (49): 15375–15385. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3126-09.2009. PMID: 20007462
21. Dai J., Fu Y., Zeng Y., Li S., Qin Yin Z. Improved retinal function in RCS rats after suppressing the over-activation of mGluR5. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 3546. DOI: 10.1038/s41598-017-03702-z. PMID: 28615682
22. Hirabayashi T., Murayama T., Shimizu T. Regulatory mechanism and physiological role of cytosolic phospholipase a2. *Biol. Pharm. Bull.* 2004; 27 (8): 1168–1173. DOI: 10.1248/bpb.27.1168. PMID: 15305015
23. Massicotte G. Modification of glutamate receptors by phospholipase A2: its role in adaptive neural plasticity. *Cell Mol. Life Sci.* 2000; 57 (11): 1542–1550. DOI: 10.1007/PL00000639. PMID: 11092449
24. St-Gelas F., Ménard C., Congar P., Trudeau L.E., Massicotte G. Postsynaptic injection of calcium-independent phospholipase A2 inhibitors selectively increases AMPA receptor-mediated synaptic transmission. *Hippocampus*. 2004; 14 (3): 319–325. DOI: 10.1002/hipo.10176. PMID: 15132431
25. Nishio H., Takeuchi T., Hata F., Yagasaki O. Ca(2+)-independent fusion of synaptic vesicles with phospholipase A2-treated presynaptic membranes *in vitro*. *Biochem. J.* 1996; 318 (Pt 3): 981–987. PMID: 8836147
26. Schmidt J.T., Mariconda L., Morillo F., Apraku E. A role for the polarity complex and PI3 kinase in branch formation within retinotectal arbors of zebrafish. *Dev. Neurobiol.* 2014; 74 (6): 591–601. DOI: 10.1002/dneu.22152. PMID: 24218155
27. Albarran L., Lopez J.J., Woodard G.E., Salido G.M., Rosado J.A. Store-operated Ca²⁺ entry-associated regulatory factor (SARAF) plays an important role in the regulation of arachidonate-regulated Ca²⁺ (ARC) channels. *J. Biol. Chem.* 2016; 291 (13): 6982–6988. DOI: 10.1074/jbc.M115.704940. PMID: 26817842
28. Hayashi Y., Morinaga S., Zhang J., Satoh Y., Meredith A.L., Nakata T., Wu Z., Kohsaka S., Inoue K., Nakanishi H. BK channels in microglia are required for morphine-induced hyperalgesia. *Nat. Commun.* 2016; 7: 11697. DOI: 10.1038/ncomms11697. PMID: 27241733
29. DeCoster M.A., Lambeau G., Lazdunski M., Bazan N.G. Secreted phospholipase A2 potentiates glutamate-induced calcium increase and cell death in primary neuronal cultures. *J. Neurosci. Res.* 2002; 67 (5): 634–645. DOI: 10.1002/jnr.10131. PMID: 11891776
30. Taylor A.L., Hewett S.J. Potassium-evoked glutamate release liberates arachidonic acid from cortical neurons. *J. Biol. Chem.* 1992; 277 (46): 43881–43887. DOI: 10.1074/jbc.M205872200. PMID: 12235140
31. Wenk M.R., De Camilli P. Protein-lipid interactions and phosphoinositide metabolism in membrane traffic: insights from vesicle recycling in nerve terminals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101 (22): 8262–8269. DOI: 10.1073/pnas.0401874101. PMID: 15146067
32. Koizumi S., Rosa P., Willars G.B., Challiss R.A., Taverna E., Francolini M., Bootman M.D., Lipp P., Inoue K., Roder J., Jeromin A. Mechanisms underlying the neuronal calcium sensor-1-evoked enhancement of exocytosis in PC12 cell. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (33): 30315–30324. DOI: 10.1074/jbc.M201132200. PMID: 12034721
33. Zheng Q., Bobich J.A., Vidugiriene J., McFadden S.C., Thomas F., Roder J., Jeromin A. Neuronal calcium sensor-1 facilitates neuronal exocytosis through
11. Leskova G.F. The role of phospholipid synaptic membranes in the mechanisms of regulation of neurotransmission in the medulla oblongata in hemorrhagic shock in cats. *Patogenez*. 2006; 4 (3): 57–65. [In Russ.]
12. Leskova G.F. Changes in the composition of phospholipids in synaptic membranes of the frontal lobes of the cerebral hemispheres of cats at different stages of hemorrhagic shock. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny*. 2008; 146 (10): 381–384. [In Russ.]
