
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ
ОБОНЯТЕЛЬНЫХ СЕНСОРНЫХ НЕЙРОНОВ

© 2022 г. Е. В. Бигдай¹, *, В. О. Самойлов¹

¹Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук,
Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: bigday50@mail.ru

Поступила в редакцию 09.02.2022 г.

После доработки 28.03.2022 г.

Принята к публикации 19.04.2022 г.

В статье анализируются литературные данные, из которых следует, что обонятельные сенсорные нейроны объединяют в себе свойства, типичные для обонятельных рецепторных клеток, предназначенных для восприятия запахов, и свойства, присущие нейронам ЦНС. Это обуславливается тем, что в их мембране экспрессируются не только молекулярные белки-рецепторы, специфические для данной пахучей молекулы, но и рецепторы к таким нейротрансмиттерам, как глутамат, дофамин, серотонин, адреналин, ацетилхолин. Они играют нейрозащитную и модулирующую роль в функционировании рецепторного аппарата обонятельного анализатора. Кроме того, экспрессия и функциональность рецепторов к этим нейротрансмиттерам в обонятельных сенсорных нейронах представляет особый интерес, поскольку они вовлекаются в патогенез таких заболеваний, как шизофрения, болезнь Паркинсона и другие психоневрологические заболевания.

Ключевые слова: обонятельные сенсорные нейроны, рецепторы NMDA, дофаминовые рецепторы, мускариновые ацетилхолиновые рецепторы, серотониновые рецепторы, глутамат

DOI: 10.31857/S0869813922060012

Обонятельные сенсорные нейроны являются первичночувствующими рецепторными клетками нервного происхождения, у которых аксон простирается к обонятельной луковице, а дендрит — к апикальной поверхности обонятельного эпителия. На его конце образована обонятельная булава, увенчанная подвижными обонятельными жгутиками [1]. Их двигательная активность обеспечивается двумя молекулярными системами — тубулин-динеиновой и актин-миозиновой. Причем, первая из них вовлечена в неупорядоченные движения жгутиков в отсутствие одорантов, а вторая обеспечивает хемотаксис обонятельных жгутиков в градиенте концентрации одорантов в обонятельной слизи [2]. В их мембранах экспрессируются молекулярные рецепторы, специфические к данному пахучему веществу, и компоненты механизмов обонятельной трансдукции, включающие G-белки, сопряженные либо со специфической для обоняния аденилатциклазой 3-го типа (АЦ3) [3], либо с фосфолипазой C, с образованием вторичных посредников, в результате чего открываются циклонуклеотид- или фосфоинозитид-зависимые каналы. Одоранты, относящиеся к острым и гнилостным запахам, не взаимодействуют с ольфакторными рецепторами в мембране обонятельных жгутиков. Они легко

проникают через плазматическую и митохондриальную мембраны и ингибируют клеточное дыхание. Это означает, что механизмы обонятельной трансдукции гетерогенны [4]. Таким образом, обонятельные жгутики выполняют хемо- и механо-сенсорную функции, что, как мы полагаем, является одним из механизмов высокой обонятельной чувствительности [5]. Взаимодействие одорантов с рецепторами приводит к формированию рецепторного потенциала в обонятельных жгутиках и, в конечном итоге, к генерации в аксонах обонятельных сенсорных нейронов потенциалов действия, посылающих информацию о запахе в обонятельную луковицу. Отсюда аксоны нейронов второго порядка посылают прямые проекции в ипсилатеральную пириформную и энторинальную кору, миндалину, гиппокамп и орбитофронтальную кору, а также через переднюю комиссуру к обонятельным кортикальным зонам в контрлатеральном полушарии, обеспечивая интеграцию обонятельных входов с левой и правой стороны [6].

Поскольку обонятельная сенсорная система анатомически наиболее тесно связана с височно-лимбическими и лобными долями, которые в значительной степени вовлечены в различные нейродегенеративные заболевания и лежат в основе социальных, эмоциональных и когнитивных аномалий, исследования обоняния могут служить адекватным инструментом для оценки структурной и функциональной целостности патоморфологических нервных субстратов. Однако обонятельные сенсорные нейроны не получают обратных связей из обонятельных центров, и их чувствительность не регулируется ЦНС. Поэтому важно понимать механизмы, влияющие на состояние рецепторного отдела обонятельного анализатора, а, следовательно, и на его чувствительность. Понимание этих механизмов является актуальным, поскольку они могут представлять особый не только теоретический, но и практический интерес для нейробиологии.

1. ЭКСПРЕССИЯ ИОНОТРОПНЫХ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ (IRs), УЧАСТВУЮЩИХ В ОБОНЯНИИ

Из анализа данных литературы следует, что в цилиарной мембране обонятельных сенсорных нейронов обнаруживаются рецепторы не только к обонятельным стимулам. Известно, что ионотропные рецепторы глутамата (iGluR), представляющие собой ионные каналы, управляемые лигандами, обеспечивают химическую связь между нейронами в синапсах. Вместе с тем вариант подсемейства iGluR, Ionotropic Receptors (IRs), был недавно предложен как новое семейство обонятельных рецепторов, которые в отличие от других типов ионотропных глутаматных рецепторов непосредственно участвуют в обнаружении пахучих веществ и локализуются в обонятельных жгутиках, а не в синапсах. Анализ экспрессии IRs в основном органе обоняния (антенне) плодовой мушки, *Drosophila melanogaster*, которая в данном исследовании использовалась в качестве модели, выявил, что отдельные обонятельные сенсорные нейроны экспрессируют от 2 до 5 различных генов IRs. Показано, что IRs действуют в комбинации, состоящей из трех субъединиц, включая рецепторы, специфичные для одоранта, и один или два корорецептора. Образование гетеромерных IRs комплексов необходимо и достаточно для распознавания запаха и локализации обонятельных жгутиков. По мнению Abuin с соавт. [7], IRs представляют собой интересный пример молекулярной гомологии между периферическими сенсорными и постсинаптическими рецепторами. Из-за сходства с химическими синапсами их предложили в качестве модели для характеристики механизмов активации и регуляции нейронов внешними раздражителями. Авторы полагают, что изначально общий предок этих рецепторов сохранил функцию чувствительного к глутамату рецептора в дистальных дендритных мембранах перифе-

рических сенсорных нейронов аналогично роли iGluR в постсинаптических мембранах интернейронов [7]. Эти рецепторы обнаружены также у москитов [8].

