

ОСОБЕННОСТИ ПУРИНЕРГИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ В ГИППОКАМПЕ НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫС

© 2025 г. В. Ф. Сафулина

*Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук
(ФИЦ Коми НЦ УрО РАН), г. Сыктывкар, Россия*

e-mail: Victoria.Safulina@gmail.com

Поступила в редакцию 26.03.2025 г.

После доработки 13.04.2025 г.

Принята к публикации 14.04.2025 г.

Уже в раннем постнатальном периоде в различных отделах нервной системы, включая гиппокамп, наблюдается ритмическая электрическая активность. В гиппокампе этот феномен проявляется в виде гигантских деполяризующих потенциалов (ГДП), которые играют ключевую роль в росте нейронов и формировании межнейронных связей. Генерация и распространение ГДП регулируются множеством механизмов, среди которых особое место занимает пуринергическая система (с участием АТФ и аденозина), изученная нами. Наши исследования показали, что во время ГДП происходит выделение АТФ во внеклеточное пространство с последующим его гидролизом до аденозина. АТФ и аденозин способны модулировать активность как нейронов, так и глиальных клеток новорожденных через различные типы пуринергических рецепторов. В данном обзоре систематизированы современные данные о разнообразии эффектов пуринергической модуляции в гиппокампе новорожденных, феномене разнонаправленного действия пуринергических сигналов, экспрессии и функциональной роли всех подтипов пуринорецепторов в постнатальном периоде. Особое внимание уделено физиологической роли пуринергической модуляции в развивающемся гиппокампе.

Ключевые слова: аденозин, АТФ, гигантский деполяризующий потенциал, нейрон, пуринорецептор, гиппокамп

DOI: 10.31857/S0044452925020024, **EDN:** IEUEGT

ВВЕДЕНИЕ

Развитие мозга связано с взаимодействием сложных сигнальных путей, вовлекающих различные типы клеток и молекул [1]. Такое взаимодействие определяет рост и миграцию нейронов к их конечному положению, а также формирование связей и синапсов [2].

На ранних стадиях развития организма во многих областях регистрируется ритмическая нейронная активность. Подобные осцилляции обнаруживаются в неокортексе новорожденных [3], таламусе [4], спинном мозге [5], пириформной коре [6], сетчатке [7] и гиппокампе [8]. В гиппокампе такой паттерн ритмической активности у новорожденных был назван гигантскими деполяризующими потенциалами (ГДП) [8, 9].

ГДП представляют собой сетевой феномен, в котором участвуют ГАМКергические и глутаматергические связи [10–14]. Область СА3 гиппокампа новорожденных особенно выделяется своей способностью генерировать ГДП [15]. Данный вид сетевой активности отличается от эпилептиформной активности и других форм ритмической активности

мозга взрослых. У взрослых гиппокампальная нейросеть области СА3 способна генерировать особые паттерны, такие как резкие всплески и острые волны [16, 17]. Однако, как показано в работе [9], ГДП не гомологичны ранним острым волнам. Пирамидные клетки области СА3 взрослых животных способны разряжаться потенциал-зависимой активностью [18–20]. В раннем постнатальном возрасте, как и у взрослых, эти клетки проявляют активность в виде нейрональных пачечных разрядов [21, 22]. Синхронизация отдельных пирамидных клеток через синаптические контакты приводит к нейросетевой активности в форме ГДП [8].

ГДП коррелируют с кальциевыми волнами в пирамидных клетках и интернейронах гиппокампа новорожденных крыс. Деполяризация мембраны во время ГДП вызывает мощный вход кальция в клетку [23, 24], который запускает каскад внутриклеточных процессов, определяющих формирование клеток [25].

У взрослых животных ГАМК является ингибирующим медиатором, а ГАМКергическое торможение предотвращает перевозбуждение нейросети [26]. В

отличие от взрослых, у новорожденных крыс в раннем постнатальном возрасте ГАМК выступает в роли возбуждающего медиатора [27]. Это связано с особенностями работы хлорных транспортеров и низкой экспрессией хлорного транспортера KCC2 в незрелых нейронах, что приводит к высокой внутриклеточной концентрации ионов хлора.

В последние годы было показано, что ГАМК-зависимая регуляция нейронных сетей включает тормозящие шунтирующие эффекты и динамические изменения движущей силы, действующей на токи через ГАМК-каналы во время ГДП. Например, ГАМК может вызывать деполяризацию в начале ГДП, но менять полярность на гиперполяризацию на максимуме ГДП [27].

Генез ГДП коррелирует с созреванием морфофизиологических свойств ГАМКергических интернейронов [28]. Установлена роль соматостатиновых интернейронов в синхронизации нейронной активности во время ГДП в гиппокампе новорожденных [29]. Эти интернейроны функционируют как интеграторы других интернейронов в нейросети коры новорожденных, а также выступают главными переключателями от режима ГДП к режиму декорреляции сетевой активности при взрослении [30].

Совсем недавно была открыта особая группа интернейронов, названная центральными интернейронами [27]. Их свойства существенно отличаются от свойств других интернейронов в гиппокампе новорожденных: они характеризуются ускоренным онтогенезом, имеют сниженный порог возбуждения, выраженную анатомо-функциональную связь, обеспечивающую синхронное воздействие на группы нейронов. Эти интернейроны активны в начале ГДП, и их стимуляция может как запускать ГДП, так и снижать их частоту. Также показано, что переключение от возбуждения к торможению индидуально для каждого нейрона и определяется его возрастом на момент возникновения ГДП [27].

Обсуждается участие глии в генезе ГДП. Например, активация рецепторов CXCR4 на нейронах и глии модулирует частоту ГДП [31], синхронизация нейронов может осуществляться через медленные входящие токи (SIC), опосредованные внесинаптическими NMDA-рецепторами с участием астроцитов [32]. Обнаружено модулирующее влияние на ГДП внешних корковых и таламических входов [33]. Кроме того, важную роль играют особенности мембранных каналов на раннем этапе развития. Нами показано, что низкая экспрессия калиевых каналов KCNQ2 в постсинаптической мембране пирамидных клеток CA3 новорожденных крыс позволяет им разряжаться потенциал-зависимой пачечной активностью, проявляя пейсмекерные свойства, что вносит вклад в генерацию ГДП [34]. Также имеются экспериментальные данные о модулирующем

влиянии на ГДП никотина, билирубина, норадреналина и ацетилхолина [35–37].

АТФ И ПУРИНОРЕЦЕПТОРЫ

Роль АТФ долгое время ограничивали функцией высокоэнергетического соединения, обеспечивающего метаболические процессы [38]. Первые свидетельства о пуринергической передаче сигналов относятся к 1929 году, когда была опубликована работа Дьюри и Друри [39]. Во второй половине XX века доминировал принцип Дейла [40], постулирующий, что один нейрон способен синтезировать, хранить и высвобождать только один нейромедиатор. Концепция котрансмиссии медиаторов сформировалась значительно позже — в 1980-х годах. Идея о совместном высвобождении медиатора с нейромодулятором долгое время вызывала научные споры. Аналогичная ситуация произошла с АТФ: от восприятия как “энергетической молекулы” научное сообщество перешло к признанию его роли как котрансмиттера и самостоятельного нейромедиатора [41–43].

Изучение АТФ как нейромедиатора началось в конце XX века с работ Бернстока [44]. Было установлено, что модуляция сигналов может осуществляться как АТФ, так и продуктами гидролиза (например, аденозином). Бернсток выдвинул гипотезу, что эволюционно роль АТФ как медиатора возникла раньше, чем у классических нейромедиаторов. Согласно его теории, ионотропные P2X-рецепторы появились раньше метаболитных P2Y, что подтверждается обнаружением пуринорецепторов у примитивных организмов [45]. Интересно, что элементы пуринергической передачи выявлены даже у растений [46].

Пуринорецепторы представлены несколькими группами и количественно превосходят рецепторы других нейромедиаторов. Современная классификация делит их на две основные категории. P1-рецепторы обладают сродством к аденозину, все подтипы (A1, A2a, A2b, A3) являются метаболитными (сопряжены с G-белком) и регулируют активность аденилатциклазы, влияя на синтез цАМФ [48]. A2a и A2b стимулируют аденилатциклазу, A1 и A3 — ингибируют [48]. P2-рецепторы активируются АТФ и подразделяются на: ионотропные P2X (лиганд-управляемые ионные каналы), метаболитные P2Y (G-белок-сопряженные рецепторы) [47, 48].

На рисунке 1 представлена схематичная классификация пуринорецепторов.