13. Borda T.G., Cremaschi G., Sterin-Borda L. Haloperidol-mediated phosphoinositide hydrolysis via direct activation of alpha1-adrenoceptors in frontal cerebral rat cortex. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1999; 77 (1): 22–28. DOI: 10.1139/cjpp-77-1-22. PMID: 10535662
14. Kubista H., Kosenburger K., Mahlknecht P., Drobny H., Boehm S. Inhibition of transmitter release from rat sympathetic neurons via presynaptic M1 muscarinic acetylcholine receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 156 (8): 1342–1352. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00136.x. PMID: 19309359
15. Wang H., Treadway T., Covey D.P., Cheer J.F., Lupica C.R. Cocaine-induced endocannabinoid mobilization in the ventral tegmental area. *Cell. Rep.* 2015; 12 (12): 1997–2008. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.08.041. PMID: 26365195
16. Sodhi P., Hartwick A.T. Muscarinic acetylcholine receptor-mediated stimulation of retinal ganglion cell photoreceptors. *Neuropharmacology*. 2016; 108: 305–315. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.04.001. PMID: 27055770
17. Berridge M.J., Bootman M.D., Lipp P. Calcium – a life and death signal. *Nature*. 1998; 395 (6703): 645–648. DOI: 10.1038/27094. PMID: 9790183
18. Staudt E., Ramasamy P., Plattner H., Simon M. Differential subcellular distribution of four phospholipase C isoforms and secretion of GPI-PLC activity. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016; 1858 (12): 3157–3168. DOI: 10.1016/j.bbame.2016.09.022. PMID: 27693913
19. Masgrau R., Servitja J.M., Yong K.W., Pardo R., Sarri E., Nahorski S.R., Picatoste F. Characterization of the metabotropic glutamate receptors mediating phospholipase C activation and calcium release in cerebellar granule cells: calcium-dependence of the phospholipase C response. *Eur. J. Neurosci.* 2001; 13 (2): 248–256. DOI: 10.1046/j.0953-816X.2000.01384.x. PMID: 11168529
20. Shin J., Gireesh G., Kim S.W., Kim D.S., Lee S., Kim Y.S., Watanabe M., Shin H.S. Phospholipase C beta 4 in the medial septum controls cholinergic theta oscillations and anxiety behaviors. *J. Neurosci.* 2009; 29 (49): 15375–15385. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3126-09.2009. PMID: 20007462
21. Dai J., Fu Y., Zeng Y., Li S., Qin Yin Z. Improved retinal function in RCS rats after suppressing the over-activation of mGluR5. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 3546. DOI: 10.1038/s41598-017-03702-z. PMID: 28615682
22. Hirabayashi T., Murayama T., Shimizu T. Regulatory mechanism and physiological role of cytosolic phospholipase a2. *Biol. Pharm. Bull.* 2004; 27 (8): 1168–1173. DOI: 10.1248/bpb.27.1168. PMID: 15305015
23. Massicotte G. Modification of glutamate receptors by phospholipase A2: its role in adaptive neural plasticity. *Cell Mol. Life Sci.* 2000; 57 (11): 1542–1550. DOI: 10.1007/PL00000639. PMID: 11092449
24. St-Gelas F., Ménard C., Congar P., Trudeau L.E., Massicotte G. Postsynaptic injection of calcium-independent phospholipase A2 inhibitors selectively increases AMPA receptor-mediated synaptic transmission. *Hippocampus*. 2004; 14 (3): 319–325. DOI: 10.1002/hipo.10176. PMID: 15132431
25. Nishio H., Takeuchi T., Hata F., Yagasaki O. Ca(2+)-independent fusion of synaptic vesicles with phospholipase A2-treated presynaptic membranes *in vitro*. *Biochem. J.* 1996; 318 (Pt 3): 981–987. PMID: 8836147
26. Schmidt J.T., Mariconda L., Morillo F., Apraku E. A role for the polarity complex and PI3 kinase in branch formation within retinotectal arbors of zebrafish. *Dev. Neurobiol.* 2014; 74 (6): 591–601. DOI: 10.1002/dneu.22152. PMID: 24218155
27. Albarran L., Lopez J.J., Woodard G.E., Salido G.M., Rosado J.A. Store-operated Ca²⁺ entry-associated regulatory factor (SARAF) plays an important role in the regulation of arachidonate-regulated Ca²⁺ (ARC) channels. *J. Biol. Chem.* 2016; 291 (13): 6982–6988. DOI: 10.1074/jbc.M115.704940. PMID: 26817842
28. Hayashi Y., Morinaga S., Zhang J., Satoh Y., Meredith A.L., Nakata T., Wu Z., Kohsaka S., Inoue K., Nakanishi H. BK channels in microglia are required for morphine-induced hyperalgesia. *Nat. Commun.* 2016; 7: 11697. DOI: 10.1038/ncomms11697. PMID: 27241733
29. DeCoster M.A., Lambeau G., Lazdunski M., Bazan N.G. Secreted phospholipase A2 potentiates glutamate-induced calcium increase and cell death in primary neuronal cultures. *J. Neurosci. Res.* 2002; 67 (5): 634–645. DOI: 10.1002/jnr.10131. PMID: 11891776
30. Taylor A.L., Hewett S.J. Potassium-evoked glutamate release liberates arachidonic acid from cortical neurons. *J. Biol. Chem.* 1992; 277 (46): 43881–43887. DOI: 10.1074/jbc.M205872200. PMID: 12235140
31. Wenk M.R., De Camilli P. Protein-lipid interactions and phosphoinositide metabolism in membrane traffic: insights from vesicle recycling in nerve terminals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101 (22): 8262–8269. DOI: 10.1073/pnas.0401874101. PMID: 15146067
32. Koizumi S., Rosa P., Willars G.B., Challiss R.A., Taverna E., Francolini M., Bootman M.D., Lipp P., Inoue K., Roder J., Jeromin A. Mechanisms underlying the neuronal calcium sensor-1-evoked enhancement of exocytosis in PC12 cell. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (33): 30315–30324. DOI: 10.1074/jbc.M201132200. PMID: 12034721
33. Zheng Q., Bobich J.A., Vidugiriene J., McFadden S.C., Thomas F., Roder J., Jeromin A. Neuronal calcium sensor-1 facilitates neuronal exocytosis through

