

УДК 612.8.04+577.112.343+57.024

<https://doi.org/10.17816/MAJ25746>

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, ОПОСРЕДОВАННЫЕ СЛЕДОВЫМИ АМИНАМИ И ИХ РЕЦЕПТОРАМИ

С.А. Апрытин, М.Н. Карпенко, З.М. Муружева, М.В. Большакова, Д.Н. Магазенкова, В.М. Клименко

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Апрытин С.А., Карпенко М.Н., Муружева З.М., и др. Нейродегенеративные и метаболические нарушения, опосредованные следовыми аминами и их рецепторами // Медицинский академический журнал. — 2020. — Т. 20. — № 1. — С. 9–22. <https://doi.org/10.17816/MAJ25746>

Поступила: 20.09.2019

Одобрена: 24.02.2020

Принята: 02.03.2020

Цель исследования — анализ современной научной литературы в области исследования нейродегенеративных и метаболических расстройств, опосредованных дофаминовой системой, следовыми аминами и их рецепторами. Рассмотрены современные представления об «обратной связи» нейродегенеративных и метаболических заболеваний, в которых задействованы следовые амины и их рецепторы. Показана важная роль следовых аминов и их рецепторов в регуляции работы дофаминовой системы, связи с метаболическими и нейродегенеративными заболеваниями, включая болезнь Паркинсона, синдром дефицита внимания и гиперактивности, шизофрению, ожирение, метаболический синдром и другие патологические состояния. Следовые амины и их рецепторы непосредственно влияют на дофаминовые системы, являясь регуляторами развития различных метаболических и нейродегенеративных процессов, участвуя в энергетическом обмене, нейрогенезе и других жизненно важных процессах.

Ключевые слова: следовые амины; нейродегенеративные и метаболические заболевания; рецепторы следовых аминов.

NEURODEGENERATIVE AND METABOLIC DISORDERS, MEDIATED BY THE TRACE AMINES AND THEIR RECEPTORS

S.A. Apryatin, M.N. Karpenko, Z.M. Muruzheva, M.V. Bolshakova, D.N. Magazenкова, V.M. Klimenko

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Apryatin SA, Karpenko MN, Muruzheva ZM, et al. Neurodegenerative and metabolic disorders, mediated by the trace amines and their receptors. *Medical Academic Journal*. 2020;20(1):9-22. <https://doi.org/10.17816/MAJ25746>

Received: September 20, 2019

Revised: February 24, 2020

Accepted: March 3, 2020

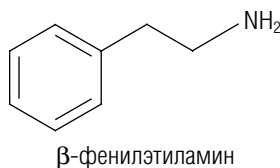
The aim of the study is the modern scientific literature estimation in the field of the investigation of neurodegenerative and metabolic disorders mediated by the trace amines and their receptors. The analysis of modern ideas about the “feedback” of neurodegenerative and metabolic diseases in which the trace amines and their receptors are involved was carried out. The important role of trace amines and their receptors in the regulation of the dopamine system, in connection with metabolic and neurodegenerative diseases, including Parkinson’s disease, ADHD, schizophrenia, obesity, metabolic syndrome and other pathological conditions, has been shown. Trace amines and their receptors have a direct effect on dopamine systems, being regulators of various metabolic and neurodegenerative processes, participating in energy metabolism, neurogenesis, and other vital processes.

Keywords: trace amines; neurodegenerative and metabolic diseases; trace amines receptors.

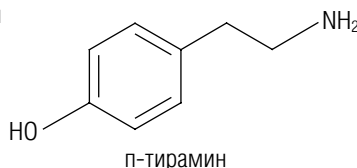
Список сокращений

БП — болезнь Паркинсона; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота; НРН — негативная реакция несоответствия; ОВР — ограничение внутриутробного развития; ОП — ограничение питания; СА — следовые амины; ФЭА — β-фенилэтиламин; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; AKT/GSK3 — протеинкиназа В/киназа 3 гликогенсинтазы; β-arrestin 2 — β-аррестин 2-го типа; DAT (Slc6a3) — транспортер дофамина; DAT-KO — нокаут гена *DAT*; GLP-1 — глюкагоноподобный пептид-1; GPCR — рецептор, связанный с G-белком; Gs, Golf, Gi, Gq/11, G12/13 — типы G-белков; MAO — моноамин-оксидаза; mPFC — медиальная префронтальная кора; NMDA — ионотропный рецептор глутамата; NAc — прилежащее ядро; α-NETA — селективный ингибитор холинацетилтрансферазы; OFC — орбитофронтальная кора; PYY — пептид YY; TAAR — рецептор, ассоциированный со следовыми аминами; TAAR1-KO — нокаут гена *TAAR1*; VTA-нейроны — нейроны вентральной области покрышки среднего мозга; VTA-NAc — вентральная область покрышки — прилежащее ядро.

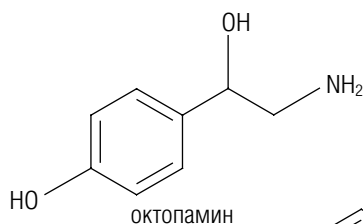
Следовые амины



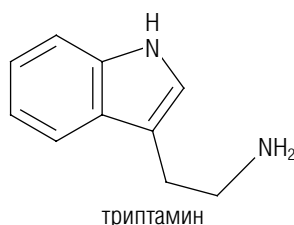
β-фенилэтиламин



п-тирамин

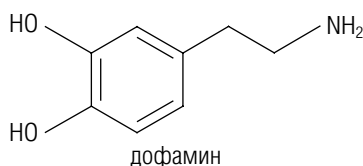


октопамин

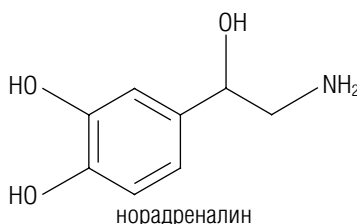


триптамин

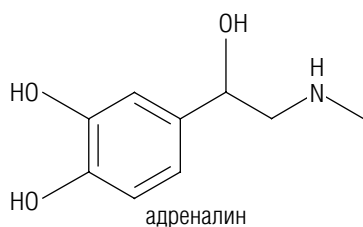
Моноаминовые нейромедиаторы



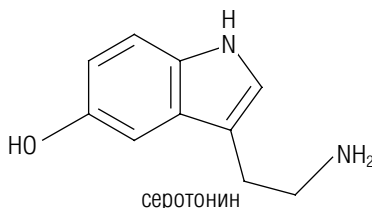
дофамин



норадреналин



адреналин



серотонин

Строение следовых аминов и моноаминовых нейромедиаторов

The structure of trace amines and monoamine neurotransmitters

Введение

Следовые амины (от англ. trace amines), включая п-тирамин, β-фенилэтиламин, триптамин и п-октопамин (см. рисунок), представляют собой группу метаболитов эндогенных аминов, которые образуются в различных органах и тканях в результате декарбоксилирования всех известных аминокислот как при термической или ферментативной обработке продуктов питания (в том числе с участием микрофлоры желудочно-кишечного тракта), так и без такой обработки (мясо, рыба, какао, шоколад, сыр и др.), а также являются метаболитами нейромедиаторов (дофамина, серотонина, норадреналина и др.) [1–4, 10].

Термин «следовые амины» (СА) был введен в начале 1970-х годов Аланом Бултоном [5] и использовался для того, чтобы подчеркнуть их очень низкую (менее 100 нг/г ткани) концентрацию в сравнении с концентрацией классических нейромедиаторов [6].