P2X-рецепторы представляют собой семейство катион-проницаемых ионных каналов, активирующихся при связывании с АТФ. Через эти рецепторы регулируется вход в клетку ионов натрия, калия и

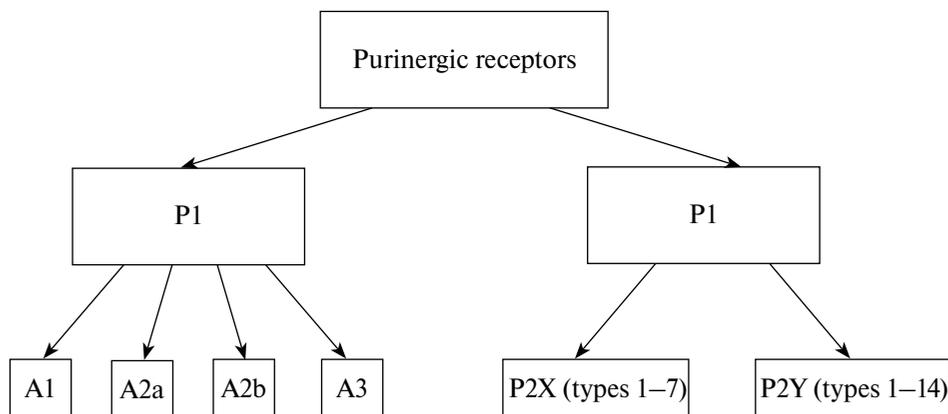


Рис. 1. Схема общепринятой классификации пуринергических рецепторов. Обозначения и сокращения: P1 — группа P1 пуринергических (аденозиновых) рецепторов; A1 — аденозиновые рецепторы подгруппы A1; A2a — аденозиновые рецепторы подгруппы A2a; A2b — аденозиновые рецепторы подгруппы A2b; A3 — аденозиновые рецепторы подгруппы A3; P2 — группа P2 пуринергических рецепторов; P2X — подгруппа ионотропных пуринергических рецепторов (типы 1–7); P2Y — подгруппа метаботропных пуринергических рецепторов (типы 1–14).

кальция [49]. Открытие каналов в ответ на связывание АТФ происходит в течение миллисекунд. Данные рецепторы широко представлены в различных тканях и органах.

В центральной нервной системе активация P2X-рецепторов приводит к увеличению внутриклеточной концентрации кальция, что стимулирует внутриклеточные процессы и вызывает медленные нейромодуляторные эффекты, такие как транслокация глутаматных рецепторов [50]. В первичных афферентных нейронах P2X-рецепторы играют ключевую роль в инициации потенциалов действия при взаимодействии с АТФ из сенсорных клеток [51].

Распределение подтипов P2X-рецепторов зависит от типа клеток. Например, P2X1 преимущественно локализованы в клетках гладкой мускулатуры [52], P2X2 доминируют в вегетативной нервной системе [53]. Однако строгая тканевая специфичность отсутствует, и часто наблюдается смешанное распределение нескольких подтипов.

При физиологических условиях синаптические токи, опосредованные P2X-рецепторами, обычно имеют маленькую амплитуду и сложны для регистрации [54]. Внутриклеточные исследования в гиппокампе показали, что быстрая АТФ-зависимая компонента вызванного возбуждающего постсинаптического потенциала составляет 5–20% от общего тока в пирамидных нейронах CA1 [48]. Физиологическая значимость P2X-опосредованных токов может быть связана с облегчением входа кальция, что в сочетании с их пресинаптической локализацией предполагает роль в регуляции высвобождения нейротрансмиттеров [47]. Молекулярные механизмы активации рецептора и связывания АТФ

для некоторых P2X-рецепторов детально изучены методами структурного анализа [55].

P2Y-рецепторы относятся к семейству метаботропных G-белок-сопряженных рецепторов. Они участвуют в регуляции широкого спектра физиологических и патологических процессов в различных органах [56]. Подтипы P2Y различаются структурой, фармакологическим профилем, внутриклеточными сигнальными каскадами [56]. В последние годы для всех подтипов P2Y разработаны селективные антагонисты [57], а для некоторых — определена трехмерная структура [58].

ПУРИНЫ ВО ВНЕКЛЕТОЧНОМ ПРОСТРАНСТВЕ

До недавнего времени считалось, что единственным способом попадания АТФ во внеклеточное пространство является экзоцитоз из терминалей нейронов [59]. А аденозин, в свою очередь, образуется как продукт гидролиза АТФ [60]. Однако сейчас установлено, что все клетки гиппокампа способны высвобождать АТФ как везикулярным, так и неvesикулярным способами, включая кальций-зависимые (например, экзоцитоз) и кальций-независимые механизмы (через коннекционные полуканалы, анионообменники, транспортеры АВС-семейства и др.) [59–62]. Кроме того, аденозин может напрямую высвобождаться из нейронов и глиальных клеток во внеклеточное пространство [60, 63].

Хотя механизмы высвобождения АТФ в нейронах и глии частично перекрываются, глиальные клетки чаще используют каналные пути, тогда как нейроны преимущественно реализуют везикулярное высвобождение АТФ в качестве котрансмиттера основных нейромедиаторов [64, 65]. Это раз-

личие, вероятно, обусловлено тем, что в нейронах АТФ участвует в синаптической передаче, а в глиальных клетках — в поддержании гомеостаза.

Процессы синтеза АТФ, упаковки в везикулы и доставки к синапсам могут существенно различаться у новорожденных по сравнению со взрослыми. В частности, экспрессия и распределение белков, ответственных за экзоцитоз, изменяются на разных стадиях развития [66]. Кроме того, нервная система новорожденных еще не полностью миелинизирована [67], что может влиять на эффективность транспорта везикул по аксонам.

Перед экзоцитозом АТФ и эктонуклеотидазы хранятся в секреторных везикулах — процесс, опосредованный везикулярным транспортером нуклеотидов VNUT. Экспрессия мРНК VNUT в культуре нейронов слабо выражена в первые дни после рождения и возрастает по мере созревания клеток [68].

После высвобождения во внеклеточное пространство АТФ подвергается гидролизу до аденозина при участии эктонуклеозидтрифосфатдифосфогидролаз (E-NTPDases, включая NTPDase1 (CD39) и NTPDases 2–8), эктонуклеотидпирофосфатаз/фосфодиэстераз (NPP), щелочной фосфатазы и экто-5'-нуклеотидазы (CD73) [69]. Эти ферменты локализованы на внешней стороне мембраны всех клеток гиппокампа, что обеспечивает их эффективное взаимодействие с внеклеточными нуклеотидами [70]. Кроме того, эктонуклеотидазы могут секретироваться из нервных окончаний [71].

В процессе развития мозга и во взрослом состоянии эктонуклеотидазы демонстрируют различные паттерны экспрессии. Например, NPP экспрессируются уже в эмбриональный период, тогда как уровень экспрессии NPP3 остается низким [72]. NTPDase2 — доминирующая эктонуклеотидаза, экспрессируемая клетками-предшественниками в позднем эмбриональном и взрослом мозге мыши, обнаруживается начиная с E18 в нейрогенных областях. NTPDases 1, 3, 5 и 6 появляются на более поздних стадиях развития (P7–21), причем экспрессия NTPDase3 достигает максимума только после третьей постнатальной недели. Щелочная фосфатаза в мозге функционально связана с синаптогенезом, и ее активности достаточно для продукции аденозина в периоды роста аксонов и пика образования синапсов [72].

Транзиторное увеличение высвобождения АТФ и аденозина наблюдается в период синаптогенеза по сравнению со взрослым состоянием (P7 против P60) в гиппокампе грызунов [73]. Это указывает на ключевую роль ГДП в выбросе АТФ.

Мы измерили эндогенный уровень АТФ в срезах гиппокампа с помощью люциферазного метода. Концентрация АТФ в присутствии ТТХ (блокатора

натриевых каналов, подавляющего ГДП и спайк-зависимые сПСП) оказалась почти вдвое ниже, чем в контроле. Это позволяет заключить, что синхронная активность нейронов во время ГДП приводит к значительному выбросу АТФ во внеклеточное пространство [74].

Учитывая повышенное высвобождение АТФ в раннем возрасте и сниженную экспрессию эктонуклеотидаз, можно предположить, что гидролиз АТФ у новорожденных менее эффективен. Это может способствовать накоплению АТФ во внеклеточном пространстве, особенно после ГДП, усиливая пуринергическую сигнализацию. В настоящее время данных о регуляции экспрессии белков, участвующих в гидролизе АТФ у новорожденных, недостаточно. Однако, учитывая связь ГДП с кальциевыми осцилляциями, логично допустить, что в регуляцию вовлечены кальций-зависимые сигнальные пути, активирующие транскрипционные факторы. Повышенный уровень АТФ может служить сигналом для адаптации экспрессии гидролизующих ферментов через P2-рецепторы или модуляцию АТФ-зависимых процессов.