- phosphatidylinositol 4-kinase. *J. Neurochim.* 2005; 92 (3): 442–451. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02897.x PMID: 15659215
34. Ames J.B., Lim S., Ikura M. Molecular structure and target recognition of neuronal calcium sensor proteins. *Front. Mol. Neurosci.* 2012; 5: 10. DOI: 10.3389/fnmol.2012.00010. PMID: 22363261
 35. Elvers M., Stegner D., Hagedorn I., Kleinschmitz C., Braun A., Kuijpers M.E., Boels M., Chen Q., Heemskerk J.W., Stoll G., Frohman M.A., Nieswandt B. Impaired alpha(IIb)beta(3) integrin activation and shear-dependent thrombus formation in mice lacking phospholipase D1. *Sci. Signal.* 2010; 3 (103): ra1. DOI: 10.1126/scisignal.2000551. PMID: 20051593
 36. Arendt K.L., Rojo M., Fernández-Monreal M., Knafo S., Petrok C.N., Martens J.R., Esteban J.A. PIP3 controls synaptic function by maintaining AMPA receptor clustering at the postsynaptic membrane. *Nat. Neurosci.* 2010; 13 (1): 36–44. DOI: 10.1038/nn.2462. PMID: 20010819
 37. Clayton E.L., Minogue S., Waugh M.G. Mammalian phosphatidylinositol 4-kinases as modulators of membrane trafficking and lipid signaling networks. *Prog. Lipid Res.* 2013; 52 (3): 294–304. DOI: 10.1016/j.plipres.2013.04.002. PMID: 23608234
 38. Bajjalieh S.M., Scheller R.H. The biochemistry of neurotransmitter secretion. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (5): 1971–1974. DOI: 10.1074/jbc.270.5.1971. PMID: 7836421
 39. Smith C.U.M. Elements of molecular neurology. 3-rd ed. Wiley & Sons LTD; 2002: 630. ISBN: 0471560383
 40. Sasaki J., Kofuji S., Itoh R., Momiyama T., Takayama K., Murakami H., Chida S., Tsuya Y., Takasuga S., Eguchi S., Asanuma K., Horie Y., Miura K., Davies E.M., Mitchell C., Yamazaki M., Hirai H., Takenawa T., Suzuki A., Sasaki T. The PtdIns(3,4)P(2) phosphatase INPP4A is a suppressor of excitotoxic neuronal death. *Nature.* 2010; 465 (7297): 497–501. DOI: 10.1038/nature09023. PMID: 20463662
 41. Unoki T., Matsuda S., Kakegawa W., Van N.T., Kohda K., Suzuki A., Funakoshi Y., Hasegawa H., Yuzaki M., Kanaho Y. NMDA receptor-mediated PIP5K activation to produce PI(4,5)P₂ is essential for AMPA receptor endocytosis during LTD. *Neuron.* 2012; 73 (1): 135–148. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.09.034. PMID: 22243752
 42. Seeböhm G., Neumann S., Theiss C., Novkovic T., Hill E.V., Tavarü J.M., Lang F., Hollmann M., Manahan-Vaughan D., Strutz-Seeböhm N. Identification of a novel signaling pathway and its relevance for GluA1 recycling. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e33889. DOI: 10.1371/journal.pone.0033889. PMID: 22470488
 43. Hille B., Dickson E.J., Kruse M., Vivas O., Suh B.C. Phosphoinositides regulate ion channels. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1851 (6): 844–856. DOI: 10.1016/j.bbali.2014.09.010. PMID: 25241941
 44. Hamilton P.J., Belovich A.N., Khelashvili G., Saunders C., Erreger K., Javitch J.A., Sitte H.H., Weinstein H., Matthies H.J.G., Galli A. PIP2 regulates psychostimulant behaviors through its interaction with a membrane protein. *Nat. Chem. Biol.* 2014; 10 (7): 582–589. DOI: 10.1038/nchembio.1545. PMID: 24880859
 45. Keum D., Baek C., Kim D.I., Kweon H.J., Suh B.C. Voltage-dependent regulation of CaV2.2 channels by Gq-coupled receptor is facilitated by membrane-localized subunit. *J. Gen. Physiol.* 2014; 144 (4): 297–309. DOI: 10.1085/jgp.201411245. PMID: 25225550
 46. Jeong J.Y., Kweon H.J., Suh B.C. Dual regulation of R-type CaV2.3 channels by M1 muscarinic receptors. *Mol. Cells.* 2016; 39 (4): 322–329. DOI: 10.14348/molcells.2016.2292. PMID: 26923189
 47. Kim K.S., Duignan K.M., Hawrylyuk J.M., Soh H., Tzingounis A.V. The voltage activation of cortical KCNQ channels depends on global PIP2 levels. *Biophys. J.* 2016; 110 (5): 1089–1098. DOI: 10.1016/j.bpj.2016.01.006. PMID: 26958886
 48. Kim R.Y., Pless S.A., Kurata H.T. PIP2 mediates functional coupling and pharmacology of neuronal KCNQ channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114 (45): E9702–E9711. DOI: 10.1073/pnas.1705802114. PMID: 29078287
 49. Tian Y., Ullrich F., Xu R., Heinemann S.H., Hou S., Hoshi T. Two distinct effects of PIP2 underlie auxiliary subunit-dependent modulation of Slo1 BK channels. *J. Gen. Physiol.* 2015; 145 (4): 331–343. DOI: 10.1085/jgp.201511363. PMID: 25825171
 50. Salzer I., Erdem F.A., Chen W.Q., Heo S., Koenig X., Schicker K.W., Kubista H., Lubec G., Boehm S., Yang J.W. Phosphorylation regulates the sensitivity of voltage-gated Kv7.2 channels towards phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate. *J. Physiol.* 2017; 595 (3): 759–776. DOI: 10.1113/JP273274. PMID: 27621207
 51. Thakur D.P., Tian J.B., Jeon J., Xiong J., Huang Y., Flockerzi V., Zhu M.X. Critical roles of Gi/o proteins and phospholipase C-1 in the activation of receptor-operated TRPC4 channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016; 113 (4): 1092–1097. DOI: 10.1073/pnas.1522294113. PMID: 26755577
 52. Kim E.C., Zhang J., Pang W., Wang S., Lee K.Y., Cavaretta J.P., Walters J., Procko E., Tsai N.P., Chung H.J. Reduced axonal surface expression and phosphoinositide sensitivity in Kv7 channels disrupts their function to inhibit neuronal excitability in Kcnq2 epileptic encephalopathy. *Neurobiol. Dis.* 2018; 118: 76–93. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.07.004. PMID: 30008368
 53. Авдонин П.В. Структура и сигнальные свойства сопряженных с G-белками рецепторных комплексов. *Биол. мембраны: Журн. мембр. клеточ. биологии.* 2005; 22 (1): 3–26.