Следовые амины содержатся во многих свежих, термически или ферментативно обработанных продуктах в концентрациях в диапазоне миллиграмм на килограмм [2, 7]. Некоторые биогенные амины, например тирамин, присутствуют в наномолярных концентрациях в плазме крови и в центральной нервной системе (в основном в нейронах) здоровых людей [8].

Следовые амины распадаются под воздействием ферментов моноаминоксидаз А и В (MAO-A и MAO-B). При этом вследствие использования ингибиторов MAO часто развивается так называемый сырный синдром, наиболее часто выражающийся в гипертензии, которая приводит к головным болям, возникающим и после избыточного потребления продуктов питания, содержащих СА (сыр, красное вино, шоколад и др.) [9, 10].

В 2001 г. был открыт первый рецептор СА — TAAR1 [11, 12], после чего этот тип соединений стали рассматривать как отдельную группу эндогенных моноаминов, обладающих отличным от классических биогенных моноаминов-нейромедиаторов независимым путем рецепции и принимающих непосредственное участие в патогенезе различных заболеваний [13–15].

Известно более 100 рецепторов (продуктов различных генов) СА. Их количество у разных видов животных варьирует от 0 (у некоторых видов дельфинов) до 112 (у рыбы *Danio rerio*). При этом намного больше выявлено изоформ и сплайсинговых вариантов. У человека, крысы и мыши найдено шесть общих функционально активных рецепторов — TAAR1,

Основные биологические характеристики рецепторов семейства TAAR
The main biological characteristics of the TAAR family

Субтип TAAR	Лиганды	Экспрессия гена в органах, тканях и типах клеток	Передача сигнала	Предполагаемая функция
TAAR1	2-Фенилэтиламин, триптамин, п-тирамин, дофамин, 5НТ, 3-метокси-тирамин, п-октопамин	Головой мозг, спинной мозг, желудок, кишечник, β-клетки поджелудочной железы, лейкоциты	Gs, β-аррестин 2	Модуляция серотонинергической, дофаминергической и глутаматергической передачи сигнала. Формирование настроения и эмоционального фона. Регуляция уровня глюкозы и веса тела
TAAR2	Неизвестны	Обонятельный эпителий, кишечник, сердце, яички, лейкоциты	Gi	Обоняние
TAAR5	Триметиламин	Обонятельный эпителий, головной мозг, спинной мозг, кишечник, семенники, лейкоциты	Golf, Gs, Gq/11, G12/13	Обоняние
TAAR6	Неизвестны	Обонятельный эпителий, головной мозг, кишечник, яички, лейкоциты, почки	Golf	Обоняние
TAAR8	Неизвестны	Обонятельный эпителий, миндалина, астроглия, лейкоциты, желудок, кишечник, сердце, яички, легкие, селезенка, почки, мышцы	Golf, Gi	Обоняние
TAAR9	Неизвестны	Обонятельный эпителий, спинной мозг, кишечник, селезенка, скелетные мышцы, гипофиз, лейкоциты	Golf	Обоняние

-2, -5, -6, -8, -9 и три псевдогена — TAAR3, -4 и -7 [10] (табл. 1).

Существует мнение, что, кроме TAAR1, все остальные представители этого семейства функционируют преимущественно в качестве хемосенсорных рецепторов в системе обоняния [16]. Тем не менее для широкого ряда рецепторов TAAR показан различный спектр биологических функций, в том числе регуляция метаболических путей, принимающих участие в патогенезе кардиоваскулярных, онкологических и других заболеваний [10].

Типичные представители следовых аминов и их биологические функции

β-Фенилэтиламин

Одной из ключевых функций β-фенилэтиламина (ФЭА) в организме является формирование настроения и эмоционального фона, что связано с повышением концентрации дофамина и норадреналина [8]. Человек может получать ФЭА экзогенно (с пищей, поскольку синтезируется многими видами растений и животных) и эндогенно (синтезируется в орга-

низме человека) [17] в результате декарбоксилирования аминокислоты фенилаланина под действием фермента декарбоксилазы ароматических аминокислот [18].

β -Фенилэтиламин распадается под воздействием МАО-В [19], которая также метаболизирует дофамин, но не серотонин и норадреналин [20]. A.V. Juoglio et al. показали, что ФЭА и другие СА, наряду с дофамином, опосредуют нигростриарный путь передачи сигнала [21]. В связи с этим ингибиторы МАО-В используют в лечении болезни Паркинсона (БП) [20].

Таким образом, была продемонстрирована связь ФЭА с БП, приводящая к снижению концентрации дофамина в дорсальном стрiatуме за счет уменьшения количества дофаминергических нейронов в черной субстанции мозга.

Важно отметить, что ФЭА влияет на хемотаксис Т- и В-лимфоцитов, что отражает его иммуномодулирующую функцию [22].

Триптамин

Несмотря на то что триптамин потенцирует ингибирующее действие серотониновой системы, возникающие серотониновые ответы либо не меняются, либо преобразуются в ингибирующие реакции, опосредованные даже низкими концентрациями этого следового амина [23, 24]. Подобные эффекты триптамина видны в ответах нейронов коры на некоторые варианты электрической стимуляции. Здесь возбуждающий компонент двухфазных ответов был заметно снижен вследствие присутствия триптамина, тогда как ингибирующий компонент остался незатронутым [24]. Показано отсутствие влияния триптамина на нейрофизиологические ответы, вызванные ацетилхолином [23].

Точно так же вызванное серотонином сокращение гладкой мускулатуры уменьшается в присутствии триптамина при концентрациях ниже тех, которые имитируют эффект серотонина. Предполагают, что это связано с увеличением доли рецепторов 5-гидрокситриптамина 2а (5-НТ2а), но этот механизм изучен пока недостаточно хорошо [25].

P. Koziellewicz et al. изучали связывание лиганда форсколина с орфанным рецептором GPR61 (принадлежит семейству рецепторов биогенных аминов, связанных с G-белком (G α s)). Было показано, что экспрессия GPR61 в клеточной линии НЕК293 усиливает реакцию синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в ответ на форсколин, тогда как базальный синтез цАМФ не менялся. Триптамин ингибировал стимулированную форсколином продукцию цАМФ в клетках НЕК293, экспрес-

сирующих GPR61, что может быть обусловлено его регуляторной функцией, то есть влиянием на передачу сигнала через GPCR-рецепторы [26].

п-Тирамин

Для п-тирамина были выявлены сходные эффекты с ФЭА. Кроме того, было установлено, что п-тирамин может вызвать головную боль [27]. Тирамин секретируется из активированных тромбоцитов [22]. Влияние тирамина на лейкоциты и хемотаксис эритроцитов и их агрегацию было описано еще в начале 1920-х годов [28, 29]. Интересно, что производство энтерококками тирамина, например, в сырах усиливается в условиях, которые похожи на условия, характерные для желудочно-кишечного тракта [30]. Таким образом, тирамин может способствовать взаимодействию микрофлоры кишечника и модулировать последующие иммунные реакции [30].

В недавнем исследовании [31] было показано, что шампунь для волос на основе гидрохлорида тирамина — селективного агониста рецепторов TAAR — достоверно уменьшал выпадение волос у женщин на 31 % (с максимальным эффектом 77 %). Авторы продемонстрировали, что гидрохлорид тирамина сокращает мышцы кожи головы и уменьшает выпадение волос после мытья.