ДЕЙСТВИЕ АТФ И АДЕНОЗИНА НА ГДП И СПСП

В гиппокампе взрослых животных АТФ регулирует выброс глутамата и синаптическую пластичность. Пуринергические эффекты демонстрируют тканевую специфичность и зависимость от возраста [59]. Характерный пример — сердечная ткань новорожденных, где P2X-рецепторы проявляют повышенную чувствительность к АТФ, что приводит к выраженному положительному ионотропному эффекту и значительному увеличению частоты сердечных сокращений по сравнению со взрослыми организмами [75–77]. Важно отметить, что пуринергическая регуляция сердечной деятельности формируется на более ранних этапах онтогенеза, чем симпатическая и парасимпатическая системы [75].

Наши эксперименты выявили, что АТФ одновременно концентрационно-зависимо подавляет частоту ГДП и увеличивает частоту сПСП без изменения амплитуды (пресинаптический механизм) [74, 78]. Концентрация 50 мкМ АТФ полностью блокировала ГДП и в два раза увеличивала частоту сПСП. В отдельных пирамидных нейронах аппликация АТФ вызывала гиперполяризацию (~10 мВ), указывая на постсинаптический эффект. Хотя точный механизм нами не изучался, аналогичная гиперполяризация описана при активации АТФ-зависимых K⁺-каналов [79] и действии аденозина [80].

Таблица 1. Пуринергические эффекты и их направленность в гиппокампе новорожденных крыс; в скобках к каждому эффекту дается механизм, через какие рецепторы осуществляется модуляция

	Увеличение частоты	Уменьшение частоты
АТФ	сПСП (P2Y1-рецепторы)	ГДП (A1-рецепторы)
DPСРХ+АТФ	сПСП (P2Y1-рецепторы), первая фаза ГДП (P2X-рецепторы)	Вторая фаза ГДП (десенситизация P2X?)
Аденозин	—	ГДП (A1-рецепторы)

Примечание: АТФ — аденозинтрифосфат, сПСП—спонтанные постсинаптические потенциалы, ГДП—гигантские деполяризующие потенциалы.

При блокаде A1-рецепторов (DPСРХ, 100 нМ) аппликация АТФ вызывала бифазный ответ: кратковременное (2–3 мин) увеличение частоты ГДП с последующим уменьшением частоты ГДП. Этот эффект блокировался неселективным антагонистом P2X-рецепторов PPADS (50 мкМ), тогда как увеличение частоты сПСП устранялось антагонистом P2Y1-рецепторов MRS-2179 (10 мкМ).

Аденозин (10 мкМ) полностью подавлял ГДП, тогда как добавление АТФ (50 мкМ)+DPСРХ давало 2-кратное усиление частоты сПСП. Все эффекты с указанием рецепторных механизмов представлены в таблице 1.

Влияние эндогенного АТФ на ГДП и сПСП изучали с использованием селективного ингибитора экто-АТФаз ARL-67156 и фермента апиразы, гидролизующего АТФ. В присутствии DPСРХ ингибитор ARL-67156 полностью воспроизводил бифазное действие АТФ — изменение частоты ГДП и потенциацию сПСП [74]. Апираза, подобно аденозину, снижала частоту ГДП, не влияя на сПСП [74]. Эти результаты демонстрируют участие эндогенного АТФ в регуляции как ГДП, так и сПСП.

ЭКСПРЕССИЯ ПУРИНОРЕЦЕПТОРОВ И ИХ ЭФФЕКТЫ В ГИППОКАМПЕ НОВОРОЖДЕННЫХ

Наши данные показывают, что АТФ и продукт гидролиза аденозин через различные рецепторные системы могут как возбуждать, так и угнетать синаптическую активность нейронов в гиппокампе новорожденных крыс [74, 78]. Фармакологические исследования позволили определить, что в эти эффекты вовлечены A1-, P2Y1- и P2X-рецепторы.

В последнее время появились работы, описывающие экспрессию и функции пуринорецепторов в

гиппокампе на ранних стадиях развития. Интересно, что несмотря на большое количество экспрессируемых пуринорецепторов, лишь небольшая часть функционально участвует в модуляции ГДП и сПСП.

Аденозиновые рецепторы. Аденозиновые рецепторы присутствуют на всех типах клеток мозга [81] и экспрессируются начиная с раннего эмбрионального периода [82]. Экспрессия A1-рецептора не изменяется при переходе от эмбриональной стадии к взрослой, тогда как экспрессия A2a постепенно возрастает по мере взросления. Наибольший уровень транскриптов A1 наблюдается в клетках-предшественниках олигодендроцитов. Они также экспрессируются на высоком уровне в астроцитах и олигодендроцитах по сравнению с нейронами. В микроглии A1 экспрессируется на более низком уровне, чем в нейронах. Транскрипты A2a обнаруживаются на высоком уровне в астроцитах и нейронах, но на низком уровне в клетках-предшественниках олигодендроцитов и микроглии [82]. С помощью электронной микроскопии A2a был обнаружен в развивающемся гиппокампе (P7) *in vivo* в постсинаптических нейронах либо в пределах постсинаптической плотности, либо на периферии синапса в симметричных ГАМКергических синапсах [73]. В отличие от этого, у взрослых животных (P60) A2a равномерно распределен вдоль дендритов. Перисинаптическая локализация A2a совпадает с периодом синаптогенеза. Рецептор образует кластеры в 30–40% ингибирующих синапсов на 14-й день *in vitro*, что позволяет предположить его связь с подмножеством ингибирующих синапсов [73], где он регулирует стабилизацию формирующихся синапсов. По сравнению с A1 и A2a, рецепторы A2b и A3 менее выражены в мозге [82] и реагируют только на очень высокие концентрации аденозина (в диапазоне мМ). Анализ РНК-Seq показывает, что транскрипты A2b присутствуют на высоком уровне в зрелых астроцитах, тогда как в эмбриональных астроцитах их экспрессия слабая. Они также высоко экспрессируются в клетках-предшественниках олигодендроцитов. Уровень экспрессии A2b выше в астроцитах и клетках-предшественниках олигодендроцитов по сравнению с нейронами, что предполагает их особую роль в этих клетках. В отличие от этого, A3 в основном экспрессируются микроглией во время развития мозга, хотя обнаруживаются на более низком уровне в олигодендроцитах и их клетках-предшественниках [82].

Во время развития центральной нервной системы рецепторы A1 и A2a вовлечены в процессы, регулирующие миграцию клеток, формирование нейрональных связей и синаптогенез [73]. Исследования *in vitro* показали, что активация A1 ин-

гибирует рост аксонов, тогда как активация A2a способствует росту дендритов и аксонов через различные сигнальные пути. A1 модулирует незрелую нейрональную активность в гиппокампе и коре. В незрелых нейронах CA1 аденозин ингибирует высвобождение ГАМК из пресинаптических терминалей через активацию A1 [73]. Однако в наших экспериментах мы не наблюдали эффектов аденозина на ГАМКергическую активность [78]. Постсинаптические A2a участвуют в процессах стабилизации ГАМКергических синапсов [73].

Аденозин может регулировать олигодендрогенез двунаправленно через A1 и A2a [83]. Стимуляция A1 способствует созреванию и подавляет пролиферацию клеток-предшественников олигодендроцитов. Напротив, активация A2a ингибирует созревание и стимулирует пролиферацию клеток-предшественников [83]. A2a на стволовых клетках способствуют их самообновлению и увеличивают плотность незрелых и зрелых нейронов, особенно глутаматергических [84].

Наши данные свидетельствуют, что в раннем онтогенезе в гиппокампе аденозин через A1 действует пресинаптически на глутаматергические синапсы и постсинаптически на пирамидные клетки CA3, но не влияет на ГАМКергическую передачу и интернейроны. Такое действие подавляет глутаматергическую синаптическую передачу и ГДП [78].

P2X-рецепторы. Экспрессия всех субъединиц P2X была показана как в нейронах, так и в глиальных клетках мозга [61]. P2X5 является самым ранним экспрессируемым P2X-рецептором в процессе развития, обнаруживаясь в нервной трубке мышей уже на E8. Экспрессия P2X3 выявляется в мозге крыс с E11, и его активация стимулирует пролиферацию эмбриональных стволовых клеток. Начиная с E14 появляются P2X2 и P2X7. P2X2 негативно регулирует пролиферацию, тогда как P2X7 экспрессируется в эмбриональных стволовых клетках мышей и модулирует процессы пролиферации и нейрональной дифференцировки. Остальные P2X-рецепторы (P2X1, P2X4 и P2X6) появляются в постнатальный период развития мозга крысы. Экспрессия P2X1 и P2X3 в мозге остается постоянной от рождения до взрослого возраста, тогда как P2X2 снижается с возрастом. Напротив, корковая экспрессия P2X4 и P2X7 постепенно увеличивается, достигая максимума у взрослых животных. В возрасте P7 P2X7 преимущественно обнаруживается в микроглии. P2X7 также экспрессируется в клетках-предшественниках олигодендроцитов, способствуя их миграции и регулируя дифференцировку. Однако вопрос о нейрональной и астроцитарной экспрессии P2X7 остается дискуссионным. Некоторые исследователи наблюдали локализацию P2X7 в пресинаптических терминалях, первичных нейрональ-

ных и астроцитарных культурах *in vitro*. В то же время другие работы с использованием GFP-метки и специфичных нанотел не выявили нейрональной и астроцитарной иммунореактивности P2X7 [61].