 54. Ткачук В.А. Молекулярные механизмы нейроэндокринной регуляции. *Соросовский образовательный журнал.* 1998; 4 (6): 16–21.
 55. Ching T.T., Wang D.S., Hsu A.L., Lu P.J., Chen C.S. Identification of multiple phosphoinositide-specific phospholipases D as new regulatory enzymes for phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (13): 8611–8617. DOI: 10.1074/jbc.274.13.8611. PMID: 10085097
 - phosphatidylinositol 4-kinase. *J. Neurochim.* 2005; 92 (3): 442–451. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2004.02897.x PMID: 15659215
 34. Ames J.B., Lim S., Ikura M. Molecular structure and target recognition of neuronal calcium sensor proteins. *Front. Mol. Neurosci.* 2012; 5: 10. DOI: 10.3389/fnmol.2012.00010. PMID: 22363261
 35. Elvers M., Stegner D., Hagedorn I., Kleinschmitz C., Braun A., Kuijpers M.E., Boels M., Chen Q., Heemskerk J.W., Stoll G., Frohman M.A., Nieswandt B. Impaired alpha(IIb)beta(3) integrin activation and shear-dependent thrombus formation in mice lacking phospholipase D1. *Sci. Signal.* 2010; 3 (103): ra1. DOI: 10.1126/scisignal.2000551. PMID: 20051593
 36. Arendt K.L., Rojo M., Fernández-Monreal M., Knafo S., Petrok C.N., Martens J.R., Esteban J.A. PIP3 controls synaptic function by maintaining AMPA receptor clustering at the postsynaptic membrane. *Nat. Neurosci.* 2010; 13 (1): 36–44. DOI: 10.1038/nn.2462. PMID: 20010819
 37. Clayton E.L., Minogue S., Waugh M.G. Mammalian phosphatidylinositol 4-kinases as modulators of membrane trafficking and lipid signaling networks. *Prog. Lipid Res.* 2013; 52 (3): 294–304. DOI: 10.1016/j.plipres.2013.04.002. PMID: 23608234
 38. Bajjalieh S.M., Scheller R.H. The biochemistry of neurotransmitter secretion. *J. Biol. Chem.* 1995; 270 (5): 1971–1974. DOI: 10.1074/jbc.270.5.1971. PMID: 7836421
 39. Smith C.U.M. Elements of molecular neurology. 3-rd ed. Wiley & Sons LTD; 2002: 630. ISBN: 0471560383
 40. Sasaki J., Kofuji S., Itoh R., Momiyama T., Takayama K., Murakami H., Chida S., Tsuya Y., Takasuga S., Eguchi S., Asanuma K., Horie Y., Miura K., Davies E.M., Mitchell C., Yamazaki M., Hirai H., Takenawa T., Suzuki A., Sasaki T. The PtdIns(3,4)P(2) phosphatase INPP4A is a suppressor of excitotoxic neuronal death. *Nature.* 2010; 465 (7297): 497–501. DOI: 10.1038/nature09023. PMID: 20463662
 41. Unoki T., Matsuda S., Kakegawa W., Van N.T., Kohda K., Suzuki A., Funakoshi Y., Hasegawa H., Yuzaki M., Kanaho Y. NMDA receptor-mediated PIP5K activation to produce PI(4,5)P₂ is essential for AMPA receptor endocytosis during LTD. *Neuron.* 2012; 73 (1): 135–148. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.09.034. PMID: 22243752
 42. Seeböhm G., Neumann S., Theiss C., Novkovic T., Hill E.V., Tavarü J.M., Lang F., Hollmann M., Manahan-Vaughan D., Strutz-Seeböhm N. Identification of a novel signaling pathway and its relevance for GluA1 recycling. *PLoS One.* 2012; 7 (3): e33889. DOI: 10.1371/journal.pone.0033889. PMID: 22470488
 43. Hille B., Dickson E.J., Kruse M., Vivas O., Suh B.C. Phosphoinositides regulate ion channels. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1851 (6): 844–856. DOI: 10.1016/j.bbali.2014.09.010. PMID: 25241941
 44. Hamilton P.J., Belovich A.N., Khelashvili G., Saunders C., Erreger K., Javitch J.A., Sitte H.H., Weinstein H., Matthies H.J.G., Galli A. PIP2 regulates psychostimulant behaviors through its interaction with a membrane protein. *Nat. Chem. Biol.* 2014; 10 (7): 582–589. DOI: 10.1038/nchembio.1545. PMID: 24880859
 45. Keum D., Baek C., Kim D.I., Kweon H.J., Suh B.C. Voltage-dependent regulation of CaV2.2 channels by Gq-coupled receptor is facilitated by membrane-localized subunit. *J. Gen. Physiol.* 2014; 144 (4): 297–309. DOI: 10.1085/jgp.201411245. PMID: 25225550
 46. Jeong J.Y., Kweon H.J., Suh B.C. Dual regulation of R-type CaV2.3 channels by M1 muscarinic receptors. *Mol. Cells.* 2016; 39 (4): 322–329. DOI: 10.14348/molcells.2016.2292. PMID: 26923189
 47. Kim K.S., Duignan K.M., Hawrylyuk J.M., Soh H., Tzingounis A.V. The voltage activation of cortical KCNQ channels depends on global PIP2 levels. *Biophys. J.* 2016; 110 (5): 1089–1098. DOI: 10.1016/j.bpj.2016.01.006. PMID: 26958886
 48. Kim R.Y., Pless S.A., Kurata H.T. PIP2 mediates functional coupling and pharmacology of neuronal KCNQ channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114 (45): E9702–E9711. DOI: 10.1073/pnas.1705802114. PMID: 29078287