Октопамин

Октопамин впервые был синтезирован в 1910 г. [32]. Тем не менее, как компонент слюнных желез осьминога, он был идентифицирован намного позже — в 1952 г. [33]. Более 40 лет назад предполагали, что октопамин является котрансмиттером норадреналина [34]. Однако октопамин проявлял норадренергическую активность через взаимодействие с сайтами, отличными от рецепторов норадреналина и дофамина [35]. Октопамин в количествах, недостаточных для воздействия на базальную активность нейронов, потенцирует как тормозящие, так и возбуждающие реакции на норадреналин. Тем не менее, в отличие от тирамина и ФЭА, в ответ на действие дофамина или серотонина никакого эффекта не наблюдалось. При этом, как было показано с вышеуказанными СА, при применении норадреналина в низких дозах не было выявлено аналогичных эффектов [24].

Рецепторы следовых аминов

TAAR1 (рецептор 1, ассоциированный со следовыми аминами)

Несколькими научными группами [36–38] было показано, что TAAR1 является важным звеном дофаминергической, серотонинерги-

ческой и глутаматергической активности (как пресинаптическая, так и постсинаптическая колокализация с рецепторами других нейромедиаторов). TAAR1 наиболее изучен в семействе рецепторов TAAR. Он экспрессируется в нервной ткани (глиальных клетках [39] и нейронах [40]), а также в периферических органах и тканях, например желудке, поджелудочной железе и почках [41].

Активация TAAR1-рецептора приводит к внутриклеточной передаче сигналов через цАМФ, фосфорилированию протеинкиназы A и протеинкиназы C с последующей передачей сигналов в ядро [41]. В стриатуме мышей нокаутной линии TAAR1-KO была обнаружена гиперэкспрессия как матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), так и белка D₂-дофаминового рецептора, но не D₁. При этом сигнальный путь АКТ/GSK3, не зависящий от дофаминовых рецепторов D₂, был избирательно активирован, на что указывает снижение фосфорилирования АКТ и GSK3β [42].

В настоящее время этот рецептор все чаще признают в качестве потенциальной терапевтической мишени при лечении психических расстройств [10].

Экспрессия TAAR1 в мозге экспериментальных животных локализована в основных моноаминергических, в частности дофаминергических, нейронах. Изучена экспрессия TAAR1 в дофаминергических нейронах человека [11, 36]. С помощью функциональной магнитно-резонансной томографии эта локализация была подтверждена в различных областях мозга человека, в том числе в тех, которые связаны с дофамин-опосредованной системой вознаграждения [43].

TAAR2

Рецептор TAAR2 наиболее гомологичен TAAR5 (42 %) и 5-HT₄ рецепторам серотонина (34 %) [36]. Лиганды для TAAR2 до сих пор не идентифицированы. Как и большинство рецепторов семейства CA, за исключением TAAR1, TAAR2 обнаруживают в обонятельном эпителии. Экспрессия гена *TAAR2* выявлена в различных популяциях лейкоцитов у людей и мышей, в том числе в В- и Т-лимфоцитах, гранулоцитах, моноцитах, натуральных киллерах [44]. Транскрипты мРНК TAAR2 были также описаны в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта мышей [45] и в сердце крыс [46].

TAAR5

Рецептор TAAR5 экспрессируется в В-лимфоцитах человека. При этом в других популяциях лейкоцитов наблюдался низкий уровень экспрессии TAAR5 [47]. У грызунов мРНК

TAAR5 экспрессируется в мозге с распределением, частично перекрывающим распределение TAAR1 [48].

Агонист TAAR5 α-NETA опосредует передачу дофамина в стриатум, что вызывает значительные изменения гамма-ритма мозговой активности, которые могут быть важными прогностическими факторами при лечении пациентов с шизофренией и другими нейродегенеративными заболеваниями, связанными с дофаминовой системой. Эти наблюдения указывают на возможную роль TAAR5 в модуляции когнитивных функций при патологии головного мозга [49].

Негативная реакция несоответствия (НРН) отражает процесс предварительного внимания, распознавания стимулов и связана с произвольным переключением внимания. α-NETA в дозе 3 мг/кг увеличивал НРН-подобный ответ у крыс, возможно, посредством TAAR5-зависимых процессов [50]. Показана потенциальная роль TAAR5 CA в дозировании сенсорной информации [51].

TAAR6

В человеческом мозге уровни транскриптов TAAR6 могут превосходить уровни экспрессии TAAR1, а также могут быть обнаружены в известных путях моноаминергической проекции, включая миндалину, базальные ганглии, лобную кору, гиппокамп и черную субстанцию [47]. Транскрипты TAAR6 также выявлены в почках [11] и лейкоцитах [47, 52]. TAAR6 присутствует в спинном мозге крыс [53], но транскриптов в спинном мозге человека найдено не было [51].

Важно отметить, что по данным FDA (от англ. Food and Drug Administration), аripипразол (Aripiprazole) является одним из наиболее эффективных препаратов против шизофрении благодаря воздействию на рецептор TAAR6 [54].

TAAR8

В результате анализа экспрессии гена, кодирующего рецептор TAAR8, были установлены почти максимальная экспрессия и отсутствие половых различий для многих тканей и органов, за исключением сердца, у мышей [55]. мРНК TAAR8 присутствует в миндалине мозга человека [11]. Транскрипция TAAR8 в астроглии увеличивается после активации или полисахаридной обработки *in vitro* [52]. D'Andrea et al. [22] также выявили повышение относительного уровня транскрипции гена *TAAR8* в лейкоцитах, но это не было подтверждено другими исследователями [44]. Ранее экспрессия гена *TAAR8* была обнаружена в почках [11].

TAAR9

Как и в случае с TAAR8, в ряде исследований установлено, что различные популяции лейкоцитов экспрессировали TAAR9 [22, 47]. TAAR9 экспрессируется также в селезенке [56], гипофизе и скелетных мышцах человека [57].

Метаболические нарушения и пищевое поведение, опосредованные дофаминовой системой, следовыми аминами и их рецепторами

Недавно была установлена роль импульсивности в изменениях пищевого поведения и повышенном риске ожирения, связанного с ограничением внутриутробного развития (ОВР). Изменения в передаче дофамина в префронтальных областях способствуют этим неблагоприятным событиям. М.В. Alves et al. изучали импульсивное поведение в отношении отсроченного вознаграждения и определяли уровни дофамина и его рецепторов в медиальной префронтальной (mPFC) и орбитофронтальной (OFC) коре самок взрослых крыс, подвергшихся воздействию ОВР [58]. С 10-го дня беременности и до рождения потомства животные получали либо питание *ad libitum*, либо диету с ограничением питания на 50 % (ОП). Импульсивное поведение взрослых крыс оценивали с помощью теста с задержкой вознаграждения. Изменения уровня дофамина в мозге в ответ на потребление сладкой пищи измеряли с использованием вольтамперометрии, а с помощью вестерн-блоттинга выявляли рецепторы дофамина D₁ и D₂, а также транспортера дофамина (DAT). Животные из группы ОП проявляли выраженное отвращение к задержанным вознаграждениям. Было обнаружено, что реакция дофамина на сладкую пищу притупляется в mPFC животных из группы ОП, тогда как в OFC уровни дофамина, по-видимому, не зависят от потребления сладкого. Более того, у животных из экспериментальной группы наблюдалось снижение экспрессии рецепторов D₁ в OFC и, позднее, повышение уровней D₂ в mPFC. Эти данные свидетельствуют о том, что самки крыс ОВР более импульсивны и связанный с этим механизм включает изменения в передаче сигналов дофамина как в mPFC, так и в OFC. Крысята с ОВР были более восприимчивы к сладкому вознаграждению, что выражалось в изменении пищевого поведения, вызванного снижением чувства насыщения, и в дальнейшем было связано с перекармливанием, избыточным весом и ожирением.