Следовательно, несмотря на то, что обонятельные IRs обнаружены только у насекомых, результаты могут помочь улучшить наше понимание IRs-опосредованной обонятельной трансдукции.

2. В ОБОНЯТЕЛЬНЫХ СЕНСОРНЫХ НЕЙРОНАХ ЭКСПРЕССИРУЮТСЯ NMDA-РЕЦЕПТОРЫ

Молекулярная гомология между периферическими сенсорными и постсинаптическими рецепторами проявляется и в том, что в цилиарной мембране локализуются рецепторы к нейротрансмиттерам, которые непосредственно не участвуют в восприятии пахучего стимула. Они выполняют другую роль в обонянии. Значительное внимание привлекают NMDAR из-за их широкого распространения и функциональной роли, включая развитие мозга, нейронную пластичность, когнитивные функции, эксайтотоксичность, а также участие во многих нейродегенеративных заболеваниях.

Глутамат является возбуждающим нейротрансмиттером в обонятельной системе, а субъединицы его рецептора к N-метил-D-аспартату (NMDA) [GluN1 (NR1), GluN2A (NR2A) и GluN2B (NR2B)] экспрессируются как в синапсах обонятельной луковицы, так и в обонятельном эпителии человека и животных [9] и играют важную модулирующую роль в развитии и функциональной активности обоняния. Эти выводы были подкреплены данными многих исследований. Особенно это относится к NR3A-субъединице, сохраняющей свое функциональное значение у взрослых млекопитающих (мышей и крыс). Показаны относительно высокие уровни мРНК NR3A в обонятельной системе по сравнению с другими частями мозга взрослого человека, что указывает на ее важную роль не только у новорожденных, но и у взрослых. И следует отметить, что NR3A-субъединица, помимо обонятельной луковицы, экспрессируется в обонятельных сенсорных нейронах, модулируя опосредованное NMDA-рецепторами обнаружение запахов, влияя, таким образом на восприятие самых низких интенсивностей одорантов [10].

NR3A-субъединица в составе с другими субъединицами NMDAR модифицирует его гетеромерную структуру, образуя “нетрадиционный” NMDAR с новыми кинетическими свойствами. Обладая сродством связывания с глицином более чем в 650 раз более высоким, чем у NR1, NR3A образует функциональные возбуждающие глициновые рецепторы с низкой проницаемостью для ионов Ca^{2+} . Низкая проницаемость для этого иона обеспечивает NR3A нейропротективные свойства, обусловленные уменьшением притока Ca^{2+} в клетки и, следовательно, предотвращение гибели нейронов при сверхактивации Ca^{2+} -проницаемого NMDAR и избыточного поступления кальция в цитозоль [11–15].

Такая нейрозащитная функция NMDAR важна для обонятельных сенсорных нейронов. Как известно, апикальная часть рецепторных нейронов подвергается прямому воздействию окружающей среды. В обонятельную слизь, в которую погружены обонятельные жгутики (а именно в них осуществляется процесс обонятельной трансдукции), проникают не только пахучие вещества в физиологических концентрациях, но и одоранты в чрезмерных концентрациях, токсические вещества, а также глутамат и другие нейротрансмиттеры. Можно предположить, что при взаимодействии с глутаматом NMDAR, подобно нейронам гиппокампа, активирует аденилатциклазу в обонятельных сенсорных нейронах, увеличивая внутриклеточную концентрацию цАМФ [16]. В результате в обонятельных клетках возникает чрезмерная активация аденилатциклазы 3-го типа посредством двух механизмов — через обонятельные рецепторы и NMDAR, вызывая чрезмерную активность

обонятельных сенсорных нейронов, приводящую к их гибели даже при низких концентрациях одорантов из-за накопления Ca^{2+} в них. Однако благодаря нейропротекторной функции NMDAR, содержащие NR3A-субъединицу, способны обеспечить защитную функцию для рецепторных клеток обонятельного анализатора в экстремальных условиях [17, 18].

Кроме того, известно, что в обонятельном эпителии на протяжении всей жизни млекопитающих, включая человека, протекает нейрогенез, пополняющий популяцию зрелых обонятельных сенсорных нейронов, способных обеспечивать полноценное обонятельное восприятие специфических пахучих молекул [19]. Однако деляция или дефицит NR3A вызывает дефицит продукции зрелых обонятельных сенсорных нейронов и потерю способности обнаружения специфических пахучих веществ. Таким образом, вероятно, экспрессия NR3A в обонятельной структуре может быть важным регулятором, опосредующим созревание рецепторных клеток и восприятие запаха в обонятельной системе [10].

Известно также, что количество зрелых обонятельных сенсорных нейронов определяет нейрональную активность центрального аппарата обонятельного анализатора [20]. Неслучайно ослабление функции NMDAR при некоторых психических (например, шизофрении) заболеваниях сопровождается снижением обоняния, причиной которого является уменьшение количества зрелых обонятельных сенсорных нейронов в обонятельном эпителии [21, 22].

Таким образом, NMDR, содержащий NR3A-субъединицу, помимо обонятельной луковицы экспрессируется в обонятельных сенсорных нейронах взрослых животных и человека, модулируя опосредованное NMDA-рецепторами обнаружение запахов, влияя, таким образом, на восприятие самых низких интенсивностей одорантов. Кроме того, она выполняет нейрозащитную функцию, имеющую большое значение для обонятельных сенсорных нейронов. Экспрессия NMDR, содержащих NR3A-субъединицу в обонятельной структуре, может быть важным регулятором, опосредующим созревание рецепторных клеток и восприятие запаха в обонятельной системе.