На сегодняшний день отсутствуют детальные исследования экспрессии P2X-рецепторов в раннем постнатальном гиппокампе. Совсем недавно методом полимеразной цепной реакции в гиппокампе новорожденных крыс (P1-P10) были обнаружены рецепторы P2X1, P2X2, P2X3, P2X4 и P2X7 [85]. Уровни мРНК P2X1 и P2X3 не изменялись в течение первых 10 дней развития и не отличались от взрослых. Уровни P2X2 снижались в процессе развития, достигая минимума у взрослых. P2X4 и P2X7 демонстрировали сходную картину постепенного увеличения экспрессии при взрослении в гиппокампе. Вестерн-блоттинг выявил экспрессию P2X2, P2X4 и P2X6 в гиппокампе новорожденных [86].

Ионная проницаемость P2X рецепторов определяет их роль в быстрых клеточных процессах, связанных с поступлением катионов. Особое значение имеет кальциевая проницаемость, поскольку вход кальция в клетку запускает внутриклеточные процессы, необходимые для роста и развития. Распределение P2X-рецепторов в синапсах подчеркивает их важность в условиях высокой нейрональной активности [87]. Активация ионотропных пуринорецепторов имеет значение и у новорожденных во время ГДП. Как подробно рассмотрено в [88, 89], во время нейронального развития P2X-рецепторы участвуют в генерации кальциевых транзиентов, определяющих течение нейрогенеза. Экспериментально показано, что экспрессия P2X2 и P2X6 повышена в нейросферах эмбрионального мозга крысы, предназначенных для нейрональной дифференцировки в культуре [90]. Ряд исследований демонстрирует, что через P2X-рецепторы может осуществляться как возбуждающее, так и тормозное воздействие на нейрональные процессы. Возбуждающее действие агониста P2X α, β -mеАТР наблюдалось в срезах гиппокампа крыс [90], тогда в других условиях блокада постсинаптических P2X-рецепторов способствовала долговременной потенциации, что позволяет предположить их ограничивающую роль в пластичности [90]. Таким образом, даже через один подтип пуринорецепторов может осуществляться разнонаправленная модуляция нейрональных процессов.

P2Y-рецепторы. Рецепторы P2Y присутствуют на очень ранних стадиях развития центральной нервной системы и экспрессируются как в нейронах, так и в глиальных клетках [61]. Экспрессия метаболитных P2Y-рецепторов в постнатальном развивающемся мозге изучена недостаточно. Вестерн-блоттинг показал, что общая экспрессия P2Y-рецепторов оставалась относительно посто-

янной в постнатальный период, при этом уровень белка P2Y1 возрастал до третьего дня после рождения, а затем снижался после седьмого дня [91]. Уровни P2Y2 и P2Y4 в гиппокампе также оставались стабильными в процессе развития, хотя небольшое снижение P2Y2 наблюдалось у мышей после третьего дня. Экспрессия P2Y6 и P2Y12 практически отсутствовала на P1, но увеличивалась и оставалась постоянной, начиная с P3. Напротив, уровень P2Y13 был максимальным на P1 и снижался с возрастом. Экспрессия P2Y14 была слегка повышена на P3 и P7. P2Y11 в этом исследовании не изучался. На основании более ранних работ авторы делают вывод, что экспрессия P2Y в гиппокампе в постнатальный период была аналогична таковой в микроглии [91].

Наши данные выявляют выраженное влияние АТФ на сПСП в пирамидных клетках области СА3, опосредованное P2Y1-рецепторами [74]. Методы иммуногистохимии и полимеразной цепной реакции демонстрируют высокий уровень экспрессии P2Y1 в пирамидных клетках гиппокампа новорожденных [92]. P2Y1 также обнаруживаются примерно в 20–40% астроцитов и интернейронов гиппокампа новорожденных. Эти рецепторы функционально активны и вызывают небольшое повышение внутриклеточного Ca^{2+} в ответ на АТФ в молодых клетках гиппокампа. Этот ответ усиливается в течение второй и третьей постнатальных недель, а затем снижается по мере дальнейшего развития [92].

Исследования на взрослых животных показали, что в нейронах P2Y1-рецепторы локализованы как пре-, так и постсинаптически, а также вне синапсов — в дендритах, сомах и аксонах [93]. Пресинаптический P2Y1 модулирует высвобождение нейротрансмиттеров, включая глутамат и ГАМК. Постсинаптически P2Y1 ингибирует NMDA-рецепторы, влияя на синаптическую пластичность. P2Y1 также регулирует ГАМКергическую передачу через постсинаптическую модуляцию ГАМК_A-рецепторов и прямое воздействие на возбудимость интернейронов в различных областях мозга. В астроцитах P2Y1 играет ключевую роль в распространении кальциевых волн через астроцитарную сеть. Экспрессия P2Y1 также зарегистрирована в микроглии [93].

В работе [94] обсуждается роль P2Y1 в развитии и поддержании начального сегмента аксона, участвующего в генерации потенциалов действия. Результаты Zhang W. показывают, что активность и экспрессия P2Y1 необходимы на ранних стадиях развития начального сегмента аксона, но не играют существенной роли после достижения зрелости. Таким образом, P2Y1-рецепторы важны для роста аксонов. Другие исследования также подтверждают значимость P2Y1-рецепторов в раннем онтогенезе [95].

Эти данные в совокупности демонстрируют сложное пуринергическое взаимодействие в развивающемся гиппокампе, где различные подтипы рецепторов выполняют специфические функции на разных этапах нейронального развития и синаптогенеза.

ПУРИНЕРГИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕЙРОНОВ И ГЛИИ В ГИППОКАМПЕ НОВОРОЖДЕННЫХ

Свойства глии новорожденных отличаются от таковых у взрослых особей [96]. Мембранные белки, характерные для зрелых астроцитов (такие как коннексины, Kir4.1, GLT-1), экспрессируются на низком уровне в неонатальный период. Как следствие, функции, выполняемые зрелыми астроцитами, включая поддержание ионного гомеостаза и регуляцию нейротрансмиттеров, недостаточно развиты в раннем онтогенезе. Замедленная дифференцировка и созревание астроцитов в первые постнатальные недели могут отражать сниженную потребность в энергозатратной регуляции внеклеточного пространства и менее строгий контроль глиальной обратной связи в синаптической передаче [96].

Было установлено, что в ранний постнатальный период глиальные клетки (астроциты, олигодендроциты, микроглия) формируют синапсы с нейронами [97–99]. В частности, микроглия образует соматические пуринергические соединения с незрелыми нейронами в развивающемся мозге. Эти соединения динамичны и зависят от сигналинга через рецепторы P2Y12 [100]. Микроглия способна косвенно модулировать структуру и активность нейронов посредством взаимодействия с астроцитами в ответ на сигналы от нейронов, такие как АТФ [101, 102].

Микроглия демонстрирует исключительную чувствительность к нейрональной активности: даже потенциалы действия одиночного нейрона могут индуцировать ответ в близлежащих микроглиальных клетках. Подобно микроглии астроциты также детектируют нейротрансмиттеры, высвобождаемые нейронами [103]. В ответ на нейрональную активность астроциты секретируют глиотрансмиттеры, включая АТФ и аденозин, обеспечивая обратную связь с нейронными сетями. АТФ, выделяемый астроцитами, связывается с рецепторами P2Y12 и P2Y6 на микроглии [103]. Эти глиотрансмиттеры служат сигнальными молекулами, информирующими микроглию об изменениях синаптической активности и направляющими ее реакции.

Микроглия и астроциты участвуют в процессах синаптического прунинга, зависящего от нейрональной активности, а также от внеклеточных АТФ и аденозина [103]. Блокирование P2Y-рецепторов

снижает численность астроцитов [104]. АТФ вызывает повышение внутриклеточного уровня Ca^{2+} через активацию пуринергических рецепторов P2Y_1 на астроцитах. P2Y_1 -зависимое увеличение концентрации кальция приводит к высвобождению глутамата из астроцитов, что усиливает возбуждающую передачу в синапсах [98].

Недавно Лезми и соавторы выявили точную регуляцию начального сегмента аксона и перехватов Ранвье миелинизированных аксонов корковых пирамидных нейронов V слоя посредством кальций-зависимого высвобождения АТФ из астроцитарных отростков. Этот механизм модулирует генерацию и скорость распространения потенциалов действия [105].

В целом АТФ, высвобождаемый астроцитами, подавляет нейрональную активность и, следовательно, может оказывать ингибирующее влияние на генерацию ГДП [106].