Данные нейрофармакологических исследований указывают на передачу дофамина в пре-

фронтальную и лимбическую области мозга с различными изменениями уровней импульсивности. В медиальной префронтальной коре (mPFC) более высокие уровни экспрессии D₂-рецепторов связаны с более низкими уровнями импульсивности.

Таким образом, рабочая гипотеза заключалась в том, что грызуны с ОВР проявляют большую импульсивность в тесте с задержкой вознаграждения посредством модулирования уровней экспрессии рецепторов D₁ и D₂ и изменения динамики высвобождения дофамина в ответ на потребление сладкой пищи в mPFC и OFC [58].

Влияние избыточного количества дофамина в мозге на метаболические нарушения было показано в исследовании на нокаутной линии крыс DAT-KO (*in vivo* модель синдрома дефицита внимания и гиперактивности) [59], у гомозиготных по нокауту гена *DAT* (*Scl6a3*) особей которой зарегистрировано повышение уровня этого нейромедиатора в стриатуме мозга в 5–6 раз, а у гетерозиготных — в 2 раза [60]. Повышение значения коэффициента де Ритиса (соотношение активности аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови) у крыс *DAT*^{-/-} по сравнению с таковым у *DAT*^{+/+} («дикий тип»), по всей видимости, свидетельствует об активации катаболических процессов у нокаутных крыс. Это подтверждается более высоким уровнем удельного энергопотребления, более низкой массой тела, снижением относительной массы печени и белого брюшинного жира, а также гистологическим исследованием печени и сердца у гомо- и гетерозигот DAT-KO в сравнении с «диким типом» [59]. При этом в поведенческом тесте «открытое поле» локомоторная активность гетерозигот *DAT*^{+/-} и контрольных животных с генотипом *DAT*^{+/+} была одинакова, в то время как у гомозигот *DAT*^{-/-} общая пройденная дистанция была в 4 раза и более больше в сравнении с «диким типом».

Таким образом, снижение массы тела, в том числе за счет относительной массы белой жировой ткани, у гомо- и гетерозигот крыс DAT-KO коррелировало с повышением локомоторной активности только у гомозигот, что может служить прямым доказательством ключевой роли дофамина в регуляции катаболических процессов, включая липидный и углеводный обмен [59].

Как и в случае с дофаминовой системой, активация TAAR1 может регулировать высвобождение дофамина преимущественно в прилежащем ядре. Показано, что у мышей нокаутной линии TAAR1-KO дофамин высвобождается более активно по сравнению

с контрольными мышами. При этом скорости обратного захвата дофамина были одинаковы для экспериментальной и контрольной групп мышей, что исключает участие DAT в модулирующем действии TAAR1 [38].

Другая группа ученых [61] продемонстрировала, что увеличение количества TAAR1 на поверхностной мембране клетки обуславливало взаимодействие TAAR1 с рецептором D₂R, в результате сигнал из D₂R посредством β-аррестина поступал в TAAR1. Вероятно, D₂R-ауторецептор-зависимая секреция дофамина может происходить посредством модуляции калиевых и, возможно, кальциевых каналов по аденилатциклазанезависимому пути [62]. TAAR1 гиперполяризует мембрану нейрона, уменьшая тем самым вероятность высвобождения дофамина [63].

В настоящее время известно два механизма, с помощью которых агонисты TAAR1 могут влиять на уменьшение переедания: уменьшение количества VTA-нейронов и увеличение глутаматергической активности в префронтальной коре (mPFC) [42]. Известно, что вкусная пища многократно активирует путь дофаминергического вознаграждения VTA-NAc [64]. Агонизм TAAR1 уменьшает активацию нейронов VTA посредством активации K⁺-каналов [65]. Таким образом, его влияние на уменьшение переедания может быть опосредовано путем предотвращения гипердофаминергической активности [66]. Было показано, что снижение экспрессии TAAR1 вызывает гипоглутаматергический ответ в mPFC [67], а низкая активность PFC коррелирует с потерей контроля чувства насыщения.

Предполагают, что агонизм TAAR1 приводит к уменьшению переедания за счет снижения актов компульсивного питания, что происходит отчасти путем восстановления нарушенной активности mPFC. Агонизм TAAR1 приводит к задержке опорожнения желудка и увеличению секреции инсулина во время глюкозотолерантного теста, что снижает потребление пищи и массу тела у мышей [68].

TAAR1 ограниченно экспрессируется в периферических тканях. В частности, его обнаруживают в β-клетках поджелудочной железы, где он способствует глюкозозависимой секреции инсулина. Этот рецептор экспрессируется совместно с GLP-1 и PYY в тонкой кишке [69]. Помимо этого, TAAR1 усиливает стимулированную глюкозой секрецию инсулина посредством cAMP-РКА и Ерас-зависимой передачи сигналов в β-клетках поджелудочной железы и активирует пролиферацию β-клеток. Для передачи сигналов TAAR1 – MAPK в инсулин-секретирующих клетках необходимы как

приток кальция, так и его внутриклеточное высвобождение. Активация TAAR1 запускает эти оба пути посредством передачи сигналов через cAMP [70].

Клинические и фармакологические аспекты использования следовых аминов и их рецепторов

Несмотря на то что существование СА в головном мозге и периферической нервной системе позвоночных признано давно, а их фармакологические эффекты и вовлечение в патогенез нервных и психических болезней [71, 72] изучали десятилетиями, механизм действия данных соединений долго оставался неидентифицированным. Лишь когда в начале XXI в. были открыты рецепторы СА, получившие название «рецепторы следовых аминов» (trace amines associated receptors — TAARs) [11, 12], стало возможным объяснить эти эффекты. Открытие TAAR-рецепторов подтвердило, что СА являются независимой группой биогенных аминов, и привело к возобновлению интереса к выявлению их еще не изученных функций [71].

Как было сказано выше, TAAR1 был обнаружен в нескольких областях мозга млекопитающих, в том числе в миндалинах мозжечка, гипоталамусе, гиппокампе, спинномозговых ганглиях, причем самая высокая продукция TAAR1 наблюдается в лимбической системе, включая вентральную область покрышки и черной субстанции (области мозга, в которых дофаминергические нейроны широко представлены), а также в дорзальном ядре шва, где высока плотность серотонинергических нейронов [11, 65]. На основании этих данных был сделан вывод, что СА, эндогенные агонисты TAAR1, вовлечены в регуляцию моноаминергических нейромедиаторных систем [8]. Позже было показано их участие в модуляции глутаматергической передачи [38, 65, 74]. Следовательно, они должны вовлекаться в регуляцию психоэмоционального состояния, движения и, вероятно, консолидации памяти. Действительно, исследования, проведенные на мышах с нокаутом гена *TAAR1* (мыши TAAR1-KO), подтверждают, что рецепторы TAAR1 участвуют в модуляции высвобождения дофамина из нигростриатных нейронов и задействованы в контроле движения [75–77]. TAAR1 были обнаружены в префронтальной коре — области мозга, вовлеченной в создание сложных когнитивных схем и планов действий, принятие решений, контроль и регуляцию социального поведения. В связи с этим стало понятно, почему агонисты TAAR1 способны подавлять гиперактивность,

развивающуюся при фармакологически или генетически вызванном дефиците рецептора глутамата NMDA, а также улучшать когнитивные функции у крыс, получавших фенциклидин — антагонист рецептора глутамата NMDA [67, 78].

Таким образом, в течение первого десятилетия XXI в. были собраны экспериментальные доказательства, указывающие на патофизиологическую значимость следовых моноаминов и их рецепторов при различных расстройствах центральной нервной системы, в том числе при нейродегенеративных заболеваниях [79].