3. ЭКСПРЕССИЯ не-NMDA-РЕЦЕПТОРОВ В ОБОНЯТЕЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ

В обонятельном эпителии экспрессируется подгруппа субъединиц не-NMDA-рецепторов, принадлежащих к ионотропным глутаматным рецепторам в сенсорных нейронах. В отличие от обонятельных ионотропных глутаматных рецепторов (см. раздел 2), эти рецепторы не реагируют на обонятельные стимулы. Глутамат и другие аминокислоты, как известно, не являются одорантами для млекопитающих. Кроме аксонов, в дендритных булавах люминальной поверхности обонятельных сенсорных нейронов, которые, как известно, не получают синаптических входов, обнаруживается высокое содержание субъединицы каинатных рецепторов KA2. Присутствие ионотропных глутаматных рецепторов в дендритной булаве оказалось совершенно неожиданным. Наличие этой субъединицы в обонятельном эпителии на специализированных обонятельных булавах обонятельных сенсорных нейронов указывает на то, что эти подтипы каинатных рецепторов могут выполнять новые, несинаптические, функции. Хотя физиологическое значение этих рецепторов пока неясно, полагают, что эти каинат-селективные возбуждающие рецепторы на дендритах обонятельных сенсорных нейронов выполняют новые функции, связанные с модуляцией механизма обонятельной трансдукции в ответ на локально высвобождаемые возбуждающие аминокислоты [23].

Поэтому обонятельные сенсорные нейроны могут, вероятно, служить полезной модельной системой для исследования не-NMDA-рецепторов в механизмах обонятельной сенсорной трансдукции, что может иметь как теоретическое, так и практическое значение для нейробиологии.

4. ДОФАМИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ В ОБОНЯТЕЛЬНЫХ СЕНСОРНЫХ НЕЙРОНАХ

В обонятельных сенсорных нейронах и их нервных окончаниях, как аксонах, так и дендритов, у человека и грызунов обнаружены рецепторы к дофамину [24–26]. Экспрессия и функциональность дофаминовых рецепторов в этих клетках представляют особый интерес для нейробиологов, поскольку эти рецепторы вовлекаются в патогенез таких заболеваний, как шизофрения, болезнь Паркинсона и другие психоневрологические заболевания [9].

Существует несколько подтипов рецепторов к дофамину [27]. По сравнению с обонятельной луковицей, которая содержит и подтип рецепторов D2 и популяцию рецепторов D3, обонятельная слизистая оболочка экспрессирует только рецепторы D2 [22, 28]. Показано, что дофамин через D2-рецепторы оказывает морфогенетические эффекты, которые проявляются в его способности индуцировать или апоптоз или обонятельный тип дифференцировки в линии обонятельных клеток [29]. Дофамин через D2-рецепторы действует непосредственно на клетки обонятельного эпителия, играя важную роль в созревании обонятельных сенсорных нейронов. Обнаружено, что параллельно с действием на обработку информации о запахе, дофамин выполняет функцию фактора роста в перманентном нейрогенезе, происходящем в обонятельном эпителии. Все эти открытия подчеркивают новую роль в качестве фактора роста этой молекулы, в основном известной как нейротрансмиттер [24].

Coronas с соавт. [22] и Koster с соавт. [26] показали, что дофамин модулирует потенциал-зависимые ионные каналы в обонятельных рецепторных клетках. В работах на тонких срезах обонятельного эпителия лягушек по исследованию электро-механического сопряжения в механизме двигательной активности обонятельных жгутиков было продемонстрировано наличие функциональных потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов L типа в мембране этих жгутиков [30]. Активация D2-рецептора приводит к ингибированию Ca^{2+} каналов L-типа в обонятельных сенсорных нейронах. Модулируя эти каналы, дофамин изменяет реакции на запахи, снижая возбудимость обонятельных сенсорных нейронов в отсутствие стимуляции запахом, действуя, таким образом, уже на уровне первичных сенсорных нейронов [31].

Рецепторы дофамина D2 связаны с ингибирующим G-белком G_i , ингибирующим аденилатциклазу. В механизм обонятельной трансдукции вовлекается аденилатциклаза III типа. Действуя через D2-рецепторы, локализующиеся в мембране дендритов обонятельных рецепторных нейронов, дофамин может снижать активность этого фермента, снижая уровни цАМФ и уменьшая реакцию на одоранты, а также ингибировать токи через потенциал-управляемые ионные каналы, уменьшая активируемый гиперполяризацией ток (I_h) [32, 33]. Таким образом, дофамин модулирует обонятельную чувствительность на уровне обонятельных сенсорных нейронов, и присутствие дофаминовых рецепторов в обонятельных рецепторных нейронах предполагает, что чувствительность к запаху может модулироваться нейротрансмиттерами на уровне первичных сенсорных нейронов.

Помимо модулирующей роли в обонянии, дофамин обладает и нейрозащитным эффектом на уровне рецепторного аппарата обонятельного анализатора. Показано, что концентрация дофамина в носовой слизи увеличивается в ответ на вредные раздражители и травмы в обонятельном эпителии [31, 34, 35]. Опосредованное D2-рецептором подавление потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов может быть новым нейрозащитным механизмом для обонятельных сенсорных нейронов. Таким образом, D2-рецепторы совместно с NMDA-рецепторами, содержащими NR3A-субъединицу, снижая поступление кальция в цитозоль через потенциал-зависимые и циклонуклео-

тид-зависимые каналы соответственно, объединяют свои усилия в борьбе за сохранение жизнедеятельности обонятельных сенсорных нейронов в чрезвычайных условиях.

Таким образом, дофамин модулирует обонятельную чувствительность на уровне обонятельных сенсорных нейронов. Это означает, что чувствительность к запаху может модулироваться нейротрансмиттерами на уровне первичных сенсорных нейронов.

5. СЕРТОНИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ, ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ В ОБОНЯТЕЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ

Помимо дофаминовых, в культуре обонятельного эпителия человека экспрессируются серотониновые рецепторы 5HTR2C, сопряженные с G-белком, что делает эти клетки жизнеспособными инструментами для исследования рецепторов 5HT у конкретных индивидуумов для изучения нервно-психических заболеваний [9].

В обонятельном эпителии мышей обнаружены подтипы серотониновых рецепторов 5-HT1A и 5-HT1B. Причем, рецепторы подтипа 5-HT1A локализуются в клеточных телах нейронов, а рецепторы 5-HT1B – в дендритах и выступающих в люминальную полость дендритных булавах обонятельных рецепторных нейронов. Полагают, что рецепторы 5-HT1A и 5-HT1B могут играть роль в модуляции периферических обонятельных сигналов путем регулирования выходящих калиевых токов. Снижение калиевых токов под действием экзогенного серотонина на обонятельных сенсорных нейронах, по-видимому, обуславливают повышенную возбудимость обонятельных сенсорных нейронов при активации серотониновых рецепторов. Однако точные механизмы взаимодействия серотонина и рецепторов 5-HT1A и 5-HT1B в обонятельных сенсорных нейронах пока не ясны [36].

6. ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ К АЦЕТИЛХОЛИНУ И АДРЕНАЛИНУ В ОБОНЯТЕЛЬНЫХ СЕНСОРНЫХ НЕЙРОНАХ

В обонятельном эпителии локализуются мускариновые рецепторы [37, 38]. Методом визуализации кальция в мембране обонятельных жгутиков обонятельных сенсорных нейронов, непосредственно взаимодействующих с обонятельным стимулом и обеспечивающих обонятельную трансдукцию, были выявлены мускариновые ацетилхолиновые рецепторы типа 3 (M3-R), которые модулируют обонятельные ответы [39, 40].

По сведениям Jiang с соавт. [31], M3-R физически взаимодействуют с обонятельными рецепторами, образуя стабильные гетеромеры. При этом активация M3-R ингибирует рекрутирование β -аррестина-2 к обонятельному рецептору, что приводит к усилению индуцированного запахом ответа в рецепторных нейронах. Таким образом, ацетилхолин, выделяемый в обонятельную слизь, может играть роль в модулировании обработки обонятельной информации уже на начальных этапах передачи сигнала в обонятельной системе, при этом отсутствие экспрессии M3-R приводит к ослаблению функции обонятельных сенсорных нейронов у млекопитающих. Эти данные убедительно подтверждают роль ацетилхолина в регуляции обоняния на периферии и повышают вероятность того, что ацетилхолин может влиять на реакции этих нейронов на обонятельную стимуляцию.

Об этом свидетельствует и способность M3-R взаимодействовать не с одним, а с большим количеством обонятельных рецепторов, воспринимающих разнообразные специфические пахучие молекулы. Состояние активации M3-R является важным фактором, определяющим его влияние на механизм ольфакторной трансдукции, поскольку M3-R усиливает функцию обонятельных рецепторов, и его состояние активации влияет на опосредованную запахом активацию в обонятельных сенсорных нейронах. Это обуславливается тем, что обонятельные рецепторы и

M3-R вместе усиливают активность аденилатциклазы 3 в отсутствие одорантов. То есть обонятельные сенсорные нейроны уже готовы воспринимать запахи с меньшей концентрацией и при этом увеличивать концентрацию цАМФ, достаточную для генерации рецепторного потенциала, способного генерировать потенциалы действия и активировать нейроны обонятельной луковицы [40].

Совместная цилиарная локализация M3-R и обонятельных рецепторов в обонятельных сенсорных нейронах является примером, в котором необонятельный рецептор, сопряженный с G-белком, экспрессируясь вместе с обонятельным рецептором, может существенно изменить активность и эффективность большого количества обонятельных рецепторов.

Учитывая обширную иннервацию обонятельной слизистой оболочки холинергическими парасимпатическими нейронами, можно предположить, что секретируемый ацетилхолин может активировать мускариновые рецепторы на обонятельных сенсорных нейронах. При этом уже низкая концентрация ацетилхолина, независимо от того, доступен ли он постоянно или высвобождается при стимуляции обонятельного рецептора, может улучшить обонятельный ответ.

Кроме того, известно, что люди и животные имеют низкие пороги обнаружения запахов в процессе обучения. Эта обонятельная тренировка модулируется ацетилхолином. В результате модуляции функции молекулярных обонятельных рецепторов ацетилхолином в цилиарных мембранах обонятельных клеток снижаются пороги генерации спайков в аксонах этих клеток, увеличивая таким образом возбудимость обонятельного анализатора [41]. Вероятно, ацетилхолин, оказывая прямое влияние на активацию обонятельных рецепторов, может тем самым способствовать обонятельному обучению уже на молекулярном уровне.

Полагают, что механизм этого усиления объясняется тем, что взаимодействие между обонятельными рецепторами и M3-R изменяет конформацию обонятельного рецептора или приводит к лиганд-индуцированному изменению его конформации, что улучшает связывание с лигандом. Другая возможность заключается том, что гетеромеры M3-R и обонятельные рецепторы могут связываться с G-белками более эффективно, чем мономерные рецепторы.

Полагают также, что M3-R не только модулируют активность обонятельных рецепторов, но и вовлекают свои собственные внутриклеточные сигнальные системы. Например, активация в обонятельных жгутиках специфических для данного запаха обонятельных рецепторов, может активировать M3-R, которые затем переключат сигнальную трансдукцию с аденилатциклазного на фосфоинозитидный сигнальный путь [38].

В обонятельных жгутиках экспрессируются также рецепторы к адреналину. Полагают, что он тоже модулирует функцию обонятельных рецепторов [42]. Считают, что адреналин усиливает контраст обонятельного восприятия, напрямую влияя на кодирование сигнала обонятельных рецепторных клеток, снижая пороги кальциевого тока T-типа в них посредством цАМФ-зависимого фосфорилирования [43].