Наши эксперименты показали, что АТФ индуцирует выработку перекиси водорода в астроцитах посредством активации рецепторов P2Y_1 , сопряженной с повышением внутриклеточного уровня кальция [107]. Поскольку один астроцит может контактировать с множеством нейронов и регулировать тысячи синапсов [108], такое взаимодействие между глияй и нейронами может играть ключевую роль в обработке информации в развивающемся мозге.

ГДП, ПУРИНЫ И СУДОРОЖНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОРОЖДЕННЫХ

Имеются данные, что частота ГДП может служить предиктивным биомаркером судорожной активности у новорожденных [109]. Авторы показывают корреляцию между снижением частоты ГДП и предрасположенностью к судорогам. Однако, например, аденозин, хотя и снижает частоту ГДП, обладает противосудорожной активностью даже в случае фармакорезистентных приступов [78, 110].

Другой пример — уменьшение гипоксических судорог у новорожденных при ингибировании рецепторов P2X_7 [111]. Что касается связи с ГДП, следует отметить, что аффинность P2X_7 к АТФ является самой высокой среди всех P2X -рецепторов ($\text{EC}_{50} \geq 100$ мкМ, порог активации: 0.3–0.5 мМ) [112], тогда как наблюдаемые нами эффекты на ГДП и сПСП регистрировались при концентрации АТФ 50 мкМ и ниже. Таким образом, активация P2X_7 происходит лишь при патологических состояниях, сопровождающихся значительным повышением внеклеточного уровня АТФ [112]. Кроме того, согласно нашим неопубликованным данным, селективный антагонист P2X_7 -рецепторов Brilliant Blue G не оказывал влияния ни на ГДП, ни на сПСП, а также не предотвращал действие АТФ

на них. Следовательно, связи между частотой ГДП и противосудорожным эффектом антагонистов P2X_7 -рецепторов не наблюдается.

РАЗНОНАПРАВЛЕННОСТЬ ЭФФЕКТОВ ПУРИНОРЕЦЕПТОРОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ

В литературе описано разнообразие пуринергических рецепторов и эффектов АТФ в онтогенезе, включая разнонаправленные воздействия. Например, АТФ через рецепторы P2X_7 и P2Y_{13} на аксоне может подавлять его рост, но этот эффект устраняется при блокировании соответствующих рецепторов. В то же время АТФ и АДФ, действуя через рецепторы P2Y_1 и P2Y_{12} , напротив, стимулируют значительный рост аксона [113].

Интересно, что при активации метаболитных пуринорецепторов также наблюдаются разнонаправленные эффекты. Так, если активация P2Y_1 способствует росту аксона, то P2Y_{13} , наоборот, оказывает тормозящее влияние. Ещё одним примером разнонаправленного действия служит влияние АТФ на глиальные клетки: он ингибирует дифференцировку и миелинизацию шванновских клеток через P2Y -рецепторы [113]. Однако аденозин, напротив, стимулирует дифференцировку олигодендроцитов и миелинизацию в центральной нервной системе. Оба типа клеток — и олигодендроциты, и шванновские клетки — играют ключевую роль в формировании аксонов, участвуя в образовании перехватов Ранвье. Также важно отметить, что в ходе нейрогенеза и на ранних стадиях развития мозга эктонуклеозидазы часто подавляют пуринергическую передачу сигналов. Это необходимо для ограничения пролиферации клеток-предшественников и создания условий для дифференцировки нейронов [113].

Возникает вопрос: зачем нужна такая сложная регуляция? Вероятно, в гиппокампе новорождённых она позволяет адаптироваться к различным внешним условиям, активируя разные рецепторные системы. Это может смещать баланс между возбуждением и торможением в нейронной сети, предотвращая ее перевозбуждение из-за действия АТФ на ионотропные P2X -рецепторы. Одновременно запускается обратная связь через аденозиновые рецепторы, а также возможна десенситизация ионотропных АТФ-рецепторов.

В перспективе открываются возможности как для фундаментальных исследований, так и для терапевтического применения. Комбинируя концентрации пуринов, модулируя активность пуринергических рецепторов и эктонуклеотидаз, можно целенаправленно влиять на нейрогенез, рост аксонов и формирование нейронных связей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая слабую развитость нейронов и глии в раннем постнатальном периоде, можно предположить, что пуринергическая система, как и в случае с сердцем, играет ключевую роль в межклеточных взаимодействиях на начальных этапах развития. Вероятно, даже ограниченный набор функциональных пуринорецепторов (A1, P2X, P2Y1), участвующих в модуляции ГДП и сПСП, обеспечивает достаточные условия для формирования гиппокампа. Однако данная тема остается малоизученной. Для более полного понимания этих механизмов необходимы дальнейшие исследования, включая анализ гидролиза АТФ, везикулярного транспорта, экзоцитоза, а также локализации и функциональной активности пуринорецепторов у новорожденных.

ВКЛАД АВТОРОВ

Подбор литературы, написание текста были осуществлены автором лично

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа не имела финансовой поддержки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ И СОБЛЮДЕНИЕ СТАНДАРТОВ

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов и соблюдение стандартов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Luo L (2021) Architectures of neuronal circuits. *Science* 373(6559): eabg7285. <https://doi.org/10.1126/science.abg7285>
- Bressan C, Saghatelian A (2021) Intrinsic mechanisms regulating neuronal migration in the postnatal brain. *Front Cell Neurosci* 14: 620379. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.620379>
- Warm D, Schroer J, Sinning A (2022) Gabaergic interneurons in early brain development: conducting and orchestrated by cortical network activity. *Front Mol Neurosci* 14: 807969. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.807969>
- Klavinskis-Whiting S, Bitzenhofer S, Hanganu-Opatz I, Ellender T (2023) Generation and propagation of bursts of activity in the developing basal ganglia. *Cereb Cortex* 33(20): 10595–10613. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhad307>
- Shevtsova NA, Ha NT, Rybak IA, Dougherty KJ (2020) Neural interactions in developing rhythmogenic spinal networks: insights from computational modeling. *Front Neural Circuits* 14: 614615. <https://doi.org/10.3389/fncir.2020.614615>
- Zhang Z, Collins DC, Maier JX (2021) Network dynamics in the developing piriform cortex of unanesthetized rats. *Cereb Cortex* 31(2): 1334–1346. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhaa300>
- Riyahi P, Phillips MA, Colonnese MT (2021) Input-independent homeostasis of developing thalamocortical activity. *eNeuro* 8(3): ENEURO.0184-21.2021. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0184-21.2021>
- Ben-Ari Y, Cherubini E, Corradetti R, Gaiarsa JL (1989) Giant synaptic potentials in immature rat CA3 hippocampal neurones. *J Physiol* 416: 303–325. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1989.sp017762>
- Juzekaeva E, Nasretdinov A, Mukhtarov M, Shipkov D, Valeeva G, Khazipov R (2024) Comparison of extracellular giant depolarizing potentials in vitro and early sharp waves in vivo in the CA1 hippocampus of neonatal rats. *Biochem Biophys Res Commun* 735: 150823. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.150823>
- Murata Y, Colonnese MT (2020) GABAergic interneurons excite neonatal hippocampus in vivo. *Sci Adv* 6(24): eaba1430. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aba1430>
- Bocchio M, Gouny C, Angulo-Garcia D, Toulat T, Tressard T, Quiroli E, Baude A, Cossart R (2020) Hippocampal hub neurons maintain distinct connectivity throughout their lifetime. *Nat Commun* 11(1): 4559. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18432-6>
- Ojanen S, Kuznetsova T, Kharybina Z, Voikar V, Lauri SE, Taira T (2023) Interneuronal GluK1 kainate receptors control maturation of GABAergic transmission and network synchrony in the hippocampus. *Mol Brain* 16(1): 43. <https://doi.org/10.1186/s13041-023-01035-9>
- Bolea S, Avignone E, Berretta N, Sanchez-Andres JV, Cherubini E (1999) Glutamate controls the induction of GABA-mediated giant depolarizing potentials through AMPA receptors in neonatal hippocampal slices. *J Neurophysiol* 81(5): 2095–2102. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.81.5.2095>
- Márquez LA, Griego E, López Rubalcava C, Galván EJ (2023) NMDA receptor activity during postnatal development determines intrinsic excitability and mossy fiber long-term potentiation of CA3 pyramidal cells. *Hippocampus* 33(8): 906–921. <https://doi.org/10.1002/hipo.23524>
- Khazipov R, Jensen FE (2022) Neurons and circuits during brain development. *Neurobiology of the Epilepsies: From Epilepsy: A Comprehensive Textbook*.
- Sebastian ER, Quintanilla JP, Sánchez-Aguilera A, Esparza J, Cid E, de la Prida LM (2023) Topological analysis of sharp-wave ripple waveforms reveals input mechanisms behind feature variations. *Nat Neurosci* 26(12): 2171–2181. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01471-9>
- Schieferstein N, Del Toro A, Evangelista R, Imbrosci B, Swaminathan A, Schmitz D, Maier N, Kempter R (2024) Propagation of sharp wave-ripple activity in the mouse hippocampal CA3 subfield in vitro. *J Physiol* 602(19): 5039–5059. <https://doi.org/10.1113/JP285671>
- Kis N, Lükő B, Herédi J, Magó Á, Erlinghagen B, Ahmadi M, Raus Balind S, Irás M, Ujfalussy BB, Makara JK (2024) Cholinergic regulation of dendritic Ca²⁺ spikes controls firing mode of hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 121(46): e2321501121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2321501121>
- Phelan KD, Shwe UT, Wu H, Zheng F (2024) Investigating contributions of canonical transient receptor potential channel 3 to hippocampal hyperexcitability and seizure-induced neuronal cell death. *Int J Mol Sci* 25(11): 6260. <https://doi.org/10.3390/ijms25116260>