Нейродегенерация характеризуется хронической прогрессирующей утратой нервных клеток, приводящей к потере той или иной функции (в зависимости от пораженной области мозга). Как итог возникают функциональные и психические нарушения [80]. В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост числа пациентов с нейродегенеративными расстройствами. Распространение нейродегенеративных заболеваний приобретает масштабы эпидемии [81]. К группе нейродегенеративных заболеваний относят БП, болезнь Альцгеймера, прогрессирующий надъядерный паралич, мультисистемную атрофию, рассеянный склероз и многие другие. Как правило, для них характерны двигательные нарушения, аффективные расстройства и когнитивная дисфункция [82]. Значительные ресурсы направлены на поиск клинических или нейровизуализационных биомаркеров нейродегенеративных заболеваний, а также возможных маркеров в биологических образцах. Исследования нацелены не только на выявление ранних биомаркеров нейродегенерации, но и на определение маркеров прогрессирования заболевания для прогнозирования осложнений и своевременного применения терапии. Одними из таких биомаркеров могут выступать СА и их рецепторы. Проведены исследования, доказывающие, что уже на ранних стадиях БП меняется концентрация СА в крови. Так, например, в работе [83] выявлено снижение уровня октопамина в плазме крови пациентов с БП. Интересно, что в целом у пациентов с БП наблюдалось снижение октопамина в плазме в 2,4 раза по сравнению с контролем, а у пациентов, не получавших фармакологического лечения со стажем заболевания менее года, уровень октопамина в плазме крови был снижен в 6,6 раза. Следовательно, противопаркинсонические препараты способны частично восстанавливать содержание октопамина в крови. Авторы также отмечают, что снижение концентрации октопамина в плазме крови пациентов с БП сопровождалось значимым снижением содержания норадреналина

(в 2 раза в целом по группе и в 1,5 раза для наивных пациентов), что позволяет предположить участие СА в регуляции активности норадреналинергических нейронов голубого пятна и, следовательно, в формировании пространственной памяти.

Этой же группой исследователей при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрической детекцией был проведен количественный анализ циркулирующих СА в плазме крови у пациентов с БП на различных стадиях в сравнении с контрольной группой. Оказалось, что уровень тирамина у пациентов с БП в 1,7 раза выше, чем у здоровых, уже на ранних стадиях и продолжает расти с развитием заболевания. Так, у пациентов со стажем около трех лет содержание тирамина уже в 2,4 раза превышает показатель контрольной группы. У пациентов на поздних стадиях зарегистрированы более низкий уровень ФЭА (снижение в 6,7 раза) и более высокий уровень синефрина (в 3,8 раза) при сравнении с пациентами на ранних стадиях развития болезни. Эти данные подтверждают потенциальную клиническую ценность циркулирующих СА в качестве биомаркеров ранней диагностики и прогрессирования БП, что было доказано авторами при проведении ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой при дифференцировании пациентов с БП по уровню тирамина от контроля составила 0,902 (чувствительность теста — 0,86, специфичность — 0,90), а при выявлении наивных пациентов из общей группы больных — 0,825 (чувствительность теста — 0,78, специфичность — 0,76) [84].

Поскольку нарушение нейромедиаторной передачи характерно не только для БП, но и в целом для большинства нейродегенеративных заболеваний, интересен вопрос распределения СА и TAAR в зависимости от тяжести клинических проявлений и при других расстройствах центральной нервной системы. Однако клинические данные о содержании СА при болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе практически отсутствуют. Существует лишь ряд работ, посвященных изучению СА и их рецепторов у пациентов с психическими заболеваниями. Так, у женщин, страдающих биполярным аффективным расстройством, наблюдался высокий уровень экскреции ФЭА с мочой, при этом применение ингибиторов моноаминоксидазы, которые дополнительно увеличивают экскрецию данного амина, усугубляли симптомы заболевания [85]. Повышение уровня ФЭА в моче и плазме крови было выявлено и у пациентов с шизофренией (чаще при ее параноидной форме) [86, 87]. Было также показано, что уровень триптамина в моче у пациентов

с шизофренией коррелирует с тяжестью заболевания [13]. При депрессивных расстройствах, наоборот, отмечалось уменьшение экскреции ФЭА с мочой и снижение его концентрации в плазме крови, кроме этого, в плазме крови снижались концентрации тирамина и октопамина [1, 88, 89]. Связь между дефицитом СА и выраженностью депрессии позволила предположить, что активация TAAR1 может оказывать антидепрессивный и анксиолитический эффекты. В поддержку этой гипотезы было показано, что агонисты TAAR1 повышают бдительность у крыс и предотвращают вызванную стрессом гипертермию у мышей, тем самым проявляя прокогнитивные и антидепрессантоподобные свойства [65, 78].

Помимо центральной нервной системы TAAR1, а также другие TAARs экспрессируются и на периферии. В частности, обнаружена продукция мРНК TAAR1 и TAAR2 в различных популяциях лейкоцитов у людей и мышей, в том числе в В-клетках, гранулоцитах, моноцитах и Т-киллерах [44, 90]. Присутствие TAAR1 и TAAR2 в различных популяциях лейкоцитов указывает на их возможную роль в регуляции секреции цитокинов и иммуноглобулинов [10]. Поскольку при нейродегенеративных заболеваниях уровень про- и противовоспалительных цитокинов в крови пациентов с нервными и психическими заболеваниями изменяется, велика вероятность вовлечения СА и в процесс распространения воспаления с периферии в центральную нервную систему и/или наоборот [91, 92]. Однако клинических исследований в данной области не проводили.

Заключение

С определением роли рецепторов СА в качестве нового класса рецепторов обоняния появились новые возможности в изучении не только общебиологических фундаментальных вопросов, например полового и пищевого поведения, но и различных нейродегенеративных, метаболических и других типов заболеваний. Действительно, за последние два десятилетия наблюдается резкий рост научных публикаций, показывающий хорошие перспективы использования СА и их рецепторов в биологии и медицине, включая разработку, доклинические/клинические исследования лекарственных, косметических средств, биологически активных добавок и специализированных продуктов питания.

Следовые амины входят в состав многих продуктов питания (в том числе компонентов средиземноморской диеты), которые являются

природными антидепрессантами, — морепродукты, шоколад, сыр, вино и другие продукты брожения.

Помимо этого, связь СА и их рецепторов с дофаминовой системой стала предполагаемым этиологическим фактором при злоупотреблении наркотиками, а также различных психических расстройствах.

Доказана роль СА в контроле энергетического обмена, а также клеточных иммунных ответов, включая взаимодействие с микробиотой, в биохимических превращениях экзонутриентов в организме и, как следствие, в патогенезе алиментарно-зависимых заболеваний.

Поскольку декарбоксилирование аминокислот (основной эндогенный механизм образования СА) происходит в мозге с большой интенсивностью, это отражается на влиянии СА в регуляции нейродегенеративных процессов. Однако истинную степень влияния экзонутриентов белковой природы и эндогенных продуктов декарбоксилирования аминокислот на уровень СА в мозге предстоит оценить в исследованиях на нокаутных (по генам, кодирующим рецепторы СА) лабораторных животных. В клинической практике диагностически значимыми могут стать определение уровней СА в крови.