Таким образом, ацетилхолин, выделяемый в обонятельную слизь, может играть роль в модулировании обработки обонятельной информации уже на начальных этапах передачи сигнала в обонятельной системе. Ацетилхолин, оказывая прямое влияние на активацию обонятельных рецепторов, может тем самым способствовать обонятельному обучению уже на молекулярном уровне, а адреналин усиливает контраст обонятельного восприятия.

7. ИСТОЧНИКИ ПОЯВЛЕНИЯ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ В ОБОНЯТЕЛЬНОЙ СЛИЗИ

Откуда в обонятельной слизи берутся нейротрансмиттеры? Слизь на поверхности обонятельной слизистой оболочки, как известно, представляет собой среду, в

которой происходят перерецепторные процессы, связанные с обонятельной трансдукцией [44]. В обонятельной слизистой оболочке всех позвоночных, кроме рыб, располагаются Боуменовы железы. Они состоят из ацинусов, которые содержат слизистые или серозные клетки, или те и другие, а также протоки, которые проходят сквозь обонятельный эпителий для доставки секрета к эпителиальной поверхности. В обонятельном эпителии всех позвоночных присутствуют опорные клетки, которые могут участвовать в регуляции состава обонятельной слизи посредством микропиноцитозной секреции и эндоцитоза.

Секреция желез Боумена и вазомоторная активность в обонятельной слизистой оболочке регулируются нервными элементами, внешними по отношению к первичным обонятельным нейронам. Нервные волокна содержат множество нейроактивных пептидов и имеют несколько мишеней в обонятельной слизистой оболочке. Ультраструктурные исследования нервных окончаний в обонятельной слизистой оболочке продемонстрировали наличие адренергического, холинергического и пептидергического воздействия на железы, кровеносные сосуды и меланоциты в собственной пластинке и пептидергические окончания в обонятельном эпителии. Нервными истоками внешних нервных волокон и окончаний являются тройничный, терминальный и вегетативный нервы [45].

Вегетативная стимуляция вызывает выделение слизи. Кровеносные сосуды и железы обонятельной подслизистой оболочки позвоночных получают симпатическую и парасимпатическую иннервацию. Волокна, содержащие тирозингидроксилазу и предположительно адренергические симпатические аксоны, простираются до базальной мембраны и присутствуют внутри желез [46]. За счет парасимпатической иннервации выделяется ацетилхолин, который активен при низких уровнях стресса, например, во время кормления [40].

Посредством флуоресцентных маркеров, методами иммуоцитохимии и конфокальной кальциевой визуализации в срезах обонятельного эпителия выявили несколько подклассов микровиллярных клеток, осуществляющих паракриновую регуляцию в обонятельном эпителии. В частности, идентифицирована субпопуляция микровиллярных клеток, коэкспрессирующих TRPM5 (терморецепторы) и холинацетилтрансферазу (ChAT, фермент, необходимый для синтеза ацетилхолина) [47, 48]. Используя трансгенных мышей и иммуоцитохимическое мечение, выявили, что эти клетки являются холинергическими. Они реагируют на запах и тепловую (холодовую) стимуляцию мобилизацией внутриклеточного Ca^{2+} и высвобождают ацетилхолин в обонятельный эпителий [47].

Это означает, что ацетилхолин может синтезироваться и высвобождаться ими локально для модуляции активности соседних опорных клеток и обонятельных сенсорных нейронов. Эти микровиллярные клетки не иннервируются тройничным нервом. Интересно, что обонятельные сенсорные нейроны помимо M3-R, которые усиливают активность обонятельных рецепторов [38], экспрессируют ингибирующие M4-R и M5-R [47]. Так обеспечивается внутренний механизм связи внешней стимуляции с холинергической модуляцией деятельности в обонятельном эпителии.

В настоящее время неизвестно, переносятся ли нейропептиды или нейротрансмиттеры из капилляров в обонятельный эпителий через опорные клетки. Однако учитывая, что многие из этих молекул эффективны при наномолярных концентрациях, такой механизм доставки кажется правдоподобным. Более того, многие из сигнальных молекул, присутствующих в опорных клетках и высвобождаемых ими, сами модулируют чувствительность обонятельных сенсорных нейронов.

Встает вопрос — каким образом дофамин оказывается в апикальной области обонятельных сенсорных нейронов? О его наличии в этой области свидетельствуют данные анализа обонятельной слизи, собранной с поверхности обонятельного

эпителия при попадании вредных раздражителей в носовую полость. Оказалось, что эти раздражители вызывают временное повышение концентрации дофамина в слизи [28]. Уровни симпатических нейромедиаторов дофамина и норадреналина в слизи, покрывающей обонятельный эпителий, временно повышаются после стимуляции CO₂ [46]. Обонятельная слизистая оболочка получает внешнюю иннервацию от различных афферентов тройничного нерва, которые проникают через базальную мембрану и доходят до апикальной части нейроэпителия [49]. Это предполагает, что дофамин, высвобождаемый из этих волокон во время вредной стимуляции, диффундирует к рецепторам на обонятельных сенсорных нейронах, минуя специализированные дофаминергические синапсы [25, 26, 46].

Дофамин и норадреналин высвобождаются из симпатических нервных окончаний около ацинарных клеток Боуменовых желез в собственной пластинке обонятельной слизистой оболочки. Показано, что катехоламины присутствуют в носовой слизи и что их концентрации увеличиваются при стимуляции тройничного нерва. Базальные концентрации достигают 25.5 ± 13.1 нМ для норадреналина и 10.9 ± 3.9 нМ для дофамина. При 5-минутной стимуляции тройничного нерва концентрация норадреналина увеличивается до 88.6 ± 33.7 нМ, а дофамина — до 31.7 ± 13.1 нМ. Кроме того, вероятно, катехоламины высвобождаются в слизь посредством симпатической иннервации обонятельной слизистой оболочки, поскольку удаление верхнего шейного ганглия снижает концентрацию дофамина и норадреналина в обонятельной слизистой оболочке на 75% и больше. Концентрация дофамина в носовой слизи крыс после стимуляции тройничного нерва является физиологически значимой. Как уже упоминалось, способность дофамина десенсибилизировать обонятельные сенсорные нейроны может быть особенно важной в присутствии вредных химикатов. Сенсibilизация этих нейронов может контролироваться факторами, влияющими на мотивационное состояние, такими как голод или стресс [34].