 49. Tian Y., Ullrich F., Xu R., Heinemann S.H., Hou S., Hoshi T. Two distinct effects of PIP2 underlie auxiliary subunit-dependent modulation of Slo1 BK channels. *J. Gen. Physiol.* 2015; 145 (4): 331–343. DOI: 10.1085/jgp.201511363. PMID: 25825171
 50. Salzer I., Erdem F.A., Chen W.Q., Heo S., Koenig X., Schicker K.W., Kubista H., Lubec G., Boehm S., Yang J.W. Phosphorylation regulates the sensitivity of voltage-gated Kv7.2 channels towards phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate. *J. Physiol.* 2017; 595 (3): 759–776. DOI: 10.1113/JP273274. PMID: 27621207
 51. Thakur D.P., Tian J.B., Jeon J., Xiong J., Huang Y., Flockerzi V., Zhu M.X. Critical roles of Gi/o proteins and phospholipase C-1 in the activation of receptor-operated TRPC4 channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016; 113 (4): 1092–1097. DOI: 10.1073/pnas.1522294113. PMID: 26755577
 52. Kim E.C., Zhang J., Pang W., Wang S., Lee K.Y., Cavaretta J.P., Walters J., Procko E., Tsai N.P., Chung H.J. Reduced axonal surface expression and phosphoinositide sensitivity in Kv7 channels disrupts their function to inhibit neuronal excitability in Kcnq2 epileptic encephalopathy. *Neurobiol. Dis.* 2018; 118: 76–93. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.07.004. PMID: 30008368
 53. Avdonin P.V. Structure and signalling properties of G protein-coupled receptor complexes. *Biologicheskie Membrany: Zhurnal Membrannoi i Kletochnoi Biologii.* 2005; 22 (1): 3–26. [In Russ.]
 54. Ткачук В.А. Молекулярные механизмы нейроэндокринной регуляции. *Соросовский образовательный журнал.* 1998; 4 (6): 16–21. [In Russ.]
 55. Ching T.T., Wang D.S., Hsu A.L., Lu P.J., Chen C.S. Identification of multiple phosphoinositide-specific phospholipases D as new regulatory enzymes for phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. *J. Biol. Chem.* 1999; 274 (13): 8611–8617. DOI: 10.1074/jbc.274.13.8611. PMID: 10085097

56. Sang Y., Cui D., Wang X. Phospholipase D and phosphatidic acid-mediated generation of superoxide in Arabidopsis. *Plant Physiol.* 2001; 126 (4): 1449–1458. DOI: 10.1104/pp.126.4.1449. PMID: 11500544
57. Kim S.T., Chung Y.H., Lee H.S., Chung S.J., Lee J.H., Sohn U.D., Shin Y.K., Park E.S., Kim H.C., Bang J.S., Jeong J.H. Protective effects of phosphatidylcholine on oxaliplatin-induced neuropathy in rats. *Life Sci.* 2015; 130: 81–87. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.03.013. PMID: 25817232
58. Brown S.A., Morgan F., Watras J., Loew L.M. Analysis of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate signaling in cerebellar Purkinje spines. *Biophys. J.* 2008; 95 (4): 1795–1812. DOI: 10.1529/biophysj.108.130195. PMID: 18487300
59. Sieber F.E., Traystman R.J., Martin L.J. Delayed neuronal death after global incomplete ischemia in dogs is accompanied by changes in phospholipase C protein expression. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1997; 17 (5): 527–533. DOI: 10.1097/00004647-199705000-00006. PMID: 9183290
60. Billah M.M., Anthes J.C. The regulation and cellular functions of phosphatidylcholine hydrolysis. *Biochem. J.* 1990; 269 (2): 281–291. DOI: 10.1042/bj2690281. PMID: 2201284
61. Bollag W.B., Zhong X., Dodd M.E., Hardy D.M., Zheng X., Allred W.T. Phospholipase d signaling and extracellular signal-regulated kinase-1 and -2 phosphorylation (activation) are required for maximal phorbol ester-induced transglutaminase activity, a marker of keratinocyte differentiation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 312 (3): 1223–1231. DOI: 10.1124/jpet.104.075622. PMID: 15537826
62. Min D.S., Park S.K., Exton J.H. Characterization of a rat brain phospholipase D isozyme. *J. Biol. Chem.* 1998; 273 (12): 7044–7051. DOI: 10.1074/jbc.273.12.7044. PMID: 9507013
63. Llahi S., Fain J.N. Alpha 1-adrenergic receptor-mediated activation of phospholipase D in rat cerebral cortex. *J. Biol. Chem.* 1992; 267 (6): 3679–3685. PMID: 1310979
64. Bazan N.G., Tu B., Rodriguez de Turco E.B. What synaptic lipid signaling tells us about seizure-induced damage and epileptogenesis. *Prog. Brain Res.* 2002; 135: 175–185. DOI: 10.1016/S0079-6123(02)35017-9. PMID: 12143339