Литература

1. Premont RT, Gainetdinov RR, Caron MG. Following the trace of elusive amines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(17):9474-9475. <https://doi.org/10.1073/pnas.181356198>.
2. Granvogl M, Bugar S, Schieberle P. Formation of amines and aldehydes from parent amino acids during thermal processing of cocoa and model systems: new insights into pathways of the strecker reaction. *J Agric Food Chem*. 2006;54(5):1730-1739. <https://doi.org/10.1021/jf0525939>.
3. Khan MZ, Nawaz W. The emerging roles of human trace amines and human trace amine-associated receptors (hTAARs) in central nervous system. *Biomed Pharmacother*. 2016;83:439-449. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.07.002>.
4. Ahmad W, Mohammed GI, Al-Eryani DA, et al. Biogenic amines formation mechanism and determination strategies: future challenges and limitations. *Crit Rev Anal Chem*. 2019;1-16. <https://doi.org/10.1080/10408347.2019.1657793>.
5. Boulton A. Amines and theories in psychiatry. *Lancet*. 1974;304(7871):52-53. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91390-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91390-7).
6. Burchett SA, Hicks TP. The mysterious trace amines: protean neuromodulators of synaptic transmission in mammalian brain. *Prog Neurobiol*. 2006;79(5-6):223-246. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.07.003>.

7. Karovicova J, Kohajdova Z. Biogenic amines in food. *ChemInform*. 2005;36(34). <https://doi.org/10.1002/chin.200534338>.
8. Berry MD. Mammalian central nervous system trace amines. Pharmacologic amphetamines, physiologic neuromodulators. *J Neurochem*. 2004;90(2):257-271. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02501.x>.
9. Wimbiscus M, Kostenko O, Malone D. MAO inhibitors: risks, benefits, and lore. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(12):859-882. <https://doi.org/10.3949/ccjm.77a.09103>.
10. Gainetdinov RR, Hoener MC, Berry MD. Trace amines and their receptors. *Pharmacol Rev*. 2018;70(3):549-620. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015305>.
11. Borowsky B, Adham N, Jones KA, et al. Trace amines: identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(16):8966-8971. <https://doi.org/10.1073/pnas.151105198>.
12. Bunzow JR, Sonders MS, Arttamangkul S, et al. Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor. *Mol Pharmacol*. 2001;60(6):1181-1188. <https://doi.org/10.1124/mol.60.6.1181>.
13. Berry MD. The potential of trace amines and their receptors for treating neurological and psychiatric diseases. *Rev Recent Clin Trials*. 2007;2(1):3-19. <https://doi.org/10.2174/157488707779318107>.
14. Narang D, Tomlinson S, Holt A, et al. Trace amines and their relevance to psychiatry and neurology: a brief overview. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2011;73-79. <https://doi.org/10.5350/kpb-bcp201121113>.
15. Apryatin SA, Karpenko MN, Trofimov AN, et al. Physiological and biochemical features of rodent knockout lines with genetic dopamine reuptake (DAT-KO) and trace amines reception (TAAR1-KO) disorders. In: Proseedings of the 26th International "Stress and Behavior" Neuroscience and Biopsychiatry Conference; Saint Petersburg, 2019 May 16-19. Saint Petersburg: Titan-Print; 2019. P. 41.
16. Liberles SD, Buck LB. A second class of chemosensory receptors in the olfactory epithelium. *Nature*. 2006;442(7103):645-650. <https://doi.org/10.1038/nature05066>.
17. Hossain M, Wickramasekara RN, Carvelli L. beta-Phenylethylamine requires the dopamine transporter to increase extracellular dopamine in *Caenorhabditis elegans* dopaminergic neurons. *Neurochem Int*. 2014;73:27-31. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.10.010>.
18. Paterson IA, Juorio AV, Boulton AA. 2-Phenylethylamine: a modulator of catecholamine transmission in the mammalian central nervous system? *J Neurochem*. 1990;55(6):1827-1837. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1990.tb05764.x>.
19. Osamu S, Masakazu O, Yoshinao K. Characterization of N-methylphenylethylamine and N-methylphenylethanolamine as substrates for type A and type B monoamine oxidase. *Biochem Pharmacol*. 1980;29(19):2663-2667. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(80\)90083-0](https://doi.org/10.1016/0006-2952(80)90083-0).
20. Youdim MBH, Riederer PF. Monoamine oxidase A and B inhibitors in Parkinson's disease. In: Handbook of Clinical Neurology. Vol. 84. Parkinson's Disease and Related Disorders. Part II. Ed. by W.C. Koller, E. Melamed. Elsevier; 2007. P. 93-120. [https://doi.org/10.1016/s0072-9752\(07\)84034-6](https://doi.org/10.1016/s0072-9752(07)84034-6).
21. Juorio AV, Paterson IA, Zhu MY, Matte G. Electrical stimulation of the substantia nigra and changes of 2-phenylethylamine synthesis in the rat striatum. *J Neurochem*. 1991;56(1):213-220. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1991.tb02583.x>.
22. D'Andrea G, Terrazzino S, Fortin D, et al. HPLC electrochemical detection of trace amines in human plasma and platelets and expression of mRNA transcripts of trace amine receptors in circulating leukocytes. *Neurosci Lett*. 2003;346(1-2):89-92. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(03\)00573-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(03)00573-1).
23. Jones RSG, Boulton AA. Tryptamine and 5-hydroxytryptamine: Actions and interactions on cortical neurones in the rat. *Life Sci*. 1980;27(20):1849-1856. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(80\)90429-4](https://doi.org/10.1016/0024-3205(80)90429-4).
24. Jones RSG. Tryptamine modifies cortical neurone responses evoked by stimulation of nucleus raphe medianus. *Brain Res Bull*. 1982;8(4):435-437. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(82\)90079-x](https://doi.org/10.1016/0361-9230(82)90079-x).
25. Frenken M, Kaumann AJ. Effects of tryptamine mediated through 2 states of the 5-HT₂ receptor in calf coronary artery. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1988;337(5):484-492. <https://doi.org/10.1007/bf00182720>.
26. Kozielowicz P, Grafton G, Sajkowska-Kozielowicz JJ, Barnes NM. Overexpression of orphan receptor GPR61 increases cAMP levels upon Forskolin stimulation in HEK293 cells: *in vitro* and *in silico* validation of 5-(Nonyloxy)Tryptamine as a low-affinity inverse agonist. *Pharmacology*. 2019;104(5-6):377-382. <https://doi.org/10.1159/000501926>.
27. Gingerich TM, Lorca T, Flick GJ, et al. Biogenic amine survey and organoleptic changes in fresh, stored, and temperature-abused bluefish (*Pomatomus saltatrix*). *J Food Prot*. 1999;62(9):1033-1037. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-62.9.1033>.
28. Wolf EP. Experimental studies on inflammation: I. The influence of chemicals upon the chemotaxis of leucocytes *in vitro*. *J Exp Med*. 1921;34(4):375-396. <https://doi.org/10.1084/jem.34.4.375>.
29. Wolf EP. Experimental studies on inflammation: II. Experimental chemical inflammation *in vivo*. *J Exp Med*. 1923;37(4):511-524. <https://doi.org/10.1084/jem.37.4.511>.
30. Fernandez de Palencia P, Fernandez M, Mohedano ML, et al. Role of tyramine synthesis by food-borne *Enterococcus* durans in adaptation to the gastrointestinal tract environment. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77(2):699-702. <https://doi.org/10.1128/AEM.01411-10>.