Таким образом, нейротрансмиттеры попадают в обонятельную слизь различными путями, включающими тройничный, терминальный и вегетативный нервы, симпатический и парасимпатический пути, функционирование микровиллярных клеток, осуществляющих паракриновую регуляцию в обонятельном эпителии. Эти клетки являются холинергическими и высвобождают ацетилхолин в обонятельный эпителий. Многие из сигнальных молекул присутствуют в опорных клетках и высвобождаются ими. Взаимодействуя со своими рецепторами на мембране обонятельных сенсорных нейронов, нейротрансмиттеры модулируют их чувствительность, а следовательно, чувствительность обонятельной сенсорной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в обонятельных сенсорных нейронах экспрессируются не только молекулярные белки-рецепторы, специфические для данной пахучей молекулы, но и рецепторы к таким нейромедиаторам, как глутамат, дофамин, серотонин, адреналин, ацетилхолин. Изложенные литературные данные позволяют сделать заключение, что обонятельные сенсорные нейроны могут быть источником, а также мишенью для определенных нейромодуляторов. В результате обработка сигналов, происходящая на уровне первичных сенсорных нейронов, регулируется внешними влияниями и внутренним состоянием организма и динамически приспосабливается к ним.

Нейротрансмиттерные пути в обонятельных сенсорных нейронах представляют особый не только теоретический, но и практический интерес для нейробиологии, поскольку они вовлекаются в патогенез различных психоневрологических расстройств и нейродегенеративных заболеваний. Это позволяет связать функцио-

нальные и молекулярные характеристики нервных клеток с клиническими характеристиками пациентов, от обонятельного нейроэпителлия которых получают культуры обонятельных рецепторных нейронов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2014–2020 гг. (ГП-14, раздел 63).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанные с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сбор данных, перевод статей, написание и редактирование статьи (Е.В.Б.); идея статьи и сбор данных (В.О.С.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *McClintock TS, Khan N, Xie C, Martens JR* (2020) Maturation of the Olfactory Sensory Neuron and Its Cilia. *Chemical Senses* 45: 805–822. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa070>
2. *Самойлов ВО, Бигдай ЕВ, Руденко ЯН, Бекусова ВВ, Дудич БА* (2008) Две молекулярные системы подвижности обонятельных жгутиков лягушки. *Биофизика* 53: 997–100. [*Samoilov VO, Bigdai EV, Dudich BA, Rudenko YN, Bekusova VV* (2008) Two molecular motility systems of the frog olfactory cilia. *Biophysics* 53: 539–543. (In Russ)].
3. *Qiu L, LeBel R, Storm DR, Chen X* (2016) Type 3 adenylyl cyclase: a key enzyme mediating the cAMP signaling in neuronal cilia. *J Physiol Pathophysiol Pharmacol* 8: 95–108.
4. *Бигдай ЕВ* (2004) Гетерогенность молекулярных механизмов обонятельной рецепции. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 90: 790–800. [*Bigdai EV* (2004) Heterogeneity of molecular mechanisms of olfactory reception. *Russ J Physiol* 90: 790–800. (In Russ)].
5. *Бигдай ЕВ, Самойлов ВО* (2018) Хемосенсорные и механосенсорные функции обонятельных жгутиков. *Биофизика* 63: 1146–1153. [*Bigdai EV, Samojlov VO* (2018) Chemosensory and mechanosensory functions of olfactory cilia. *Biophysics* 63: 1146–1153. (In Russ)]. <https://doi.org/10.1134/S0006350918060027>
6. *Nagayama S, Enerva A, Fletcher ML, Masurkar AV, Igarashi KM, Mori K, Chen WR* (2010) Differential axonal projection of mitral and tufted cells in the mouse main olfactory system. *Front Neural Circuits* 4: 1–8. <https://doi.org/10.3389/fncir.2010.00120>
7. *Abuin L, Bargeton B, Ulbrich MH, Isacoff EY, Kellenberger S, Benton R* (2011) Functional Architecture of Olfactory Ionotropic Glutamate Receptors. *Neuron* 69: 44–60. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.042>
8. *Chen Q, Man Y, Li J, Pei D, Wu W* (2017) Olfactory Ionotropic Receptors in Mosquito *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol* 54: 1229–1235. <https://doi.org/10.1093/jme/tjx063>
9. *Borgmann-Winter KE, Rawson NE, Wang H-Y, Wang H, MacDonald ML, Ozdener MH, Yee KK, Gomez G, Xu J, Bryant B, Adamek G, Mirza N, Pribitkin E, Hahn C-G* (2009) Human olfactory epithelial cells generated in vitro express diverse neuronal characteristics. *Neuroscience* 158: 642–653. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.09.059>
10. *Lee JH, Wei L, Deveau TC, Gu X, Yu SP* (2016) Expression of the NMDA receptor subunit GluN3A (NR3A) in the olfactory system and its regulatory role on olfaction in the adult mouse. *Brain Struct Funct* 221: 3259–3273. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1099-3>
11. *Kehoe LA, Bernardinelli Y, Muller D* (2013) GluN3A: An NMDA Receptor Subunit with Exquisite Properties and Functions. *Neural Plasticity* 1–12. <https://doi.org/10.1155/2013/145387>
12. *Tong G, Takahashi H, Tu S, Shin Y, Talantova M, Zago W, Xia P, Nie Z, Goetz T, Zhang D, Lipton SA, Nakanishi N* (2008) Modulation of NMDA Receptor Properties and Synaptic Transmission by the NR3A Subunit in Mouse Hippocampal and Cerebrocortical Neurons. *J Neurophysiol*