65. Sun Y.G., Rupprecht V., Zhou L., Dasgupta R., Seibt F., Beierlein M. mGluR1 and mGluR5 synergistically control cholinergic synaptic transmission in the thalamic reticular nucleus. *J. Neurosci.* 2016; 36 (30): 7886–7896. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0409-16.2016. PMID: 27466334
66. McDermontti M., Wakelam M.J., Morris A.J. Phospholipase D. *Biochem. Cell Biol.* 2004; 82 (1): 225–253. DOI: 10.1139/o03-079. PMID: 15052340
67. Liscovitch M., Chalifa V., Pertile P., Chen C.S., Cantley L.C. Novel function of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate as a cofactor for brain membrane phospholipase D. *J. Biol. Chem.* 1994; 269 (34): 21403–21406. PMID: 8063770
68. Gasull T., Sarri E., Degregorio-Rocasolano N., Trullas R. NMDA receptor overactivation inhibits phospholipid synthesis by decreasing choline-ethanolamine phosphotransferase activity. *J. Neurosci.* 2003; 23 (10): 4100–4107. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-10-04100.2003. PMID: 12764097
69. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Cytidine-5'-diphosphocholine affects CTP-phosphocholine cytidyltransferase and lyso-phosphatidylcholine after transient brain ischemia. *J. Neurosci. Res.* 2004; 767 (3): 390–396. DOI: 10.1002/jnr.20078. PMID: 15079868
70. Кожура В.Л. Нейробиологические механизмы массивной кровопотери. *Анестезиология и реаниматология.* 2001; 6: 51–53. PMID: 11855064
71. Persard S., Panagia V. Abnormal synthesis of N-methylated phospholipids during calcium paradox of the heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995; 27 (1): 579–587. DOI: 10.1016/S0022-2828(08)80052-1. PMID: 7760378
72. Вартанян А.А., Априкян Г.В., Ванюшин В.Ф. Метилирование фосфолипидов и синтактический захват медиаторных аминокислот. *Изв. АН СССР. Сер. биол.* 1990; 5: 786–789.
73. Белоконева О.С., Зайцев С.В. Роль мембранных липидов в регуляции функций нейромедиаторных рецепторов. *Биохимия.* 1993; 58 (11): 1685–1708. PMID: 7903554 [In Russ.]
74. Фисенко В.П. Нейрохимические закономерности действия опиоидных анальгетиков на кору головного мозга. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2001; 132 (7): 4–11. PMID: 11687833 [In Russ.]
75. Zhu W., Pan Z.Z. Mu-opioid-mediated inhibition of glutamate synaptic transmission in rat central amygdala neurons. *Neuroscience.* 2005; 133 (1): 97–103. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.02.004. PMID: 15893634
76. Pourzitati C., Tsaousi G., Papazisis G., Kyrgidis A., Zacharis C., Kritis A., Malliou F., Kouvelas D. Fentanyl and naloxone effects on glutamate and GABA release rates from anterior hypothalamus in freely moving rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 834: 169–175. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.07.029. PMID: 30030987
77. Кожура В.Л., Носова Н.В. Апоптоз как механизм отсроченной постгипоксической энцефалопатии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2000; приложение 2: 30–32. [In Russ.]
78. Aki H.S., Fujita M., Yamashita S., Fujimoto K., Kumagai K., Tsuruta R., Kasaoka S., Aoki T., Namba M., Murata H., Yuasa M., Maruyama I., Maeakawa T. Elevation of jugular venous superoxide anion radical is associated with early inflammation, oxidative stress, and endothelial injury in forebrain ischemia-reperfusion rats. *Brain Res.* 2009; 1292: 180–190. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.07.054. PMID: 19635469
79. Hwabejire J.O., Jin G., Imam A.M., Duggan M., Sillesen M., Deperalta D., Jepsen C.H., Lu J., Li Y., deMoya M.A., Alam H.B. Pharmacologic modulation of cerebral metabolic derangement and excitotoxicity in a porcine
56. Sang Y., Cui D., Wang X. Phospholipase D and phosphatidic acid-mediated generation of superoxide in Arabidopsis. *Plant Physiol.* 2001; 126 (4): 1449–1458. DOI: 10.1104/pp.126.4.1449. PMID: 11500544
57. Kim S.T., Chung Y.H., Lee H.S., Chung S.J., Lee J.H., Sohn U.D., Shin Y.K., Park E.S., Kim H.C., Bang J.S., Jeong J.H. Protective effects of phosphatidylcholine on oxaliplatin-induced neuropathy in rats. *Life Sci.* 2015; 130: 81–87. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.03.013. PMID: 25817232
58. Brown S.A., Morgan F., Watras J., Loew L.M. Analysis of phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate signaling in cerebellar Purkinje spines. *Biophys. J.* 2008; 95 (4): 1795–1812. DOI: 10.1529/biophysj.108.130195. PMID: 18487300