20. Schoenfeld G, Carta S, Rupprecht P, Ayaz A, Helmchen F (2021) In vivo calcium imaging of CA3 pyramidal neuron populations in adult mouse hippocampus. *eNeuro* 8(4): ENEURO.0023-21.2021. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0023-21.2021>
21. Pires J, Nelissen R, Mansvelde HD, Meredith RM (2021) Spontaneous synchronous network activity in the neonatal development of mPFC in mice. *Dev Neurobiol* 81(2): 207–225. <https://doi.org/10.1002/dneu.22811>
22. Sipilä ST, Huttu K, Voipio J, Kaila K (2006) Intrinsic bursting of immature CA3 pyramidal neurons and consequent giant depolarizing potentials are driven by a persistent Na⁺ current and terminated by a slow Ca²⁺-activated K⁺ current. *Eur J Neurosci* 23(9): 2330–2338. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04757.x>
23. Cellot G, Di Mauro G, Ricci C, Tiribelli C, Bellarosa C, Ballerini L (2025) Bilirubin triggers calcium elevations and dysregulates giant depolarizing potentials during rat hippocampus maturation. *Cells* 14(3): 172. <https://doi.org/10.3390/cells14030172>
24. Kasyanov AM, Safulina VF, Voronin LL, Cherubini E (2004) GABA-mediated giant depolarizing potentials as coincidence detectors for enhancing synaptic efficacy in the developing hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101(11): 3967–3972. <https://doi.org/10.1073/pnas.0305974101>
25. Wu MW, Kourdougli N, Portera-Cailliau C (2024) Network state transitions during cortical development. *Nat Rev Neurosci* 25(8): 535–552. <https://doi.org/10.1038/s41583-024-00824-y>
26. Curtis DR, Duggan AW, Felix D, Johnston GA (1970) GABA, bicuculline and central inhibition. *Nature* 226(5252): 1222–1224. <https://doi.org/10.1038/2261222a0>
27. Cossart R, Khazipov R (2022) How development sculpts hippocampal circuits and function. *Physiol Rev* 102(1): 343–378. <https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2020>
28. Allene C, Picardo MA, Becq H, Miyoshi G, Fishell G, Cossart R (2012) Dynamic changes in interneuron morphophysiological properties mark the maturation of hippocampal network activity. *J Neurosci* 32(19): 6688–6698. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0081-12.2012>
29. Flossmann T, Kaas T, Rahmati V, Kiebel SJ, Witte OW, Holthoff K, Kirmse K (2019) Somatostatin interneurons promote neuronal synchrony in the neonatal hippocampus. *Cell Rep* 26(12): 3173–3182.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.02.061>
30. Mòdol L, Moissidis M, Selten M, Oozeer F, Marín O (2024) Somatostatin interneurons control the timing of developmental desynchronization in cortical networks. *Neuron* 112(12): 2015–2030.e5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2024.03.014>
31. Kasiyanov A, Fujii N, Tamamura H, Xiong H (2008) Modulation of network-driven, GABA-mediated giant depolarizing potentials by SDF-1 α in the developing hippocampus. *Developmental Neuroscience* 30(4): 285–292. <https://doi.org/10.1159/000112520>
32. Pál B (2024) On the functions of astrocyte-mediated neuronal slow inward currents. *Neural Regen Res* 19(12): 2602–2612. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-23-01723>
33. Robert V, Butola T, Basu J (2023) Cortical and thalamic inputs drive distinct hippocampal microcircuits to modulate synchronized activity during development. *Neuron* 111(6): 761–763. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.02.031>
34. Safulina VF, Zacchi P, Tagliatalata M, Yaari Y, Cherubini E (2008) Low expression of Kv7/M channels facilitates intrinsic and network bursting in the developing rat hippocampus. *J Physiol* 586(22): 5437–5453. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.156257>
35. Le Magueresse C, Safulina V, Changeux JP, Cherubini E (2006) Nicotinic modulation of network and synaptic transmission in the immature hippocampus investigated with genetically modified mice. *J Physiol* 576(Pt 2): 533–546. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.117572>
36. Cellot G, Di Mauro G, Ricci C, Tiribelli C, Bellarosa C, Ballerini L (2025) Bilirubin Triggers Calcium Elevations and Dysregulates Giant Depolarizing Potentials During Rat Hippocampus Maturation. *Cells* 14(3): 172. <https://doi.org/10.3390/cells14030172>
37. Yang D, Qi G, Ort J, Witzig V, Bak A, Delev D, Koch H, Feldmeyer D (2024) Modulation of large rhythmic depolarizations in human large basket cells by norepinephrine and acetylcholine. *Commun Biol* 7(1): 885. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06546-2>
38. Pinna S, Kunz C, Halpern A, Harrison SA, Jordan SF, Ward J, Werner F, Lane N (2022) A prebiotic basis for ATP as the universal energy currency. *PLoS Biol* 20(10): e3001437. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001437>
39. Drury AN, Szent-Györgyi A (1929) The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart. *J Physiol* 68(3): 213–237. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1929.sp002608>
40. Dale H (1935) Pharmacology and nerve-endings (Walter Ernest Dixon Memorial Lecture). *Proc R Soc Med* 28(3): 319–332.
41. Westfall DP, Dalziel HH, Forsyth KM (2024) ATP as a neurotransmitter, cotransmitter, and neuromodulator. In: *Adenosine and adenine nucleotides as regulators of cellular function*, CRC Press. p. 295–305.
42. Kennedy C (2021) ATP as a cotransmitter in sympathetic and parasympathetic nerves — another Burnstock legacy. *Auton Neurosci* 235: 102860. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102860>
43. Kennedy C (2021) The P2Y/P2X divide: how it began. *Biochem Pharmacol* 187: 114408. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114408>
44. Schrader J (2022) Ectonucleotidases as bridge between the ATP and adenosine world: reflections on Geoffrey Burnstock. *Purinergic Signal* 18(2): 193–198. <https://doi.org/10.1007/s11302-022-09862-6>
45. Di Virgilio F, Vultaggio-Poma V, Falzoni S, Giuliani AL (2023) Extracellular ATP: a powerful inflammatory mediator in the central nervous system. *Neuropharmacology* 224: 109333. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109333>
46. Cho SH, Tóth K, Kim D, Vo PH, Lin CH, Handakumbura PP, Ubach AR, Evans S, Paša-Tolić L, Stacey G (2022) Acti-