31. Kovacevic M, McCoy J, Goren A, et al. Novel shampoo reduces hair shedding by contracting the arrector pili muscle via the trace amine-associated receptor. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18(6):2037-2039. <https://doi.org/10.1111/jocd.13054>.
32. Barger G, Dale HH. Chemical structure and sympathomimetic action of amines. *J Physiol*. 1910;41(1-2):19-59. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1910.sp001392>.
33. Erspamer V. Identification of octopamine as l-p-hydroxyphenylethanolamine. *Nature*. 1952;169(4296):375-376. <https://doi.org/10.1038/169375b0>.
34. Axelrod J, Saavedra JM. Octopamine. *Nature*. 1977;265(5594):501-504. <https://doi.org/10.1038/265501a0>.
35. Hicks TP, McLennan H. Comparison of the actions of octopamine and catecholamines on single neurones of the rat cerebral cortex. *Br J Pharmacol*. 1978;64(4):485-491. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1978.tb17309.x>.
36. Lindemann L, Ebeling M, Kratochwil NA, et al. Trace amine-associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors. *Genomics*. 2005;85(3):372-385. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2004.11.010>.
37. Lindemann L, Meyer CA, Jeanneau K, et al. Trace amine-associated receptor 1 modulates dopaminergic activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324(3):948-956. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.132647>.
38. Leo D, Mus L, Espinoza S, et al. Taar1-mediated modulation of presynaptic dopaminergic neurotransmission: role of D₂ dopamine autoreceptors. *Neuropharmacology*. 2014;81:283-291. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.02.007>.
39. Cisneros IE, Ghorpade A. Methamphetamine and HIV-1-induced neurotoxicity: role of trace amine associated receptor 1 cAMP signaling in astrocytes. *Neuropharmacology*. 2014;85:499-507. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.06.011>.
40. Miller GM. The emerging role of trace amine-associated receptor 1 in the functional regulation of monoamine transporters and dopaminergic activity. *J Neurochem*. 2011;116(2):164-176. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.07109.x>.
41. Grandy DK. Trace amine-associated receptor 1-Family archetype or iconoclast? *Pharmacol Ther*. 2007;116(3):355-390. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.06.007>.
42. Moore CF, Sabino V, Cottone P. Trace amine associated receptor 1 (TAAR1) modulation of food reward. *Front Pharmacol*. 2018;9:129. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00129>.
43. Nazimek J, Perini F, Capitao L, et al. A phase I functional neuroimaging study of SEP-363856 in healthy volunteers with high or low stereotypy. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41(Suppl 1): S393-S394.
44. Babusyte A, Kotthoff M, Fiedler J, Krautwurst D. Biogenic amines activate blood leukocytes via trace amine-associated receptors TAAR1 and TAAR2. *J Leukoc Biol*. 2013;93(3):387-394. <https://doi.org/10.1189/jlb.0912433>.
45. Ito J, Ito M, Nambu H, et al. Anatomical and histological profiling of orphan G-protein-coupled receptor expression in gastrointestinal tract of C57BL/6J mice. *Cell Tissue Res*. 2009;338(2):257-269. <https://doi.org/10.1007/s00441-009-0859-x>.
46. Chiellini G, Erba P, Carnicelli V, et al. Distribution of exogenous [125I]-3-iodothyronamine in mouse *in vivo*: relationship with trace amine-associated receptors. *J Endocrinol*. 2012;213(3):223-230. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0055>.
47. Babusyte A, Kotthoff M, Fiedler J, Krautwurst D. Biogenic amines activate blood leukocytes via trace amine-associated receptors TAAR1 and TAAR2. *J Leukoc Biol*. 2013;93(3):387-394. <https://doi.org/10.1189/jlb.0912433>.
48. Dinter J, Muhlhaus J, Wienchol CL, et al. Inverse agonistic action of 3-iodothyronamine at the human trace amine-associated receptor 5. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117774>.
49. Belov DR, Efimova EV, Fesenko ZS, et al. Putative trace-amine associated receptor 5 (TAAR5) agonist alpha-NETA increases electrocorticogram gamma-rhythm in freely moving rats. *Cell Mol Neurobiol*. 2020;40(2):203-213. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00716-1>.
50. Aleksandrov AA, Knyazeva VM, Volnova AB, et al. Identification of TAAR5 agonist activity of alpha-NETA and its effect on mismatch negativity amplitude in awake rats. *Neurotox Res*. 2018;34(3):442-451. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9902-6>.
51. Duan J, Martinez M, Sanders AR, et al. Polymorphisms in the trace amine receptor 4 (TRAR4) gene on chromosome 6q23.2 are associated with susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet*. 2004;75(4):624-638. <https://doi.org/10.1086/424887>.
52. D'Andrea G, D'Arrigo A, Facchinetti F, et al. Octopamine, unlike other trace amines, inhibits responses of astroglia-enriched cultures to lipopolysaccharide via a beta-adrenoreceptor-mediated mechanism. *Neurosci Lett*. 2012;517(1):36-40. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.04.013>.
53. Gozal EA, O'Neill BE, Sawchuk MA, et al. Anatomical and functional evidence for trace amines as unique modulators of locomotor function in the mammalian spinal cord. *Front Neural Circuits*. 2014;8:134. <https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00134>.
54. Tahir RA, Wu H, Javed N, et al. Pharmacoinformatics and molecular docking reveal potential drug candidates against Schizophrenia to target TAAR6. *J Cell Physiol*. 2019;234(8):13263-13276. <https://doi.org/10.1002/jcp.27999>.
55. Muhlhaus J, Dinter J, Nurnberg D, et al. Analysis of human TAAR8 and murine Taar8b mediated signaling pathways and expression profile. *Int J Mol Sci*. 2014;15(11):20638-20655. <https://doi.org/10.3390/ijms151120638>.
56. Regard JB, Sato IT, Coughlin SR. Anatomical profiling of G protein-coupled receptor expression. *Cell*. 2008;135(3):561-571. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.08.040>.