59. Sieber F.E., Traystman R.J., Martin L.J. Delayed neuronal death after global incomplete ischemia in dogs is accompanied by changes in phospholipase C protein expression. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1997; 17 (5): 527–533. DOI: 10.1097/00004647-199705000-00006. PMID: 9183290
60. Billah M.M., Anthes J.C. The regulation and cellular functions of phosphatidylcholine hydrolysis. *Biochem. J.* 1990; 269 (2): 281–291. DOI: 10.1042/bj2690281. PMID: 2201284
61. Bollag W.B., Zhong X., Dodd M.E., Hardy D.M., Zheng X., Allred W.T. Phospholipase d signaling and extracellular signal-regulated kinase-1 and -2 phosphorylation (activation) are required for maximal phorbol ester-induced transglutaminase activity, a marker of keratinocyte differentiation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 312 (3): 1223–1231. DOI: 10.1124/jpet.104.075622. PMID: 15537826
62. Min D.S., Park S.K., Exton J.H. Characterization of a rat brain phospholipase D isozyme. *J. Biol. Chem.* 1998; 273 (12): 7044–7051. DOI: 10.1074/jbc.273.12.7044. PMID: 9507013
63. Llahi S., Fain J.N. Alpha 1-adrenergic receptor-mediated activation of phospholipase D in rat cerebral cortex. *J. Biol. Chem.* 1992; 267 (6): 3679–3685. PMID: 1310979
64. Bazan N.G., Tu B., Rodriguez de Turco E.B. What synaptic lipid signaling tells us about seizure-induced damage and epileptogenesis. *Prog. Brain Res.* 2002; 135: 175–185. DOI: 10.1016/S0079-6123(02)35017-9. PMID: 12143339
65. Sun Y.G., Rupprecht V., Zhou L., Dasgupta R., Seibt F., Beierlein M. mGluR1 and mGluR5 synergistically control cholinergic synaptic transmission in the thalamic reticular nucleus. *J. Neurosci.* 2016; 36 (30): 7886–7896. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0409-16.2016. PMID: 27466334
66. McDermontti M., Wakelam M.J., Morris A.J. Phospholipase D. *Biochem. Cell Biol.* 2004; 82 (1): 225–253. DOI: 10.1139/o03-079. PMID: 15052340
67. Liscovitch M., Chalifa V., Pertile P., Chen C.S., Cantley L.C. Novel function of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate as a cofactor for brain membrane phospholipase D. *J. Biol. Chem.* 1994; 269 (34): 21403–21406. PMID: 8063770
68. Gasull T., Sarri E., Degregorio-Rocasolano N., Trullas R. NMDA receptor overactivation inhibits phospholipid synthesis by decreasing choline-ethanolamine phosphotransferase activity. *J. Neurosci.* 2003; 23 (10): 4100–4107. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-10-04100.2003. PMID: 12764097
69. Adibhatla R.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J. Cytidine-5'-diphosphocholine affects CTP-phosphocholine cytidyltransferase and lyso-phosphatidylcholine after transient brain ischemia. *J. Neurosci. Res.* 2004; 767 (3): 390–396. DOI: 10.1002/jnr.20078. PMID: 15079868
70. Кожура В.Л. Нейробиологические механизмы массивной кровопотери. *Анестезиология и реаниматология.* 2001; 6: 51–53. PMID: 11855064
71. Persard S., Panagia V. Abnormal synthesis of N-methylated phospholipids during calcium paradox of the heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1995; 27 (1): 579–587. DOI: 10.1016/S0022-2828(08)80052-1. PMID: 7760378
72. Вартанян А.А., Априкян Г.В., Ванюшин В.Ф. Метилирование фосфолипидов и синтактический захват медиаторных аминокислот. *Изв. АН СССР. Сер. биол.* 1990; 5: 786–789. [In Russ.]
73. Белоконева О.С., Зайцев С.В. Роль мембранных липидов в регуляции функций нейромедиаторных рецепторов. *Биохимия.* 1993; 58 (11): 1685–1708. PMID: 7903554 [In Russ.]
74. Фисенко В.П. Нейрохимические закономерности действия опиоидных анальгетиков на кору головного мозга. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2001; 132 (7): 4–11. PMID: 11687833 [In Russ.]
75. Zhu W., Pan Z.Z. Mu-opioid-mediated inhibition of glutamate synaptic transmission in rat central amygdala neurons. *Neuroscience.* 2005; 133 (1): 97–103. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.02.004. PMID: 15893634
76. Pourzitati C., Tsaousi G., Papazisis G., Kyrgidis A., Zacharis C., Kritis A., Malliou F., Kouvelas D. Fentanyl and naloxone effects on glutamate and GABA release rates from anterior hypothalamus in freely moving rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 834: 169–175. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.07.029. PMID: 30030987
77. Кожура В.Л., Носова Н.В. Апоптоз как механизм отсроченной постгипоксической энцефалопатии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2000; Supplement 2: 30–32. [In Russ.]