- 99: 122–132.
<https://doi.org/10.1152/jn.01044.2006>
13. *Nakanishi N, Tu S, Shin Y, Cui J, Kurokawa T, Zhang D, Chen H-SV, Tong G, Lipton SA* (2009) Neuroprotection by the NR3A Subunit of the NMDA Receptor. *J Neurosci* 29: 5260–5265.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1067-09.2009>
14. *Henson MA, Larsen RS, Lawson SN, Pérez-Otano I, Nakanishi N, Lipton SA, Philpot BD* (2012) Genetic Deletion of NR3A Accelerates Glutamatergic Synapse Maturation. *PLoS One* 7: e42327.
15. *Low C-M, Wee KS-L* (2010) New Insights into the Not-So-New NR3 Subunits of N-Methyl-D-aspartate Receptor: Localization, Structure, and Function. *Mol Pharmacol* 78: 1–11.
<https://doi.org/10.1124/mol.110.064006>
16. *Chetkovich DM, Sweatt JD* (1993) NMDA Receptor Activation Increases Cyclic AMP in Area CA 1 of the Hippocampus via Calcium/Calmodulin Stimulation of Adenylyl Cyclase. *J Neurochem* 61: 1933–1942.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1993.tb09836.x>
17. *Lee JH, Wei ZZ, Chen D, Gu X, Wei L, Yu SP* (2015) A neuroprotective role of the NMDA receptor subunit GluN3A (NR3A) in ischemic stroke of the adult mouse. *Am J Physiol Cell Physiol* 308: C570–C577.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00353.2014>
18. *Kleene SJ* (2008) The Electrochemical Basis of Odor Transduction in Vertebrate Olfactory Cilia. *Chem Senses* 33P: 839–859.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjn048>
19. *Hanh C-G, Han L-Y, Rawson NE, Mirza N, Borgmann-Winter K, Lenox RH, Arnold SE* (2005) In Vivo and In Vitro Neurogenesis in Human Olfactory Epithelium. *J Compar Neurol* 483: 154–163.
<https://doi.org/10.1002/cne.20424>
20. *Pantazopoulos H, Boyer-Boiteau A, Holbrook EH, Jang W, Hahn C-G, Arnold SE, Berretta S* (2013) Proteoglycan abnormalities in olfactory epithelium tissue from subjects diagnosed with schizophrenia. *Spec Sect Negat Symptoms* 150: 366–372.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.08.013>
21. *Arnold SE, Han L-Y, Moberg PJ, Turetsky BI, Gur RE, Trojanowski JQ, Hahn C-G* (2001) Dysregulation of olfactory receptor neuron lineage in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 58: 829–835.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.9.829>
22. *Javitt DC* (2007) Glutamate and Schizophrenia: Phencyclidine, N-Methyl-D-Aspartate Receptors, and Dopamine–Glutamate Interactions. *Integrat Neurobiol Schizophr* 78: 69–108.
[https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(06\)78003-5](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(06)78003-5)
23. *Thukral V, Chikaraishi D, Hunter DD, Wang JKT* (1997) Expression of non-N-Methyl-D-Aspartate glutamate receptor Subunits in the olfactory epithelium. *Neuroscience* 79: 411–424.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(96\)00699-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(96)00699-9)
24. *Fe'ron F, Vincent A, Mackay-Sim A* (1999) Dopamine promotes differentiation of olfactory neuron in vitro. *Brain Res* 845: 252–259.
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(99\)01959-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)01959-9)
25. *Coronas V, Srivastava LK, Liang J-J, Jourdan F, Moyse E* (1997) Identification and localization of dopamine receptor subtypes in rat olfactory mucosa and bulb: a combined in situ hybridization and ligand binding radioautographic approach. *J Chem Neuroanat*. 12: 243–257.
[https://doi.org/10.1016/s0891-0618\(97\)00215-9](https://doi.org/10.1016/s0891-0618(97)00215-9)
26. *Koster NL, Norman AB, Richtand NM, Nickell WT, Puche AC, Pixley YSK, Shipley MT* (1999) Olfactory receptor neurons express D2 dopamine receptors. *J Comp Neurol* 411: 666–673.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19990906\)411:4<666::aid-cne10>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19990906)411:4<666::aid-cne10>3.0.co;2-s)
27. *Martel JC, McArthur SG* (2020). Dopamine Receptor Subtypes, Physiology and Pharmacology: New Ligands and Concepts in Schizophrenia. *Front Pharmacol* 11.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01003>
28. *Carli M, Kolachalam S, Aringhieri S, Rossi M, Giovannini L, Maggio R, Scarsell M* (2018) Dopamine D2 Receptors Dimers: How can we Pharmacologically Target Them? *Current Neuropharmacol* 16: 222–230.
<https://doi.org/10.2174/1570159X15666170518151127>
29. *Coronas V, Féron F, Hen R., Sicard G, Jourdan F, Moyse E* (1997) In Vitro Induction of Apoptosis or Differentiation by Dopamine in an Immortalized Olfactory Neuronal Cell Line. *J Neurochem* 69: 1870–1881.
30. *Бигдай ЕВ, Фуфачев ДК, Петров ПР, Самойлов ВО* (2017) Механизмы электромеханического и электрохимического сопряжений в обонятельных жгутиках лягушки (*Rana temporaria*). *Биофизика* 62: 311–318. [*Bigdaj EV, Samojlov VO, Fufachev DK, Petrov PR* (2017) Mechanisms of electromechanical and electrochemical coupling in olfactory cilia of the frog