- vation of the plant mevalonate pathway by extracellular ATP. *Nat Commun* 13(1): 450.
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-28150-w>
47. Huang Z, Xie N, Illes P, Di Virgilio F, Ulrich H, Semyanov A, Verkhratsky A, Sperlagh B, Yu SG, Huang C, Tang Y (2021) From purines to purinergic signalling: molecular functions and human diseases. *Signal Transduct Target Ther* 6(1): 162.
<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00553-z>
 48. Glaser T, Ulrich H (2023) Purinergic signaling in brain physiology. In: *Purinergic Signaling in Neurodevelopment, Neuroinflammation and Neurodegeneration*. Cham: Springer. P. 23–40.
 49. Sattler C, Benndorf K (2022) Enlightening activation gating in P2X receptors. *Purinergic Signal* 18(2): 177–191.
<https://doi.org/10.1007/s11302-022-09850-w>
 50. Wildner F, Neuhäusel TS, Klemz A, Kovács R, Ulmann L, Geiger JRP, Gerevich Z (2024) Extracellular ATP inhibits excitatory synaptic input on parvalbumin-positive interneurons and attenuates gamma oscillations via P2X4 receptors. *Br J Pharmacol* 181(11): 1635–1653.
<https://doi.org/10.1111/bph.16298>
 51. North RA (2016) P2X receptors. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 371(1700): 20150427.
<https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0427>
 52. Bennetts FM, Mobbs JI, Ventura S, Thal DM (2022) The P2X1 receptor as a therapeutic target. *Purinergic Signal* 18(4): 421–433.
<https://doi.org/10.1007/s11302-022-09880-4>
 53. Siveev S, Kudova E, Zemkova H (2023) Neurosteroids as positive and negative allosteric modulators of ligand-gated ion channels: P2X receptor perspective. *Neuropharmacology* 234: 109542.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109542>
 54. Khakh BS, North RA (2006) P2X receptors as cell-surface ATP sensors in health and disease. *Nature* 442(7102): 527–532.
<https://doi.org/10.1038/nature04886>
 55. Sheng D, Hattori M (2022) Recent progress in the structural biology of P2X receptors. *Proteins* 90(10): 1779–1785.
<https://doi.org/10.1002/prot.26302>
 56. von Kügelgen I (2024) Pharmacological characterization of P2Y receptor subtypes — an update. *Purinergic Signal* 20(2): 99–108.
<https://doi.org/10.1007/s11302-023-09963-w>
 57. Müller CE, Namisvayam V (2021) Recommended tool compounds and drugs for blocking P2X and P2Y receptors. *Purinergic Signal* 17(4): 633–648.
<https://doi.org/10.1007/s11302-021-09813-7>
 58. Li B, Han S, Wang M, Yu Y, Ma L, Chu X, Tan Q, Zhao Q, Wu B (2023) Structural insights into signal transduction of the purinergic receptors P2Y1R and P2Y12R. *Protein Cell* 14(5): 382–386.
<https://doi.org/10.1093/procel/pwac025>
 59. Lalo U, Pankratov Y (2023) ATP-mediated signalling in the central synapses. *Neuropharmacology* 229: 109477.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109477>
 60. Shigetomi E, Sakai K, Koizumi S (2024) Extracellular ATP/adenosine dynamics in the brain and its role in health and disease. *Front Cell Dev Biol* 11: 1343653.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1343653>
 61. Menéndez Méndez A, Smith J, Engel T (2020) Neonatal seizures and purinergic signalling. *Int J Mol Sci* 21(21): 7832.
<https://doi.org/10.3390/ijms21217832>
 62. Goenaga J, Araque A, Kofuji P, Herrera Moro Chao D (2023) Calcium signaling in astrocytes and gliotransmitter release. *Front Synaptic Neurosci* 15: 1138577.
<https://doi.org/10.3389/fnsyn.2023.1138577>
 63. Lovatt D, Xu Q, Liu W, Takano T, Smith NA, Schnermann J, Tieu K, Nedergaard M (2012) Neuronal adenosine release, and not astrocytic ATP release, mediates feedback inhibition of excitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(16): 6265–6270.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1120997109>
 64. Rimbort S, Moreira J B, Xapelli S, Lévi S (2023) Role of purines in brain development, from neuronal proliferation to synaptic refinement. *Neuropharmacology* 237: 109640.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109640>
 65. Hatashita Y, Wu Z, Fujita H, Kumamoto T, Livet J, Li Y, Tanifuji M, Inoue T (2023) Spontaneous and multifaceted ATP release from astrocytes at the scale of hundreds of synapses. *Glia* 71(9): 2250–2265.
<https://doi.org/10.1002/glia.24392>
 66. Manca P, Mameli O, Caria MA, Torrejón-Escribano B, Blasi J (2014) Distribution of SNAP25, VAMP1 and VAMP2 in mature and developing deep cerebellar nuclei after estrogen administration. *Neuroscience* 266: 102–115.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.02.008>
 67. Nabel AL, Teich L, Wohlfrom H, Alexandrova O, Heß M, Pecka M, Grothe B (2024) Development of myelination and axon diameter for fast and precise action potential conduction. *Glia* 72(4): 794–808.
<https://doi.org/10.1002/glia.24504>
 68. Menéndez-Méndez A, Díaz-Hernández JI, Ortega F, Gualix J, Gómez-Villafuertes R, Miras-Portugal MT (2017) Specific temporal distribution and subcellular localization of a functional vesicular nucleotide transporter (VNUT) in cerebellar granule neurons. *Front Pharmacol* 8: 951.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00951>
 69. Juvenal G, Higa G S V, Bonfim Marques L, Tessari Zampieri T, Costa Viana FJ, Britto LR, Tang Y, Illes P, Di Virgilio F, Ulrich H, De Pasquale R (2024) Regulation of GABAergic neurotransmission by purinergic receptors in brain physiology and disease. *Purinergic Signal* 21: 149–177.
<https://doi.org/10.1007/s11302-024-10034-x>
 70. Zimmermann H (2021) Ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolases and ecto-5'-nucleotidase in purinergic signaling: how the field developed and where we are now. *Purinergic Signal* 17(1): 117–125.
<https://doi.org/10.1007/s11302-020-09755-6>
 71. Todorov LD, Mihaylova-Todorova S, Westfall TD, Sneddon P, Kennedy C, Bjur RA, Westfall DP (1997) Neuronal release of soluble nucleotidases and their role in neurotransmitter inactivation. *Nature* 387(6628): 76–79.
<https://doi.org/10.1038/387076a0>
 72. Grković I, Drakulić D, Martinović J, Mitrović N (2019) Role of ectonucleotidases in synapse formation during brain development: physiological and pathological implications. *Curr Neuropharmacol* 17(1): 84–98.
<https://doi.org/10.2174/1570159X15666170518151541>
 73. Gomez-Castro F, Zappettini S, Pressey JC, Silva CG, Russeau M, Gervasi N, Figueiredo M, Montmasson C, Renner M,

- Canas PM, Gonçalves FQ, Alçada-Morais S, Szabó E, Rodrigues RJ, Agostinho P, Tomé AR, Caillol G, Thoumine O, Nicol X, Leterrier C, Lujan R, Tyagarajan SK, Cunha RA, Esclapez M, Bernard C, Lévi S* (2021) Convergence of adenosine and GABA signaling for synapse stabilization during development. *Science* 374(6568): eabk2055. <https://doi.org/10.1126/science.abk2055>
74. *Safulina VF, Kasyanov AM, Sokolova E, Cherubini E, Giniatullin R* (2005) ATP contributes to the generation of network-driven giant depolarizing potentials in the neonatal rat hippocampus. *J Physiol* 565(Pt 3): 981–992. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.085621>
75. *Vassort G* (2001) Adenosine 5'-triphosphate: a P2-purineric agonist in the myocardium. *Physiol Rev* 81(2): 767–806. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001>
76. *Anikina TA, Sitdikov FG, Khamzina EY, Bilalova GA* (2005) Role of purinoceptors in cardiac function in rats during ontogeny. *Bull Exp Biol Med* 140(5): 483–485. <https://doi.org/10.1007/s10517-006-0002-x>
77. *Pustovit KB, Potekhina VM, Ivanova AD, Petrov AM, Abramochkin DV, Kuzmin VS* (2019) Extracellular ATP and β -NAD alter electrical properties and cholinergic effects in the rat heart in age-specific manner. *Purinergic Signal* 15(1): 107–117. <https://doi.org/10.1007/s11302-019-09645-6>
78. *Safulina VF, Kasyanov AM, Giniatullin R, Cherubini E* (2005) Adenosine down-regulates giant depolarizing potentials in the developing rat hippocampus by exerting a negative control on glutamatergic inputs. *J Neurophysiol* 94(4): 2797–2804. <https://doi.org/10.1152/jn.00445.2005>
79. *Krnjević K* (2022) Membrane current activation and inactivation during hypoxia in hippocampal neurons. In: *Surviving Hypoxia*, CRC Press, pp. 365–387.
80. *Stone TW* (2024) Adenosine as a neuroactive compound in the central nervous system. In: *Adenosine and adenine nucleotides as regulators of cellular function*, CRC Press, pp. 329–338.
81. *Andrade-Talavera Y, Pérez-Rodríguez M, Prius-Mengual J, Rodríguez-Moreno A* (2023) Neuronal and astrocyte determinants of critical periods of plasticity. *Trends Neurosci* 46(7): 566–580. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2023.04.005>
82. *Rimbert S, Moreira JB, Xapelli S, Lévi S* (2023) Role of purines in brain development, from neuronal proliferation to synaptic refinement. *Neuropharmacology* 237: 109640. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109640>
83. *Cherchi F, Pugliese AM, Coppi E* (2021) Oligodendrocyte precursor cell maturation: role of adenosine receptors. *Neural Regen Res* 16(9): 1686–1692. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.306058>
84. *Ribeiro FF, Ferreira F, Rodrigues RS, Soares R, Pedro DM, Duarte-Samartinho M, Aroeira RI, Ferreira E, Valero J, Solá S, Mira H, Sebastião AM, Xapelli S* (2021) Regulation of hippocampal postnatal and adult neurogenesis by adenosine A2A receptor: Interaction with brain-derived neurotrophic factor. *Stem Cells* 39(10): 1362–1381. <https://doi.org/10.1002/stem.3421>
85. *Rodriguez-Alvarez N, Jimenez-Mateos EM, Engel T, Quinlan S, Reschke CR, Conroy RM, Bhattacharya A, Boylan GB, Henshall DC* (2017) Effects of P2X7 receptor antagonists on hypoxia-induced neonatal seizures in mice. *Neuropharmacology* 116: 351–363. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.005>
86. *Rubio ME, Soto F* (2001) Distinct localization of P2X receptors at excitatory postsynaptic specializations. *J Neurosci* 21(2): 641–653. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-02-00641.2001>
87. *Henshall DC, Engel T* (2015) P2X purinoceptors as a link between hyperexcitability and neuroinflammation in status epilepticus. *Epilepsy Behav* 49: 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.02.031>
88. *Schwindt TT, Trujillo CA, Negraes PD, Lameu C, Ulrich H* (2011) Directed differentiation of neural progenitors into neurons is accompanied by altered expression of P2X purineric receptors. *J Mol Neurosci* 44(3): 141–146. <https://doi.org/10.1007/s12031-010-9417-y>
89. *Ross FM, Brodie MJ, Stone TW* (1998) Modulation by adenine nucleotides of epileptiform activity in the CA3 region of rat hippocampal slices. *Br J Pharmacol* 123(1): 71–80. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701586>
90. *Pankratov YV, Lalo UV, Krishtal OA* (2002) Role for P2X receptors in long-term potentiation. *J Neurosci* 22(19): 8363–8369. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-19-08363.2002>
91. *Smith J, Lopez-Avila BG, Engel T, Mateos EMJ, Alves M* (2024) Differential expression of the metabotropic P2Y receptor family after hypoxia-induced seizures in neonates and seizure suppression via P2Y1 receptor agonism. *Purinergic Signal* 20(2): 157–162. <https://doi.org/10.1007/s11302-023-09923-4>
92. *Zhu Y, Kimelberg HK* (2001) Developmental expression of metabotropic P2Y(1) and P2Y(2) receptors in freshly isolated astrocytes from rat hippocampus. *J Neurochem* 77(2): 530–541. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00241.x>
93. *Rodrigues RJ, Figueira AS, Marques JM* (2022) P2Y1 Receptor as a Catalyst of Brain Neurodegeneration. *NeuroSci* 3(4): 604–615. <https://doi.org/10.3390/neurosci3040043>
94. *Zhang W, Bonadiman A, Ciorraga M, Benitez MJ, Garrido JJ* (2019) P2Y1 Purineric Receptor Modulates Axon Initial Segment Initial Development. *Front Cell Neurosci* 13:152. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00152>
95. *Barañska J, Czajkowski R, Pomorski P* (2017) P2Y1 Receptors — Properties and Functional Activities. *Adv Exp Med Biol* 1051: 71–89. https://doi.org/10.1007/5584_2017_57
96. *Felix L, Stephan J, Rose CR* (2021) Astrocytes of the early postnatal brain. *Eur J Neurosci* 54(5): 5649–5672. <https://doi.org/10.1111/ejn.14780>
97. *Kukley M, Kiladze M, Tognatta R, Hans M, Swandulla D, Schramm J, Dietrich D* (2008) Glial cells are born with synapses. *FASEB J* 22(8): 2957–2969. <https://doi.org/10.1096/fj.07-090985>
98. *Wang Y, Fu AKY, Ip NY* (2022) Instructive roles of astrocytes in hippocampal synaptic plasticity: neuronal activity-dependent regulatory mechanisms. *FEBS J* 289(8): 2202–2218. <https://doi.org/10.1111/febs.15878>