57. Vanti WB, Muglia P, Nguyen T, et al. Discovery of a null mutation in a human trace amine receptor gene. *Genomics*. 2003;82(5):531-536. <https://doi.org/10.1016/s0888>
58. Alves MB, Laureano DP, Dalle Molle R, et al. Intrauterine growth restriction increases impulsive behavior and is associated with altered dopamine transmission in both medial prefrontal and orbitofrontal cortex in female rats. *Physiol Behav*. 2019;204:336-346. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.03.010>.
59. Apryatin SA, Shipelin VA, Trusov NV, et al. Comparative analysis of the influence of a high-fat/high-carbohydrate diet on the level of anxiety and neuromotor and cognitive functions in Wistar and DAT-KO rats. *Physiol Rep*. 2019;7(4):e13987. <https://doi.org/10.14814/phy2.13987>.
60. Efimova EV, Gainetdinov RR, Budygin EA, Sotnikova TD. Dopamine transporter mutant animals: a translational perspective. *J Neurogenet*. 2016;30(1):5-15. <https://doi.org/10.3109/01677063.2016.1144751>.
61. Harmeier A, Obermueller S, Meyer CA, et al. Trace amine-associated receptor 1 activation silences GSK3beta signaling of TAAR1 and D₂R heteromers. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(11):2049-2061. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.08.011>.
62. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev*. 2011;63(1):182-217. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>.
63. Espinoza S, Ghisi V, Emanuele M, et al. Postsynaptic D₂ dopamine receptor supersensitivity in the striatum of mice lacking TAAR1. *Neuropharmacology*. 2015;93:308-313. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.02.010>.
64. Rada P, Avena NM, Hoebel BG. Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience*. 2005;134(3):737-744. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.04.043>.
65. Revel FG, Moreau JL, Gainetdinov RR, et al. TAAR1 activation modulates monoaminergic neurotransmission, preventing hyperdopaminergic and hypoglutamatergic activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(20):8485-8490. <https://doi.org/10.1073/pnas.1103029108>.
66. Ferragud A, Howell AD, Moore CF, et al. The trace amine-associated receptor 1 agonist RO5256390 blocks compulsive, binge-like eating in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(7):1458-1470. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.233>.
67. Espinoza S, Lignani G, Caffino L, et al. TAAR1 modulates cortical glutamate NMDA receptor function. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(9):2217-2227. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.65>.
68. Balodis IM, Kober H, Worhunsky PD, et al. Monetary reward processing in obese individuals with and without binge eating disorder. *Biol Psychiatry*. 2013;73(9):877-886. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.014>.
69. Raab S, Wang H, Uhles S, et al. Incretin-like effects of small molecule trace amine-associated receptor 1 agonists. *Mol Metab*. 2016;5(1):47-56. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.09.015>.
70. Michael ES, Covic L, Kuliopulos A. Trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) promotes anti-diabetic signaling in insulin-secreting cells. *J Biol Chem*. 2019;294(12):4401-4411. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.005464>.
71. Boulton AA. Trace amines and mental disorders. *Can J Neurol Sci*. 1980;7(3):261-263. <https://doi.org/10.1017/s0317167100023313>.
72. Philips SR, Rozdilsky B, Boulton AA. Evidence for the presence of m-tyramine, p-tyramine, tryptamine, and phenylethylamine in the rat brain and several areas of the human brain. *Biol Psychiatry*. 1978;13(1):51-57.
73. Pei Y, Asif-Malik A, Canales JJ. Trace amines and the trace amine-associated receptor 1: pharmacology, neurochemistry, and clinical implications. *Front Neurosci*. 2016;10:148. <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00148>.
74. Espinoza S, Salahpour A, Masri B, et al. Functional interaction between trace amine-associated receptor 1 and dopamine D₂ receptor. *Mol Pharmacol*. 2011;80(3):416-425. <https://doi.org/10.1124/mol.111.073304>.
75. Lindemann L, Meyer CA, Jeanneau K, et al. Trace amine-associated receptor 1 modulates dopaminergic activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324(3):948-956. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.132647>.
76. Panas HN, Lynch LJ, Vallender EJ, et al. Normal thermoregulatory responses to 3-iodothyronamine, trace amines and amphetamine-like psychostimulants in trace amine associated receptor 1 knockout mice. *J Neurosci Res*. 2010;88(9):1962-1969. <https://doi.org/10.1002/jnr.22367>.
77. Sotnikova TD, Zorina OI, Ghisi V, et al. Trace amine associated receptor 1 and movement control. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008;14 Suppl 2:S99-102. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2008.04.006>.
78. Revel FG, Moreau JL, Pouzet B, et al. A new perspective for schizophrenia: TAAR1 agonists reveal antipsychotic- and antidepressant-like activity, improve cognition and control body weight. *Mol Psychiatry*. 2013;18(5):543-556. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.57>.
79. Schwartz MD, Canales JJ, Zucchi R, et al. Trace amine-associated receptor 1: a multimodal therapeutic target for neuropsychiatric diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2018;22(6):513-526. <https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1480723>.
80. Gitler AD, Dhillon P, Shorter J. Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. *Dis Model Mech*. 2017;10(5):499-502. <https://doi.org/10.1242/dmm.030205>.
81. Heemels MT. Neurodegenerative diseases. *Nature*. 2016;539(7628):179. <https://doi.org/10.1038/539179a>.

82. Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature*. 2016;539(7628):180-186. <https://doi.org/10.1038/nature20411>.
83. D'Andrea G, Nordera G, Pizzolato G, et al. Trace amine metabolism in Parkinson's disease: low circulating levels of octopamine in early disease stages. *Neurosci Lett*. 2010;469(3):348-351. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.12.025>.
84. D'Andrea G, Pizzolato G, Gucciardi A, et al. Different circulating trace amine profiles in *de novo* and treated Parkinson's disease patients. *Sci Rep*. 2019;9(1):6151. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42535-w>.
85. Karoum F, Linnoila M, Potter WZ, et al. Fluctuating high urinary phenylethylamine excretion rates in some bipolar affective disorder patients. *Psychiatry Res*. 1982;6(2):215-222. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(82\)90009-9](https://doi.org/10.1016/0165-1781(82)90009-9).
86. Potkin S, Karoum F, Chuang L, et al. Phenylethylamine in paranoid chronic schizophrenia. *Science*. 1979;206(4417):470-471. <https://doi.org/10.1126/science.504988>.
87. Shirkande S, O'Reilly R, Davis B, et al. Plasma phenylethylamine levels of schizophrenic patients. *Can J Psychiatry*. 1995;40(4):221. <https://doi.org/10.1177/070674379504000417>.
88. Sandler M, Ruthven CR, Goodwin BL, et al. Deficient production of tyramine and octopamine in cases of depression. *Nature*. 1979;278(5702):357-358. <https://doi.org/10.1038/278357a0>.
89. Wolf ME, Mosnaim AD. Phenylethylamine in neuropsychiatric disorders. *Gen Pharmacol*. 1983;14(4):385-390. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(83\)90020-4](https://doi.org/10.1016/0306-3623(83)90020-4).
90. Sriram U, Cenna JM, Haldar B, et al. Methamphetamine induces trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) expression in human T lymphocytes: role in immunomodulation. *J Leukoc Biol*. 2016;99(1):213-223. <https://doi.org/10.1189/jlb.4A0814-395RR>.
91. Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Role of neuroinflammation in neurodegenerative diseases (Review). *Mol Med Rep*. 2016;13(4):3391-3396. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4948>.
92. Karpenko MN, Vasilishina AA, Gromova EA, et al. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-6, interleukin-10, and tumor necrosis factor-alpha levels in CSF and serum in relation to the clinical diversity of Parkinson's disease. *Cell Immunol*. 2018;327:77-82. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.02.011>.

Сведения об авторах / Information about the authors

Сергей Алексеевич Апрытин — канд. биол. наук, старший научный сотрудник Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6543-7495>. SPIN-код: 4250-2758. E-mail: apryatin@mail.ru.

Марина Николаевна Карпенко — канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-1082-0059>. SPIN-код: 6098-2715. E-mail: mnkarpenko@mail.ru.

Замира Магомедовна Мурузева — научный сотрудник Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-2789-8431>. SPIN-код: 9248-3689. E-mail: zamira.muruzheva@mail.ru.

Мария Валерьевна Большакова — практикантка Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-5766-4172>. E-mail: bolshakova.masha37@gmail.com.

Sergey A. Apryatin — PhD, Senior Scientific Researcher, Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6543-7495>. SPIN-code: 4250-2758. E-mail: apryatin@mail.ru.

Marina N. Karpenko — PhD, Senior Scientific Researcher, Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1082-0059>. SPIN-code: 6098-2715. E-mail: mnkarpenko@mail.ru.

Zamira M. Muruzheva — Researcher, Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2789-8431>. SPIN-code: 9248-3689. E-mail: zamira.muruzheva@mail.ru.

Maria V. Bolshakova — Trainee, Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-5766-4172>. E-mail: bolshakova.masha37@gmail.com.

Дарья Николаевна Магазенкова — практикантка Физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-1959-7110>. E-mail: magdash@mail.ru.

Виктор Матвеевич Клименко — д-р мед. наук, профессор, заведующий Физиологическим отделом им. И.П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-9701-4537>. SPIN-код: 8709-5642. E-mail: klimenko_victor@mail.ru.

Daria N. Magazenkova — Trainee, Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-1959-7110>. E-mail: magdash@mail.ru.

Victor M. Klimenko — MD, PhD, Professor, Head of the Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9701-4537>. SPIN-code: 8709-5642. E-mail: klimenko_victor@mail.ru.

✉ **Контактное лицо / Corresponding author**

Сергей Алексеевич Апрытин / Sergey A. Apryatin
E-mail: apryatin@mail.ru