- (*Rana temporaria*). Biophysics 62: 240–246. (In Russ)].
<https://doi.org/10.1134/S0006350917020051>
31. Hegg CC, Lucero MT (2004) Dopamine Reduces Odor- and Elevated-K⁺-Induced Calcium Responses in Mouse Olfactory Receptor Neurons In Situ. J Neurophysiol 91: 1492–1499.
 32. Vargas G, Lucero MT (1999) Dopamine modulates inwardly rectifying hyperpolarization-activated current (I_h) in cultured rat olfactory receptor neurons. J Neurophysiol 81: 149–158.
<https://doi.org/10.1152/jn.1999.81.1.149>
 33. Yano H, Cai N-S, Xu M, Verma RK, Rea W, Hoffman AF, Shi L, Javitch JA, Bonci A, Ferré S (2018) Gs- versus Golf-dependent functional selectivity mediated by the dopamine D1 receptor. Nat Commun 9: 486.
<https://doi.org/10.1038/s41467-017-02606-w>
 34. Lucero MT, Squires A (1998) Catecholamine concentrations rat nasal mucus are modulated by trigeminal stimulation of the nasal cavity. Brain Res 807: 234–236.
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00825-7](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00825-7)
 35. Coronas V, Krantic S, Jourdan F, Moyse E (1999) Dopamine receptor coupling to adenylyl cyclase in rat olfactory pathway: a combined pharmacological-radioautographic approach. Neurosci 90: 69–78.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(98\)00460-6](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(98)00460-6)
 36. Gao S, Guo X, Liu T, Liu J, Chen W, Xia Q, Chen Y, Tang Y (2013) Serotonin Modulates Outward Potassium Currents in Mouse Olfactory Receptor Neurons. Physiol Res 62: 455–462.
<https://doi.org/10.33549/physiolres.932413>
 37. Hedlund B, Shepherd GM (1983) Biochemical studies on muscarinic receptors in the salamander olfactory epithelium. FEBS Lett 162: 428–431.
[https://doi.org/10.1016/0014-5793\(83\)80801-1](https://doi.org/10.1016/0014-5793(83)80801-1)
 38. Li YR, Matsunami H (2011) Activation state of the M3 muscarinic acetylcholine receptor modulates mammalian odorant receptor signaling. Sci Signal 4: ra1.
<https://doi.org/10.1126/scisignal.2001230>
 39. Hall RA (2011) Autonomic modulation of olfactory signaling. Sci Signal 4: Pe1.
<https://doi.org/10.1126/scisignal.2001672>
 40. Jiang Y, Li YR, Tian H, Ma M, Matsunami H (2015). Muscarinic Acetylcholine Receptor M3 Modulates Odorant Receptor Activity via Inhibition of β -Arrestin-2 Recruitment. Nat Commun 6: 6448.
<https://doi.org/10.1038/ncomms7448>
 41. Ohkuma M, Kawai F, Miyachi E (2013) Acetylcholine enhances excitability by lowering the threshold of spike generation in olfactory receptor cells. J Neurophysiol 110: 2082–2089.
<https://doi.org/10.1152/jn.01077.2012>
 42. Omura M, Grosmaître X, Ma M, Mombaerts P (2014) The β 2-adrenergic receptor as a surrogate odorant receptor in mouse olfactory sensory neurons. Mol Cell Neurosci 58: 1–10.
<https://doi.org/10.1016/j.mcn.2013.10.010>
 43. Kawai F, Kurahashi T, Kaneko A (1999) Adrenaline enhances odorant contrast by modulating signal encoding in olfactory receptor cells. Nat Neurosci 2: 133–138.
 44. Gänger S, Schindowski K (2018) Tailoring Formulations for Intranasal Nose-to-Brain Delivery: A Review on Architecture, Physico-Chemical Characteristics and Mucociliary Clearance of the Nasal Olfactory Mucosa. Pharmaceutics 10: 116.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030116>
 45. Getchell ML, Getchell TV (1992) Fine Structural Aspects of Secretion and Extrinsic Innervation in the Olfactory Mucosa. Microsc Res Techn 23: 111–127.
<https://doi.org/10.1002/jemt.1070230203>
 46. Lucero MT (2013) Peripheral Modulation of Smell: Fact or Fiction? Semin Cell Dev Biol 24: 58–70.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.09.001>
 47. Ogura T, Szebenyi SA, Krosnowski K, Sathyanesan A, Jackson J, Lin W (2011) Cholinergic microvillous cells in the mouse main olfactory epithelium and effect of acetylcholine on olfactory sensory neurons and supporting cells. J Neurophysiol 106: 1274–1287.
<https://doi.org/10.1152/jn.00186.2011>
 48. Lin W, Margolskee R, Donnert G, Hell SW, Restrepo D (2007) Olfactory neurons expressing transient receptor potential channel M5 (TRPM5) are involved in sensing semiochemicals. Proc Natl Acad Sci USA 104: 2471–2476.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0610201104>
 49. Schaefer ML, Bottger B, Silver WL, Finger TE (2002). Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: a potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli. J Comp Neurol 444: 221–226.
<https://doi.org/10.1002/cne.10143>

The Role of Neurotransmitters in the Functioning of Olfactory Sensory Neurons**E. V. Bigday^{a, *} and V. O. Samoilov^a***^aPavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia***e-mail: bigday50@mail.ru*

The article analyzes the literature data, from which it follows that olfactory sensory neurons (OSN) combine the properties typical of olfactory receptor cells designed to perceive odors and the properties inherent in CNS neurons. This is due to the fact that in the olfactory flagella expressing molecular receptor proteins specific for this odorous molecule, receptors for neurotransmitters such as glutamate, dopamine, serotonin, adrenaline, and acetylcholine are also localized. They play a neuroprotective and modulating role in the functioning of the receptor apparatus of the olfactory analyzer. In addition, the expression and functionality of receptors for these neurotransmitters in OSN is of particular interest, as they are implicated in the pathogenesis of diseases such as schizophrenia, Parkinson's disease, and other neuropsychiatric diseases.

Keywords: olfactory sensory neurons, NMDA receptors, dopamine receptors, muscarinic acetylcholine receptors, serotonin receptors, glutamate