99. Cserép C, Pósfai B, Dénes Á (2021) Shaping Neuronal Fate: Functional Heterogeneity of Direct Microglia-Neuron Interactions. *Neuron* 109(2): 222–240. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.11.007>
100. Cserép C, Schwarcz AD, Pósfai B, László ZI, Keller-mayer A, Környei Z, Kisfali M, Nyerges M, Lele Z, Katona I, Ádám Dénes (2022) Microglial control of neuronal development via somatic purinergic junctions. *Cell Rep* 40(12): 111369. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111369>
101. Du Y, Brennan FH, Popovich PG, Zhou M (2022) Microglia maintain the normal structure and function of the hippocampal astrocyte network. *Glia* 70(7): 1359–1379. <https://doi.org/10.1002/glia.24179>
102. Deivasigamani S, Miteva MT, Natale S, Gutierrez-Barragan D, Basilico B, Di Angelantonio S, Weinhard L, Molotkov D, Deb S, Pape C, Bolasco G, Galbusera A, Asari H, Gozzi A, Ragozzino D, Gross CT (2023) Microglia complement signaling promotes neuronal elimination and normal brain functional connectivity. *Cereb Cortex* 33(21): 10750–10760. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhad313>
103. Ferrucci L, Cantando I, Cordella F, Di Angelantonio S, Ragozzino D, Bezzi P (2023) Microglia at the Tripartite Synapse during Postnatal Development: Implications for Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia. *Cells* 12(24): 2827. <https://doi.org/10.3390/cells12242827>
104. Cohen JE, Fields RD (2008) Activity-dependent neuron-glia signaling by ATP and leukemia-inhibitory factor promotes hippocampal glial cell development. *Neuron Glia Biol* 4(1): 43–55. <https://doi.org/10.1017/S1740925X09000076>
105. Lezmy J, Arancibia-Cárcamo IL, Quintela-López T, Sherman DL, Brophy PJ, Attwell D (2021) Astrocyte Ca²⁺-evoked ATP release regulates myelinated axon excitability and conduction speed. *Science* 374(6565): eabh2858. <https://doi.org/10.1126/science.abh2858>
106. Lezmy J (2023) How astrocytic ATP shapes neuronal activity and brain circuits. *Curr Opin Neurobiol* 79: 102685. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2023.102685>
107. Safiulina VF, Afzalov R, Khiroug L, Cherubini E, Ginia-tullin R (2006) Reactive oxygen species mediate the potentiating effects of ATP on GABAergic synaptic transmission in the immature hippocampus. *J Biol Chem* 281(33): 23464–23470. <https://doi.org/10.1074/jbc.M601627200>
108. Rahman MM, Islam MR, Yamin M, Islam MM, Sarker MT, Meem AFK, Akter A, Emran TB, Cavalu S, Sharma R (2022) Emerging Role of Neuron-Glia in Neurological Disorders: At a Glance. *Oxid Med Cell Longev* 2022: 3201644. <https://doi.org/10.1155/2022/3201644>
109. Vargas E, Petrou S, Reid CA (2013) Genetic and pharmacological modulation of giant depolarizing potentials in the neonatal hippocampus associates with increased seizure susceptibility. *J Physiol* 591(1): 57–65. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.234674>
110. Beamer E, Kuchukulla M, Boison D, Engel T (2021) ATP and adenosine — Two players in the control of seizures and epilepsy development. *Prog Neurobiol* 204: 102105. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.102105>
111. Rodriguez-Alvarez N, Jimenez-Mateos EM, Engel T, Quinlan S, Reschke CR, Conroy RM, Bhattacharya A, Boylan GB, Henshall DC (2017) Effects of P2X7 receptor antagonists on hypoxia-induced neonatal seizures in mice. *Neuropharmacology* 116: 351–363. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.01.005>
112. Engel T (2023) The P2X7 Receptor as a Mechanistic Biomarker for Epilepsy. *Int J Mol Sci* 24(6): 5410. <https://doi.org/10.3390/ijms24065410>
113. Del Puerto A, Wandosell F, Garrido JJ (2013) Neuronal and glial purinergic receptors functions in neuron development and brain disease. *Front Cell Neurosci* 7: 197. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00197>

PURINERGIC MODULATION IN THE DEVELOPING RAT HIPPOCAMPUS

V. F. Safiulina

*Institute of Physiology in Komi Federal Research Center of the Scientific Center
of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia*

e-mail: Victoria.Safiulina@gmail.com

Even during early postnatal development, rhythmic electrical activity emerges across multiple regions of the nervous system, particularly in the hippocampus. Within this structure, such activity takes the form of giant depolarizing potentials (GDPs) — synchronized network events crucial for neuronal maturation and the establishment of synaptic connectivity. The generation and propagation of GDPs are regulated by multiple mechanisms, among which the purinergic system (involving ATP and adenosine), studied by our team, holds particular significance. Our research has demonstrated that during GDPs, ATP is released into the extracellular space and subsequently hydrolyzed to adenosine. Both ATP and adenosine can modulate the activity of neurons and glial cells in newborns through various types of purinergic receptors. This review synthesizes current data on the diverse effects of purinergic modulation in the neonatal hippocampus, the phenomenon of bidirectional purinergic signaling, and the expression and functional roles of all purinoceptor subtypes in the postnatal period. Special attention is given to the physiological role of purinergic modulation in the developing hippocampus.

Keywords: adenosine, ATP, giant depolarizing potential, neuron, purinoceptor, hippocampus