78. Aki H.S., Fujita M., Yamashita S., Fujimoto K., Kumagai K., Tsuruta R., Kasaoka S., Aoki T., Namba M., Murata H., Yuasa M., Maruyama I., Maeakawa T. Elevation of jugular venous superoxide anion radical is associated with early inflammation, oxidative stress, and endothelial injury in forebrain ischemia-reperfusion rats. *Brain Res.* 2009; 1292: 180–190. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.07.054. PMID: 19635469
79. Hwabejire J.O., Jin G., Imam A.M., Duggan M., Sillesen M., Deperalta D., Jepsen C.H., Lu J., Li Y., deMoya M.A., Alam H.B. Pharmacologic modulation of cerebral metabolic derangement and excitotoxicity in a porcine

- model of traumatic brain injury and hemorrhagic shock. *Surgery*. 2013; 154 (2): 234–243. DOI: 10.1016/j.surg.2013.04.008. PMID: 23889951
80. *McDaniel M.A., Maier S.F., Einstein G.O.* «Brain-specific» nutrients: a memory cure? *Nutrition*. 2003; 19 (11–12): 957–975. DOI: 10.1016/S0899-9007(03)00024-8. PMID: 14624946
81. *Kingsley M.* Effects of phosphatidylserine supplementation on exercising humans. *Sports Med*. 2006; 36 (8): 657–669. DOI: 10.2165/00007256-200636080-00003. PMID: 16869708
82. *Wong J.T., Tran K., Pierce G.N., Chan A.C., O K., Choy P.C.* Lysophosphatidylcholine stimulates the release of arachidonic acid in human endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 1998; 273 (12): 6830–6836. DOI: 10.1074/jbc.273.12.6830. PMID: 9506985
83. *Ozaka H., Ishii K., Arai H., Kume N., Kita T.* Lysophosphatidylcholine activates mitogen-activated protein kinases by a tyrosine kinase-dependent pathway in bovine aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*. 1999; 143 (2): 261–266. DOI: 10.1016/S0021-9150(98)00297-4. PMID: 10217354
84. *Bassa B.V., Roh D.D., Varzirl N.D., Kirschenbaum M.A., Kamanna V.S.* Lysophosphatidylcholine activates mesangial cell PKC and MAP kinase by PLCgamma-1 and tyrosine kinase-Ras pathways. *Am. J. Physiol.* 1999; 277 (3): F328–F337. DOI: 10.1152/ajprenal.1999.277.3.F328. PMID: 10484515
85. *Liu S.Y., Yu C.H., Hays J.A., Panagia V., Dhalla N.S.* Modification of heart sarcolemmal phosphoinositide pathway by lysophosphatidylcholine. *Biochim. Biophys. Acta*. 1997; 1349 (3): 264–274. DOI: 10.1016/S0005-2760(97)00142-2. PMID: 9434141
86. *Cox D.A., Cohen M.L.* Lysophosphatidylcholine stimulates phospholipase D in human coronary endothelial cells: role of PKC. *Am. J. Physiol.* 1996; 271 (4 Pt 2): H1706–H1710. DOI: 10.1152/ajpheart.1996.271.4.H1706. PMID: 8897967
87. *Golfman L.S., Haughey N.J., Wong J.T., Jiang J.Y., Lee D., Geiger J.D., Choy P.C.* Lysophosphatidylcholine induces arachidonic acid release and calcium overload in cardiac myoblastic H9c2 cells. *J. Lipid. Res.* 1999; 40 (10): 1818–1826. PMID: 10508201

Поступила 14.10.18

- model of traumatic brain injury and hemorrhagic shock. *Surgery*. 2013; 154 (2): 234–243. DOI: 10.1016/j.surg.2013.04.008. PMID: 23889951
80. *McDaniel M.A., Maier S.F., Einstein G.O.* «Brain-specific» nutrients: a memory cure? *Nutrition*. 2003; 19 (11–12): 957–975. DOI: 10.1016/S0899-9007(03)00024-8. PMID: 14624946
81. *Kingsley M.* Effects of phosphatidylserine supplementation on exercising humans. *Sports Med*. 2006; 36 (8): 657–669. DOI: 10.2165/00007256-200636080-00003. PMID: 16869708
82. *Wong J.T., Tran K., Pierce G.N., Chan A.C., O K., Choy P.C.* Lysophosphatidylcholine stimulates the release of arachidonic acid in human endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 1998; 273 (12): 6830–6836. DOI: 10.1074/jbc.273.12.6830. PMID: 9506985
83. *Ozaka H., Ishii K., Arai H., Kume N., Kita T.* Lysophosphatidylcholine activates mitogen-activated protein kinases by a tyrosine kinase-dependent pathway in bovine aortic endothelial cells. *Atherosclerosis*. 1999; 143 (2): 261–266. DOI: 10.1016/S0021-9150(98)00297-4. PMID: 10217354
84. *Bassa B.V., Roh D.D., Varzirl N.D., Kirschenbaum M.A., Kamanna V.S.* Lysophosphatidylcholine activates mesangial cell PKC and MAP kinase by PLCgamma-1 and tyrosine kinase-Ras pathways. *Am. J. Physiol.* 1999; 277 (3): F328–F337. DOI: 10.1152/ajprenal.1999.277.3.F328. PMID: 10484515
85. *Liu S.Y., Yu C.H., Hays J.A., Panagia V., Dhalla N.S.* Modification of heart sarcolemmal phosphoinositide pathway by lysophosphatidylcholine. *Biochim. Biophys. Acta*. 1997; 1349 (3): 264–274. DOI: 10.1016/S0005-2760(97)00142-2. PMID: 9434141
86. *Cox D.A., Cohen M.L.* Lysophosphatidylcholine stimulates phospholipase D in human coronary endothelial cells: role of PKC. *Am. J. Physiol.* 1996; 271 (4 Pt 2): H1706–H1710. DOI: 10.1152/ajpheart.1996.271.4.H1706. PMID: 8897967
87. *Golfman L.S., Haughey N.J., Wong J.T., Jiang J.Y., Lee D., Geiger J.D., Choy P.C.* Lysophosphatidylcholine induces arachidonic acid release and calcium overload in cardiac myoblastic H9c2 cells. *J. Lipid. Res.* 1999; 40 (10): 1818–1826. PMID: 10508201

Received 14.10.18

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,
входящий в перечень ВАК РФ, в Scopus и другие базы данных,
предназначен для врачей анестезиологов-реаниматологов и научных сотрудников.

Тематика журнала: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний; оказание догоспитальной помощи при критических состояниях; обучение населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях; оптимизация работы ОРИТ; юридические и этические вопросы в области анестезиологии-реаниматологии.

Аудитория: лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последиplomного образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Книга-Сервис»

• индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков